

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)

ТОМ 11
№

2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ



**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ КЛАПАННОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ В РЕВМАТОЛОГИИ

**СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ – ТРОМБОТИЧЕСКИЕ
И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ**

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ –
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ**

Журнал включен в перечень изданий ВАК (Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук).

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 2^{ТОМ 11} '17

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Синопальников Александр Игоревич, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Адрес редакции:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Выпускающий редактор В.А. Наумкина
Корректор Р.В. Журавлева
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77–36931 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна. Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2017.
Том 11. № 2. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколер»

Тираж 10 000 экз.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Виноградова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заслуженный педагог РФ, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Гиляров Михаил Юрьевич, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра, заместитель главного врача по терапевтической помощи Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии №1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор, директор Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лила Александр Михайлович, д.м.н., профессор, ВРИО директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мамедов Мехман Ниязович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олео Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мухин Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов, главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии факультета усовершенствования врачей (Москва, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный терапевт, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научной части ФГБНУ «Государственный научный центр дерматологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алеся Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемицану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии университета Святого Ивана Рильски (София, Болгария)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2008, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

No 2 VOL. 11 '17

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the of Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

Alexander I. Sinopalnikov, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, State Institute of Improvement of Doctors of the Ministry of Education of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:
Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3,
24 Kashirskoye Shosse,
Build. 15, Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Managing Editor V.A. Naumkina
Proofreader R.V. Zhuravleva
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
R.A. Kuznetsov, +7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
ИИТ № ФЦ 77–36931 dated
21 July 2009.*

**If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Klinisist".**

**The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2017.
Vol. 11. № 2. 1–80.

© PH "ABV-Press", 2017

Printed at the
Mediacolor LLC

10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

Tatiana L. Vinogradova, MD, PhD, Professor, Honored Teacher of the Russian Federation, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Gilyarov, MD, PhD, Head of the Regional Vascular Center, Deputy chief physician for therapeutic care, N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Associate Professor of Department of Preventive and Emergency Cardiology, Professor of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Director of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of Moscow, Chief General Practitioner of the Department of Health of Moscow (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, MD, PhD, Professor, Head of Urology Department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikolay A. Mukhin, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapy and Occupational Diseases, Director of the E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Rheumatology Department of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department № 1 of the Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Raphael G. Oganov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists, Chief Research Scientist, State Research Center of National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

SCIENTIFIC EDITORS

Arfenya E. Karamova, PhD, Lead Researcher of the Scientific Division, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S.H. Avdalbekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogy Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center "AYAN", Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова*
 Анти тромботическая терапия пациентов с клапанной болезнью сердца: что нового? 10

ОБЗОРЫ

- Д.В. Буханова, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, А.Г. Дилбарян*
 Прокальцитонин тест в ревматологии 16
- Е.В. Арсеньев, С.В. Тополянская*
 Тромботические и тромбоемболические осложнения при системных васкулитах 24
- М.С. Соболева*
 Факторы приверженности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным современных исследований 33

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Куликов, Л.А. Бокерия*
 Исследование электрофизиологических параметров предсердий у пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий и клапанной патологией 40
- С.Ю. Мухтаренко, Т.М. Мураталиев, Ю.Н. Неклюдова, З.Т. Раджапова, В.К. Звенцова*
 Гендерные особенности аффективных расстройств у больных острым инфарктом миокарда. 49

ЛЕКЦИИ

- Е.В. Первова*
 Современные методы амбулаторного мониторингирования электрокардиограммы. Клиническое применение. 58

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина*
 Новые возможности локальной терапии болевого синдрома в спине 74

CONTENTS

EDITORIAL

- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Yu. Andriyashkina, N.A. Demidova*
Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease: what's new? 10

REVIEWS

- D.V. Bukhanova, B.S. Belov, G.M. Tarasova, A.G. Dilbaryan*
Procalcitonin testing in rheumatology 16
- E.V. Arseniev, S.V. Topolyanskaya*
Thrombotic and thromboembolic complications in systemic vasculitis 24
- M.S. Soboleva*
The review of modern studys about the importance of compliance of patients to treatment of cardiovascular diseases 33

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- A.A. Kulikov, L.A. Bokeriya*
Examination of electrophysiological parameters of the atriums in patients with long-term persistent form
of atrial fibrillation and valvular heart disease 40
- S.Yu. Mukhtarenko, T.M. Murataliev, Yu.N. Nekludova, Z.T. Radzhapova, V.K. Zventssova*
Gender-related characteristics of affective disorders in patients with acute myocardial infarction 49

LECTIONS

- E.V. Pervova*
Current methods of outpatient electrocardiographic monitoring. Clinical aspects 58

PHARMACOTHERAPY

- N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Y. Andriyashkina³*
New possibilities for local therapy of back pain syndrome 74

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: ЧТО НОВОГО?

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

В статье представлен обзор современных данных и анализ опубликованных в 2017 г. рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии относительно применения анти тромботической терапии у пациентов с клапанной болезнью сердца. Продемонстрированы результаты исследований, посвященных применению новых оральных антикоагулянтов при клапанной болезни сердца.

Ключевые слова: пороки сердца, клапанная болезнь сердца, клапанная патология, фибрилляция предсердий, митральный стеноз, митральная регургитация, аортальная регургитация, аортальный стеноз, варфарин, антагонисты витамина К, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан, абляция

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-10-15

ANTITHROMBOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH VALVULAR HEART DISEASE: WHAT'S NEW?

N.A. Shostak, A.A. Klimentko, D.Yu. Andriyashkina, N.A. Demidova

Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

The article presents an overview of modern data and an analysis of the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery published in 2017 regarding the use of antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease. The results of studies devoted to the use of new oral anticoagulants in patients with valvular heart disease are demonstrated.

Key words: heart defects, valvular heart disease, valvular pathology, atrial fibrillation, mitral stenosis, mitral regurgitation, aortic regurgitation, aortic stenosis, warfarin, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban, ablation

Введение

В настоящее время в клиническую практику активно внедряются новые оральные антикоагулянты (НОАК), которые при венозной тромбоэмболии и неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) позволили заменить варфарин в большинстве случаев. Для НОАК характерны быстрое начало действия и возможность применения в фиксированных дозировках без обычного контроля показателей коагуляции, они более эффективны, безопасны и удобны в использовании, чем антагонисты витамина К (АВК) [1]. Большинство исследований, посвященных профилактике инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, касались неклапанной патологии сердца [2]. В крупные международные исследования, сравнивающие НОАК и АВК, было включено значительное число пациентов с клапанной болезнью сердца (КБС), что позволило оценить возможность использования ривароксабана, апиксабана, дабигатрана и эдоксабана у больных с аортальным стенозом (АС), аортальной

регургитацией (АР) или митральной регургитацией (МР), осложненными ФП. Больные с умеренным и тяжелым митральным стенозом (МС), а также после протезирования клапанов сердца механическим протезом исключались из исследований в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Анализ исследований, посвященных применению новых оральных антикоагулянтов при клапанной болезни сердца

В исследовании ROCKET AF сравнивали эффективность и безопасность назначения ривароксабана и варфарина у больных с ФП с целью профилактики инсультов и других эмболических осложнений. Каждый 7-й пациент с ФП в этом исследовании имел значимое поражение клапанного аппарата. Изначально из исследования были исключены пациенты с тяжелым МС и механическими протезами клапанов. Показана равнозначная эффективность ривароксабана в сравнении с варфарином в предотвращении

инсультов и системных эмболий в группах больных с КБС и без КБС и ФП [3].

В исследовании ARISTOTLE, включавшем 4808 пациентов (из них 26,4 % больных с ФП) с умеренным или тяжелым пороком сердца, а также перенесших его хирургическое лечение, продемонстрировано, что апиксабан в суточной дозе 10 мг в сравнении с варфарином не менее эффективен относительно предотвращения инсульта, эмболических событий, а также снижения смертности и при этом вызывает меньше крупных кровотечений как у пациентов с ФП и КБС, так и с неклапанной ФП [4].

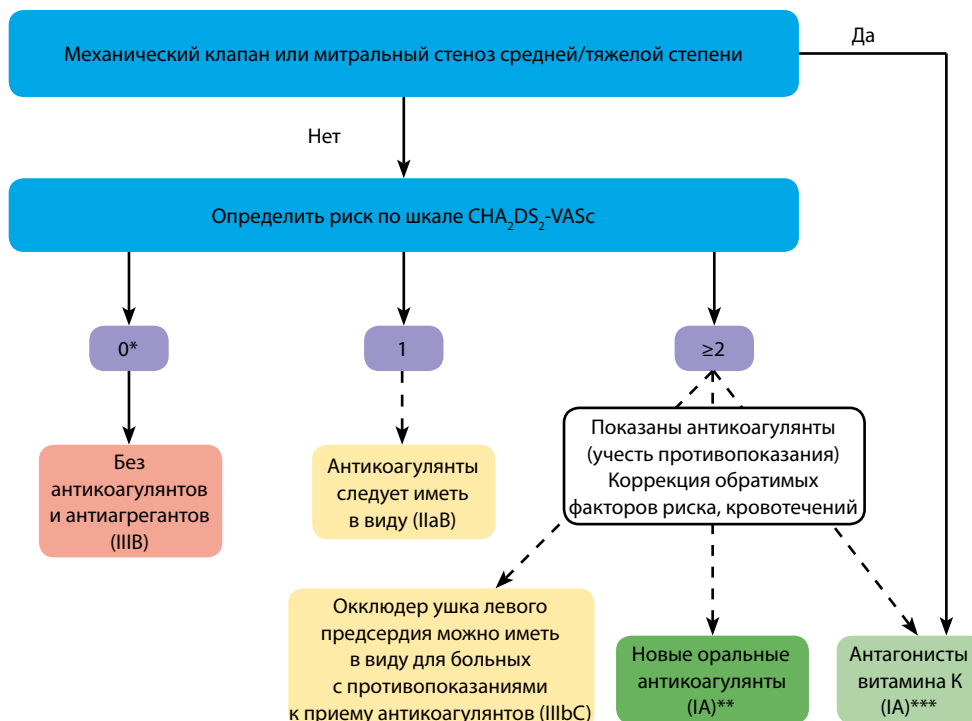
Исследование RE-LY включало 18113 больных с ФП, в том числе 3950 пациентов с пороками сердца (чаще всего – МР). В исследовании сравнивали эффективность дабигатрана при приеме в дозах 150 и 110 мг 2 раза в день и варфарина у больных с ФП. Из исследования первоначально исключали пациентов с тяжелым МС, протезированными клапанами сердца и КБС, требующей хирургического лечения. Авторы исследования показали, что пациенты с КБС имеют более высокий риск больших кровотечений, но частота инсультов и системных эмболий в этой группе не отличается от таковой у больных с неклапанной ФП. У пациентов, принимавших дабигатран в дозе 150 мг, инсульт и системные эмболии встречались реже, а в дозе 110 мг – с той же частотой, что при приеме варфарина, независимо от наличия КБС. Частота внутричерепных кровотечений и показатели смертности при применении дабигатрана как в дозе 150 мг, так

и 110 мг были ниже по сравнению с варфарином независимо от наличия КБС. Эти данные позволили авторам исследования сделать вывод о том, что наличие КБС не влияет на сравнительные характеристики дабигатрана и варфарина [5].

Таким образом, согласно современным данным, назначение НОАК можно считать альтернативой назначению АВК больным с АС, АР и МР, осложненными ФП. Применение НОАК не рекомендуется пациентам с умеренным и тяжелым МС по причине отсутствия достаточного количества данных и особенно высокого риска тромбоэмболических осложнений в данной группе больных [6]. Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с ФП в соответствии с современными рекомендациями представлен на рисунке [7].

Антикоагулянтная терапия при митральном стенозе

Пациентам с МС и впервые возникшей или пароксизмальной формой ФП показана антикоагулянтная терапия АВК с поддержанием международного нормализованного отношения (МНО) на уровне от 2 до 3. При сохраненном синусовом ритме антикоагулянтная терапия должна быть назначена, когда имеются указания на перенесенные эмболические осложнения, тромбоз левого предсердия (ЛП), обнаружение спонтанного эхоконтрастирования при проведении чреспищеводной эхокардиографии или увеличения размера ЛП >50 мм и объема >60 мл/м². Пациентам с умеренным или тяжелым МС,



Алгоритм назначения антикоагулянтов у больных с ФП [7]. *Включая женщин без других факторов риска. **IaB для женщин с 1 дополнительным фактором риска инсульта. ***IB для больных с механическим клапаном или митральным стенозом.

осложненным персистирующей формой ФП, показано назначение АВК, но не НОАК.

Пероральная антикоагулянтная терапия пациентам с ФП и факторами риска развития инсульта должна назначаться длительно или пожизненно. Возможно также проведение хирургической абляции как метода лечения ФП либо иссечение/удаление ушка ЛП. Хирургическое иссечение или внешнее клипирование ушка ЛП чаще выполняют одновременно с хирургическим вмешательством на клапане. Однако доказательств того, что это вмешательство снижает риск тромбоэмболий, нет [8].

Антитромботическая терапия пациентов после хирургической коррекции клапанной болезни сердца

Целью антитромботической терапии пациентов после хирургической коррекции пороков сердца является эффективный контроль за модифицируемыми факторами риска тромбоэмболических осложнений в сочетании с антикоагулянтной терапией [9]. Наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений отмечается в 1-й месяц после хирургического лечения КБС. Добавление аспирина к антикоагулянтной терапии уменьшает риск послеоперационных тромбоэмболий, но одновременно увеличивает риск кровотечений и потому не может быть рекомендовано рутинно [10]. Показания к антитромботической терапии после хирургического лечения КБС сердца суммированы в табл. 1 [6].

Целевые значения международного нормализованного отношения при наличии механического протеза клапана

Целевые значения МНО зависят от наличия у пациента факторов риска, а также тромбогенности протеза (табл. 2) [9]. В рекомендациях 2017 г. эксперты советуют придерживаться средних значений МНО, а не диапазона его значений, чтобы избежать экстремальных целевых показателей МНО в качестве допустимых. Высокий разброс значений МНО у больного является сильным независимым предиктором уменьшения выживаемости после замены сердечного клапана [6]. В настоящее время имеются доказательства, подтверждающие, что самоконтроль МНО снижает вариабельность МНО и развитие осложнений лечения, в том числе у пациентов с клапанным протезом сердца, но требует регулярного обучения и контроля качества определения МНО [11]. Согласно данным Н.И. Bussey и соавт., генотипирование пациентов, принимающих АВК, нецелесообразно ввиду отсутствия клинической пользы и высокой стоимости [12].

Комбинированная антитромботическая терапия

Добавление антиагрегантов к АКГ, с одной стороны, уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, но с другой — увеличивает риск больших кровотечений у пациентов после протезирования клапанов сердца

с сосудистой патологией [13]. Поэтому данную комбинацию не следует назначать всем пациентам с протезированным клапаном, но можно использовать при конкретных показаниях в соответствии с учетом анализа соотношения риск/польза. При необходимости комбинированной терапии используют более низкую дозу антиагрегантов (например, аспирин в дозе 75–100 мг/сут). Следует избегать назначения прасугрела или тикагрелора в качестве тройной терапии [8]. Во время тройной антитромбоцитарной терапии (аспирин, клопидогрел, АВК) необходимо тщательно контролировать МНО и удерживать его значения на уровне нижних границ целевого интервала.

Прерывание антикоагулянтной терапии при плановых хирургических вмешательствах

Антикоагулянтная терапия при внесердечных хирургических вмешательствах требует тщательного ведения, основанного на оценке рисков [14]. Нет необходимости отменять АКГ при малых хирургических вмешательствах (включая удаление зубов, замену хрусталика), а также при процедурах, сопровождающихся легко контролируемыми кровотечениями [6]. Большие хирургические вмешательства можно проводить при МНО <1,5. У пациентов с механическими протезами клапанов до операции должен быть прекращен пероральный прием АКГ и назначена мост-терапия с использованием гепарина, внутривенное введение которого предпочтительней подкожного [14]. Вместо гепарина возможно применение низкомолекулярных гепаринов. При введении низкомолекулярных гепаринов необходимо использовать терапевтические дозы, дважды в день, с учетом массы тела и функции почек пациента и, по возможности, контролем анти-Ха-активности с целевым значением 0,5–1,0 Ед/мл. Фондапаринукс не используется для мост-терапии у пациентов с механическим протезом. Лечение аспирином, если возможно, следует прекратить за неделю до внекардиального хирургического вмешательства. У большинства пациентов при проведении катетеризации сердца из лучевого доступа антикоагулянтная терапия может быть продолжена. У пациентов, нуждающихся в транссептальной катетеризации для клапанных вмешательств, прямой пункции левого желудочка или перикардимальном дренаже, прием пероральных АКГ следует прекратить и назначить антикоагулянтную мост-терапию [9].

Тактика ведения пациента при тромбозе протезированного клапана

Окклюзивный тромбоз клапана должен быть заподозрен у пациента с любым типом протеза и внезапно появившейся одышкой или эмболией. Диагноз может быть подтвержден с помощью ЭхоКГ, чреспищеводной ЭхоКГ, компьютерной томографии [15]. Хирургическое лечение ассоциируется с высоким

Таблица 1. Показания к антитромботической терапии после хирургического лечения клапанной болезни сердца [6]

Тип протеза клапана	Рекомендации	Класс	Уровень
Механический протез	Все пациенты должны пожизненно принимать оральные антикоагулянты, в частности АВК	I	B
	При необходимости отмены АВК в качестве «моста» необходимо использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин	I	C
	Низкие дозы (75–100 мг) аспирина необходимо назначать, если у пациента, несмотря на адекватные целевые значения МНО, возникают тромбоэмболические осложнения	IIa	C
	Низкие дозы (75–100 мг) аспирина следует назначать при наличии у пациента сопутствующего атеросклеротического заболевания	IIb	C
	Саморегулирование МНО рекомендуется при условии проведения соответствующей подготовки и контроля качества определения МНО	I	B
	Тройную антитромбоцитарную терапию (аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут и АВК) следует назначать пациентам с имплантацией коронарного стента в течение 1 мес независимо от типа используемого стента и клинического состояния пациентов (острый коронарный синдром или стабильная ишемическая болезнь сердца)	IIa	B
	Тройная антитромбоцитарная терапия (аспирин 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут и АВК) сроком до 6 мес назначается пациентам с высоким ишемическим риском, связанным с острым коронарным синдромом или другими анатомическими характеристиками либо вмешательствами, превышающим риск кровотечения	IIa	B
	Двойная терапия (АВК и клопидогрел 75 мг/сут) назначается в качестве альтернативы тройной терапии пациентам, у которых риск кровотечения превышает ишемический риск	IIa	A
	Пациентам, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, антитромбоцитарная терапия должна быть прекращена через 12 мес	IIa	B
	При необходимости совместного назначения АВК и аспирина и/или клопидогрела значения МНО следует поддерживать на уровне нижних границ целевого интервала в течение не менее 60–75 % срока терапии	IIa	B
	Назначение новых оральных антикоагулянтов противопоказано	III	B
Биологический протез	Пожизненный прием оральных антикоагулянтов рекомендован пациентам после хирургической или транскатетерной имплантации биологического протеза в случае наличия дополнительных факторов риска эмболических осложнений	I	C
	Пациентам, перенесшим трансплантацию биологического протеза митрального или трикуспидального клапана, следует назначить АВК на 3 мес	IIa	C
	Пациентам, перенесшим пластику митрального или трикуспидального клапана, следует назначить АВК на 3 мес	IIa	C
	Пациентам, перенесшим клапаносохраняющую операцию на аортальном клапане или хирургическую имплантацию биопротеза аортального клапана следует назначить низкие дозы (75–100 мг/сут) аспирина	IIa	C
	Двойную антитромбоцитарную терапию следует назначить после транскатетерной имплантации аортального клапана сроком на 3–6 мес с последующим переходом на пожизненную монотерапию антиагрегантами при отсутствии показаний к назначению оральных антикоагулянтов в связи с другими причинами	IIa	C
	Монотерапия антиагрегантами показана пациентам после транскатетерной имплантации аортального клапана в случае высокого риска геморрагических осложнений	IIb	C
	После хирургической имплантации биологического протеза аортального клапана оральные антикоагулянты назначаются сроком на 3 мес	IIb	C

Примечание. АВК – антагонисты витамина К, МНО – международное нормализованное отношение.

риском, поскольку выполняется в экстренных условиях и является повторным инвазивным вмешательством. С другой стороны, тромболизис связан

с еще более высоким риском кровотечений, системных эмболий и рецидивирующих тромбозов, чем хирургическое лечение [16].

Таблица 2. Целевые значения МНО при наличии механического протеза клапана [9]

Тромбогенность протеза	Факторы риска, имеющиеся у пациента*	
	Нет	>1
Низкая**	2,5	3,0
Средняя***	3,0	3,5
Высокая****	3,5	4,0

*Протезирование митрального или трикуспидального клапанов; предшествующие тромбоэмболические события; фибрилляция предсердий; митральный стеноз любой степени; фракция выброса левого желудочка <35 %. **Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open Pivot, St. Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon. ***другие двустворчатые клапаны. ****Lillehei—Kaster, Omniscience, Starr—Edwards (ball-cage), Bjork—Shiley и другие клапаны с наклонным диском.

Принципы ведения пациентов с тромбозом механического клапанного протеза не изменились: при отсутствии противопоказаний к хирургическому вмешательству пациентам с окклюзивным тромбозом клапана показано неотложное репротезирование [6]. При неокклюзивном тромбозе механического клапанного протеза тактика зависит от наличия тромбоэмболических событий и размеров тромба. Хирургическое лечение показано при значительном размере (>10 мм) тромба или эмболических осложнениях на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [17]. При невозможности выполнения хирургического вмешательства показано проведение тромболитической терапии, однако оно сопряжено с риском геморрагических и тромбоэмболических осложнений.

Наиболее часто происходит тромбоз механического протеза клапана, однако возможен тромбоз и биологических протезов. Препаратами 1-й линии для ле-

чения тромбоза биологического протеза являются АВК и нефракционированный гепарин [18, 19].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

- пациенты с механическим протезом клапана требуют пожизненного назначения АВК с целевыми значениями МНО, адаптированными к конкретному типу протеза и пациенту;
- низкие дозы аспирина следует добавлять к АВК только у пациентов с механическим протезом и сопутствующим атеросклерозом либо при наличии эмболических осложнений;
- в послеоперационный период риск развития тромбоэмболических осложнений и кровотечения повышен, что требует более тщательного наблюдения за проводимой терапией;
- коррекция антикоагулянтной терапии при внесердечных хирургических вмешательствах должна соответствовать типу операции. Малые операции не требуют прерывания лечения [6].

Заключение

Согласно рекомендациям по лечению клапанных пороков сердца, опубликованным в 2017 г. Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, назначение НОАК можно считать альтернативой назначению АВК больным с АС, АР и МР, осложненными ФП. Назначение НОАК по-прежнему не рекомендуется больным с умеренным и тяжелым МС в связи с отсутствием достаточного количества данных и особенно высоким риском тромбоэмболических осложнений. Эффективность и безопасность применения НОАК у пациентов с механическими протезами любой локализации требуют дальнейшего изучения. Основоположающим принципом в проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с КБС остается необходимость индивидуального подхода к каждому конкретному клиническому случаю.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рекомендации РКО, ВНОА, ACCX. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2013;4(приложение 3): 1–100.
2. Di Pasquale G., Zagnoni S., Riva L. Novel oral anticoagulants and valvular atrial fibrillation: are they always contraindicated? Intern Emerg Med 2015;10(1):21–4. DOI: 10.1007/s11739-014-1181-5.
3. Breithardt G., Baumgartner H., Berkowitz S.D. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. Eur Heart J 2014;35(47):3377–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu305.
4. Avezum A., Lopes R.D., Schulte P.J. et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation 2015;132(8): 624–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
5. Ezekowitz M.D., Nagarakanti R., Noack H. et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy). Circulation 2016;134(8):589–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
6. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.
7. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации 2016 г. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=888#text>. [Fibrillation and atrial flutter

- in adults. Clinical recommendations 2016. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=888#/text>. (In Russ.)].
8. 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):2893–962. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
9. Butchart E.G., Gohlke-Barwolf C., Antunes M.J. et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi426.
10. Laffort P., Roudaut R., Roques X. et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):739–46. PMID: 10716478.
11. Heneghan C., Ward A., Perera R. et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379(9813):322–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61294-4.
12. Bussey H.I., Bussey M., Bussey-Smith K.L., Frei C.R. Evaluation of warfarin management with international normalized ratio self-testing and online remote monitoring and management plus low-dose vitamin K with genomic considerations: a pilot study. *Pharmacotherapy* 2013;33(11):1136–46. DOI: 10.1002/phar.1343.
13. Massel D.R., Little S.H. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464. DOI: 10.1002/14651858.CD003464.pub2.
14. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(10):517–73. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000150.
15. Lancellotti P., Pibarot P., Chambers J. et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the InterAmerican Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17(6):589–90. DOI: 10.1093/ehj-ci/jew025.
16. Karthikeyan G., Senguttuvan N.B., Joseph J. et al. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34(21):1557–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs486.
17. Laplace G., Lafitte S., Labeque J.N. et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(7):1283–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.064.
18. Brown M.L., Park S.J., Sundt T.M., Schaff H.V. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144(1):108–11. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.05.032.
19. Mylotte D., Andalib A., Theriault-Lauzier P. Transcatheter heart valve failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2015;36(21):1306–27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu388.

ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВЫЙ ТЕСТ В РЕВМАТОЛОГИИ

Д.В. Буханова, Б.С. Белов, Г.М. Тарасова, А.Г. Дилбарян
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

Контакты: Дарья Валерьевна Буханова rheumodaria@yandex.ru

В ревматологии на сегодняшний день остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики системной бактериальной инфекции и активного ревматического процесса. В представленном обзоре приведены современные данные о роли биомаркера прокальцитонина в диагностике и дифференциальной диагностике ревматических заболеваний и инфекционной патологии. В частности, рядом авторов рекомендуется использовать прокальцитониновый тест (ПКТ) как показатель наличия бактериальной инфекции костей и суставов при значениях выше 0,5 нг/мл и исключить инфекцию при значении ПКТ ниже 0,3 нг/мл. При микрокристаллических артритах данные о дифференциально-диагностической значимости ПКТ противоречивы. Уровень ПКТ не коррелирует с активностью системной красной волчанки и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. В нескольких работах отмечено повышение уровня ПКТ при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие бактериальной инфекции. Показано, что уровень ПКТ у 80 % пациентов с болезнью Стилла взрослых был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции. Для больных РЗ, находящихся в отделениях интенсивной терапии, клиренс ПКТ является более информативным предиктивным показателем, чем его уровень, вне зависимости от причины повышения ПКТ (инфекция, травма, тяжелое органное поражение и т. п.), замедление его снижения является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышенной летальностью. При этом уровень ПКТ положительно коррелировал с показателями шкалы SOFA в присутствии бактериальной инфекции. По-прежнему остается спорным вопрос о пороговом значении ПКТ для ряда ревматических заболеваний, при которых этот тест обладал бы наилучшими показателями чувствительности и специфичности. Тем не менее ПКТ всегда следует оценивать в связи с клинической картиной заболевания и данными дополнительных исследований. Необходимо дальнейшее изучение влияния на уровень ПКТ различных методов терапии, применяемых в ревматологии.

Ключевые слова: прокальцитонин, прокальцитониновый тест, ревматические заболевания, системная инфекция, септический артрит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Стилла взрослых

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-16-23

PROCALCITONIN TESTING IN RHEUMATOLOGY

D.V. Bukhanova, B.S. Belov, G.M. Tarasova, A.G. Dilbaryan
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Currently, differential diagnosis of systemic bacterial infection and active rheumatic process remains a challenging problem in rheumatology. In the review, current data on the role of procalcitonin biomarker in diagnosis and differential diagnosis of rheumatic diseases (RD) and infectious pathology are presented. In particular, some authors recommend procalcitonin (PCT) test as a marker of bacterial infection in bones and joints at levels above 0.5 ng/ml; at PCT level below 0.3 ng/ml, infection can be ruled out. In patients with microcrystalline arthritis, data on the significance of PCT for differential diagnosis are contradictory. PCT level doesn't correlate with systemic lupus erythematosus activity and is elevated only during bacterial infection proportionally to its systematicity. In some studies, elevated PCT level was observed in ANCA-associated vasculitis with high activity without bacterial infection. It was shown that in 80 % of adults with Still's disease, PCT level was higher than the threshold value even without infection. For patients with RD hospitalized in intensive care units, PCT clearance is a more informative predictive characteristic than its level, regardless of the cause of PCT elevation (infection, injury, severe organ damage, etc.); slowdown of its decrease is a factor of poor prognosis and is associated with higher mortality. At the same time, PCT level positively correlates with the SOFA score in presence of bacterial infection. For some rheumatic diseases, the threshold PCT value at which the test has optimal sensitivity and specificity is yet to be established. Nonetheless, PCT should be evaluated in relation to the clinical picture and data of additional examinations. The effect of various therapy methods used in rheumatology on PCT level requires further research.

Key words: procalcitonin, procalcitonin testing, rheumatic diseases, systemic infection, septic arthritis, systemic lupus erythematosus, rheumatic arthritis, systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, adult-onset Still's disease

Введение

В последние годы наблюдается существенный прогресс в диагностике и лечении инфекционных болезней, однако вопросы дифференциального диагноза инфекционного процесса и ревматического заболевания (РЗ), протекающего с высокой активностью, остаются, несомненно, очень важными и на сегодняшний день. Инфекции занимают одно из лидирующих мест в структуре смертности пациентов с РЗ, не уступая по частоте кардиоваскулярным и онкологическим болезням [1–4]. Затрудняет диагностику как наличие схожих симптомов, связанных с активным процессом при РЗ, так и иммуносупрессивная терапия. При этом последняя является значимым фактором риска присоединения инфекции и маскировки ее проявлений. Среди лабораторных показателей в рутинной клинической практике для распознавания инфекционного процесса наиболее часто используются такие «классические» параметры, как количество лейкоцитов крови, уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), дифференциально-диагностическая значимость которых существенно снижается у пациентов с активным РЗ. Большинство микробиологических методов также имеют свои ограничения: например, культуральный метод требует определенного времени, исследование мокроты имеет низкую специфичность и т. д. Таким образом, на сегодняшний день актуален вопрос поиска биомаркера, который смог бы стать «золотым стандартом» диагностики инфекции у пациента с РЗ в целях наиболее быстрого определения тактики лечения.

Прокальцитонин (ПК) – полипептид с молекулярной массой 12 793 Да, открытый в 1975 г. Он образуется в нейроэндокринных клетках человека (С-клетки щитовидной железы, легкие, печень), в нормальных условиях подвергается расщеплению на 3 молекулы, в том числе гормон кальцитонин. Практически весь ПК в щитовидной железе превращается в кальцитонин и полностью выделяется в кровоток. Его содержание у здоровых людей не превышает 0,05 нг/мл. В ходе инфекции нерасщепленная молекула ПК выделяется в кровоток. Уровень ПК возрастает в крови уже через 2–4 ч от возникновения инфекции, достигает пиковых значений через 6–24 ч [5] и быстро снижается с ее разрешением. При этом прокальцитониновый тест (ПКТ) высокоспецифичен по отношению к бактериальным инфекциям [6]. К достоинству этого теста относится его пригодность для экстренных клинических ситуаций («у постели больного»), при мониторинге состояния пациентов в палатах интенсивной терапии и в качестве прогностического маркера при прогрессировании инфекционного процесса. В мультицентровом исследовании ProHOSP было показано, что внедрение в клиническую практику измерения уровня ПК крови снижает использование антибиотиков при инфекциях респираторного тракта (внебольничная пневмония –

на 32 %, обострение хронической обструктивной болезни легких – на 50 %, острый бронхит – на 65 %) [7]. В понятие «снижение использования» входит как отсутствие назначения антибиотиков при вирусных инфекциях, не осложненных бактериальными патогенами, так и уменьшение длительности курсового антибактериального лечения в зависимости от скорости снижения уровня ПК крови.

Определение уровня ПК в ревматологии преследует несколько целей: дифференциальный диагноз септического и асептического артрита, диагностика инфекции у пациента с РЗ и дифференциальный диагноз обострения РЗ и инфекционного процесса.

Моноартрismus (hot joint)

К сожалению, не всегда клинические симптомы и лабораторные исследования могут помочь врачу в дифференциальной диагностике моноартрита. Несмотря на то, что окраска по Граму является «золотым стандартом» диагностики септического артрита, чувствительность этого метода составляет только 50–70 %. При этом культуральный метод требует больших затрат времени, а стандартные лабораторные показатели крови обладают невысокой диагностической ценностью.

На сегодняшний день накоплены данные о применении ПКТ для дифференциальной диагностики септических и асептических артритов. В некоторых исследованиях продемонстрировано превосходство ПКТ над «классическими» показателями, используемыми в рутинной практике, – количеством лейкоцитов крови, уровнями СОЭ, СРБ. С. J. Shen и соавт. в метаанализе, включавшем 7 исследований, показали, что ПКТ имел суммарную чувствительность 67 %, специфичность 90 % для диагностики септического артрита или остеомиелита. Примечательно, что в исследованиях, где за пороговое значение ПКТ принимали концентрацию 0,2–0,3 нг/мл, чувствительность составляла 90 %, без существенного снижения специфичности (87 %). При этом положительная прогностическая значимость составляла 6,48 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,88–14,6), тогда как отрицательная – 0,37 (95 % ДИ 0,16–0,84). Авторы рекомендуют использовать ПКТ как показатель наличия бактериальной инфекции костей и суставов при значениях выше 0,5 нг/мл и исключать инфекцию при значении ПКТ ниже 0,3 нг/мл [8].

При микрокристаллических артритах данные о дифференциально-диагностической значимости ПКТ противоречивы. В исследовании, проведенном китайскими учеными, показано, что уровень ПК повышен у пациентов с острым подагрическим артритом в отсутствие инфекции ($0,41 \pm 1,23$ нг/мл) и прямо пропорционален значениям СОЭ и СРБ. Повышение ПКТ также ассоциировалось с наличием тофусов ($p = 0,04$). При этом у пациентов с ревматоидным

артритом (РА) и анкилозирующим спондилитом (АС) подобное повышение ПКТ не зафиксировано ($p = 0,002$ и $p = 0,0007$ соответственно). Кроме того, не выявлено взаимосвязи повышения ПКТ с почечной дисфункцией, а также уровнем мочевой кислоты в крови. Пограничное значение ПКТ составило 0,095 нг/мл, чувствительность и специфичность — 81,0 и 80,6 % соответственно [9]. В исследовании S.T. Choi и соавт. уровень ПКТ у пациентов с острым подагрическим артритом был статистически значимо ниже, чем у пациентов с септическим артритом ($0,096 \pm 0,105$ и $4,94 \pm 13,763$ нг/мл, $p = 0,001$), уровни СОЭ и СРБ в обеих группах существенно не различались [10]. При измерении содержания ПК в синовиальной жидкости (СЖ) уровень этого маркера у пациентов с септическим артритом был выше, чем у пациентов с подагрой, РА и АС [11]. М. Martinot и соавт. [12] и G. Streit и соавт. [13] независимо друг от друга показали, что содержание ПК в септической СЖ существенно выше, чем у пациентов с РА, остеоартрозом, микрокристаллическими артритами. Тем не менее, по данным М. Martinot, чувствительность и специфичность этого маркера, обнаруживаемого в СЖ, были ниже, чем в сыворотке крови (63,6 и 61,3 % соответственно) [12]. Диагностическая значимость содержания ПК в других биологических жидкостях человека (спинномозговая, амниотическая жидкость и т.д.) оказалась ниже сывороточной его концентрации [14–16].

Системные ревматические заболевания

По мере накопления информации стало понятно, что пороговые уровни ПК будут отличаться при разных РЗ в зависимости от особенностей патогенеза и течения болезни. Так, J.Y. Wu и соавт. [17] проанализировали результаты 9 проспективных исследований, проведенных в период с 1997 по 2011 г., в которых сопоставляли СРБ и ПКТ в качестве маркеров бактериальной инфекции у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Авторы сделали вывод о более высокой суммарной специфичности ПКТ, составлявшей 0,90 (95 % ДИ 0,85–0,93), по сравнению с СРБ — 0,56 (95 % ДИ 0,25–0,83), но его меньшей суммарной чувствительности — 0,75 (95 % ДИ 0,63–0,84) и 0,77 (95 % ДИ 0,67–0,85) соответственно. Высокий показатель положительной прогностической значимости 7,28 (95 % ДИ 5,10–10,38) позволяет рассматривать ПКТ как один из важнейших методов в комплексной диагностике инфекционных осложнений. В то же время низкая отрицательная прогностическая значимость — 0,28 (95 % ДИ 0,18–0,40) не позволяет трактовать ПКТ как единственный метод для исключения инфекции у этих больных.

С.А. Scire и соавт. [18] определяли уровень ПКТ у 44 пациентов с диагнозом системного РЗ и лихорадкой выше 38°C . У 24 пациентов инфекция не обнару-

жена, в то время как у других 20 был доказан инфекционный процесс. Во 2-й группе, как и ожидалось, медиана уровня ПК была выше и составляла 1,11 нг/мл (межквартильный интервал 0,59–3,76), тогда как в 1-й группе данное значение равнялось 0,24 нг/мл (0,12–0,51). Значимых различий в уровнях лейкоцитов, СОЭ и СРБ между 2 группами не найдено. При наличии инфекции ПКТ (пороговое значение 0,5 нг/мл) имел чувствительность, равную 75 %, специфичность — 75 %, позитивную прогностическую значимость — 71 % и негативную прогностическую значимость — 78 %. Данное исследование включало пациентов с различными РЗ, что не позволяло сделать однозначных выводов о диагностической значимости ПКТ при том или ином заболевании. Так, у 4 из 5 пациентов с болезнью Стилла взрослых (БСВ) были отмечены повышенные уровни ПК в отсутствие инфекционного процесса. После исключения этих пациентов медиана ПКТ равнялась 0,23 нг/мл (0,13–0,35) в 1-й группе и 0,93 нг/мл (0,54–4,41) — во 2-й. При этом чувствительность составила 73 %, а специфичность — 89 %. Авторами высказано предположение о том, что при некоторых РЗ уровень ПК может повышаться в отсутствие бактериальной инфекции.

В России также проводились исследования роли ПКТ при РЗ. Так, в 2013 г. С.В. Лапиным и соавт. были опубликованы данные о 65 пациентах с РЗ. При пороговом значении ПКТ более 0,5 нг/мл чувствительность и специфичность теста для диагностики бактериальной инфекции составили 58 и 94 % соответственно. При этом СРБ и СОЭ обладали меньшей диагностической ценностью [19]. В НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в 2014 г. выполнено ретроспективное исследование, показавшее, что у пациентов с РЗ и генерализованной инфекцией уровень ПК в 81,8 % случаев превышал 2,0 нг/мл. В группах с локальной инфекцией и без инфекции он был ниже 0,5 мг/мл — в 70,0 и 84,7 % случаев соответственно. Содержание ПК в группе с генерализованной инфекцией (3,6 нг/мл) было значимо выше, чем у больных с локальной инфекцией (0,24 нг/мл, $p = 0,004$) и у больных без инфекции (0,15 нг/мл, $p = 0,0001$). При этом оно не зависело от активности РЗ. Уровни СРБ и значения СОЭ в разных группах больных коррелировали с уровнем ПКТ. По данным ROC-анализа оптимальные значения чувствительности (82 %) и специфичности (98 %) ПКТ как маркера системной инфекции у больных РЗ отмечались в тех случаях, когда его концентрация составляла $\geq 2,3$ нг/мл [20].

Ниже будут рассмотрены особенности ПКТ при отдельных РЗ.

Системная красная волчанка

Нередко клиническая картина обострения системной красной волчанки (СКВ) схожа с системным инфекционным процессом, и, как следствие, возникают сложности в дифференциальной диагностике этих

состояний. В этих случаях определение ПКТ представляет особый интерес. На сегодняшний день в отношении СКВ имеются различные данные, нередко противоречащие друг другу. Так, W-L. Ho и соавт. [21] и K.C. Shin и соавт. [22] отметили значимое увеличение уровня ПК у пациентов с СКВ только в присутствии бактериальной инфекции. В первом исследовании сообщили о статистически значимом повышении уровня ПК у 19 пациентов с лихорадкой и бактериальной инфекцией (медиана 7,11 нг/мл, межквартильный интервал 1,39–42,3), тогда как среди 30 пациентов с фебрильной лихорадкой в отсутствие инфекции данный показатель составил 0,06 нг/мл (0,05–0,20). При этом уровень СРБ значимо не отличался в обеих группах, но был выше у пациентов с серозитами. В то же время на показатели ПКТ наличие серозита не влияло. Во второй работе значимое повышение уровня ПКТ отмечали только у больных СКВ с сопутствующей бактериальной или микотической (но не вирусной) инфекцией. G. Quintana и соавт. [23] значимых различий в уровне ПКТ у пациентов с низкой и высокой активностью СКВ не отмечали. Аналогичные данные получены и в исследовании V. Schwenger и соавт., где уровень ПК у пациентов с СКВ без инфекции не превышал 0,5 нг/мл. При этом медиана ПКТ для пациентов с высокой активностью заболевания равнялась 0,16 нг/мл, а с низкой и средней – 0,15 нг/мл. Авторы полагают, что уровень ПК выше 0,5 нг/мл может считаться надежным маркером инфекции у таких пациентов вне зависимости от активности СКВ [24]. В работе J. Yu и соавт., включавшей 114 пациентов с активной СКВ, сопоставляли значения ПКТ при наличии и в отсутствие сопутствующей инфекции. Уровень ПК, равный 0,38 нг/мл, обладал наилучшим сочетанием специфичности и чувствительности (95,5 и 74,5 % соответственно). При этом авторы отмечают, что ПКТ был более специфичным в диагностике инфекции, чем СРБ, для которого при оптимальном значении 0,71 мг/дл чувствительность составила лишь 70,2 %, специфичность – 62,7 % [25]. В исследовании K.M. Bador и соавт. [26], включавшем 68 больных СКВ, показано, что ПК и СРБ были значимо повышены у пациентов с бактериальной инфекцией ($p = 0,002$ и $p = 0,01$ соответственно). При пограничном значении ПКТ 0,12 нг/мл отмечали оптимальные значения чувствительности (80 %) и специфичности (78 %) независимо от активности СКВ. Положительная прогностическая значимость составила 38,5, отрицательная – 96,5 %. При пограничной концентрации ПКТ, равной 0,5 нг/мл, положительная прогностическая значимость в отношении инфекции повышалась до 100 %, в то время как чувствительность теста снижалась до 20 %. Концентрация ПКТ 0,17 нг/мл и выше была оптимальной с точки зрения сочетания чувствительности (83 %) и специфичности (71 %) для диагностики инфекции при обо-

стрении СКВ с положительной прогностической значимостью 42 %, отрицательной 94 %. В то же время у больных с неактивной СКВ показатели СРБ для диагностики инфекций были более значимыми по сравнению с ПКТ ($p = 0,036$ и $p = 0,103$ соответственно).

Низкая чувствительность ПКТ при пороговом значении 0,5 нг/мл была продемонстрирована в работе J.P. Lanoix и соавт., включавшей 60 пациентов с СКВ различной степени активности. Авторами показано, что при наличии достоверного инфекционного процесса у 5 больных из 60 человек с СКВ уровень ПК не превышал 0,5 нг/мл, медиана ПКТ на фоне инфекции и в ее отсутствие равнялась 0,06 нг/мл. Следовательно, ПКТ не обладал диагностической значимостью у больных СКВ. На уровень ПКТ не влияла и проводимая иммуносупрессивная терапия [27]. Имеются отдельные наблюдения повышения как СРБ, так и ПК у пациентов с СКВ и системной инфекцией [28].

Таким образом, согласно данным большинства авторов, уровень ПК не коррелирует с активностью СКВ и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. Остается открытым вопрос о пороговом значении этого показателя при диагностике инфекционного процесса у пациентов с СКВ с учетом оптимального сочетания специфичности и чувствительности. Большинство исследователей за пороговое значение принимается концентрация ПК 0,5 нг/мл. В то же время W-L. Ho и соавт. определяют ее равной 0,74 нг/мл с чувствительностью и специфичностью 89,5 и 100 % соответственно [21]. Вероятно, такой диапазон значений связан с различиями групп исследуемых пациентов: в тех работах, где пороговое значение ПКТ было выше, чаще присутствовали пациенты с сепсисом и тяжелыми бактериальными инфекциями, тогда как, например, в исследовании K.M. Bador и соавт. [26] в основном были пациенты с локальными инфекциями. В отдельные исследования не включали пациентов с СКВ и сопутствующей инфекцией [29]. Актуальным является вопрос о диагностической значимости ПКТ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, которая может осложнять течение СКВ. В метаанализе X.L. Lu и соавт. показано, что функциональное состояние почек мало влияет на клиренс ПКТ и значения последнего в группах с хронической почечной недостаточностью и без таковой не отличались [30]. Аналогичные результаты были получены при изучении уровня ПКТ у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, и реципиентов трансплантированной почки [31]. У этих больных пороговое значение ПКТ равнялось 0,59 нг/мл, что близко к общепринятому для популяции. Чувствительность и специфичность ПКТ составляли 93,1 и 78,6 % соответственно. По данным I. Serio и соавт., среднее значение ПКТ у пациентов с почечной недостаточностью было несколько выше,

чем в отсутствие последней, но не превышало пороговых значений [32].

Васкулиты

Повышение уровня ПК при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие бактериальной инфекции, отмечено в нескольких работах. Так, польскими учеными показано, что в 9 из 10 случаев активного гранулематоза с полиангиитом (ГПА) при отсутствии инфекции уровень ПК составлял в среднем 1,2–3,6 нг/мл [33]. Данные о возможности повышения ПК при ГПА в отсутствие бактериальной инфекции также получены F. Moosling и соавт. В 3 случаях из 26 наблюдалось повышение ПК (0,8–3,3 нг/мл) в отсутствие бактериальной инфекции [34]. О.К. Eberhard и соавт. отметили повышение ПК до 0,5–0,7 нг/мл в отсутствие инфекции у 3 из 35 пациентов с ГПА. При этом корреляции активности ГПА и уровня ПК не наблюдали [29]. С другой стороны, в исследование V. Schwenger и соавт. [24] были включены 17 пациентов с активным ГПА и 39 — с неактивным процессом; и в обеих группах медиана уровня ПК составляла 0,19 нг/мл. Авторы рекомендуют использовать пороговое значение 1 нг/мл для верификации бактериальных инфекций при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Подобные закономерности получены для микроскопического полиангиита — 0,27 и 0,21 нг/мл у пациентов с активной и неактивной формами заболевания соответственно. В присутствии бактериальной инфекции уровень ПКТ значимо возрастал (1,36 нг/мл, $p < 0,01$). В работе I. Delevaux и соавт. [35], включавшей 13 пациентов с гигантоклеточным артериитом без инфекции, медиана ПКТ составляла 0,1 нг/мл, СРБ — 84 мг/л. Для диагностики бактериальных инфекций у этих пациентов авторы предлагают использовать пограничное значение ПКТ, равное 0,5 нг/мл. В 2014 г. итальянские ученые показали, что уровень ПК не повышался у пациентов с активным артериитом Такаясу, в то время как значения СОЭ и СРБ возрастали. Иммуносупрессивная терапия также не оказывала влияния на уровень ПК. Однако в исследовании не было пациентов с артериитом Такаясу и параллельным септическим процессом, таким образом, оценить чувствительность ПКТ для таких ситуаций не представляется возможным [36]. У 7 больных с синдромом Гудпасчера медиана СРБ равнялась 14,7 нг/мл, а ПКТ — 34,1 нг/мл, при этом уровень ПК был значимо повышен у пациентов с жизнеугрожающими состояниями и нуждающихся в гемодиализе. Терапия основного заболевания способствовала снижению уровня ПК [37].

Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит

В ряде небольших исследований было показано, что у пациентов с РА при обострении заболевания уро-

вень ПК не возрастал. У 18 пациентов с обострением РА без сопутствующего инфекционного процесса ПКТ был ниже 0,1 нг/мл [38]. Аналогичные данные получены в исследовании [24], где сравнивали группы пациентов с различной активностью РА. Таким образом, наиболее приемлемым является применение к пациентам с РА общепризнанных популяционных норм ПКТ. Вместе с тем продолжается поиск «золотого стандарта» диагностики бактериальной инфекции у этих пациентов. Японскими исследователями в 2016 г. опубликована работа по оценке значимости ПКТ и пресепсина в диагностике бактериальной инфекции у 126 пациентов с РА. Оба показателя обладали значимо большими чувствительностью и специфичностью, чем СРБ и количество лейкоцитов крови, при этом только уровень пресепсина коррелировал с тяжестью инфекционного процесса [39]. В исследовании турецких ученых, включавшем 61 пациента с анкилозирующим спондилитом, уровень ПКТ не превышал 0,05 нг/мл независимо от активности заболевания [40].

Болезнь Стилла взрослых

Учитывая схожесть клинической картины БСВ и септического процесса, весьма актуальным представляется вопрос дифференциальной диагностики этих состояний с помощью тех или иных специфических биомаркеров, одним из которых, возможно, является ПКТ. Несмотря на важную роль ПКТ в диагностике инфекции при других РЗ, при БСВ его диагностическая ценность невелика. Так, С.А. Scire и соавт. показали, что уровень ПК у 80 % пациентов с БСВ был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции (среднее значение составляло 19,7 нг/мл) [18]. В литературе встречаются отдельные описания повышения ПК у пациентов с БСВ без инфекции. Тем не менее D.Y. Chen и соавт. [41] сделали вывод о том, что среди всех исследованных параметров определение уровня ПК является единственным, имеющим диагностическую ценность в поиске инфекции у пациентов с БСВ, но его пороговое значение выше, чем для других РЗ (1,4 нг/мл). При таком пороговом значении чувствительность и специфичность ПКТ составляли 100 %. С учетом крайне ограниченного количества данных какие-либо однозначные выводы в отношении пациентов с БСВ на сегодняшний день преждевременны.

Прокальцитониновый тест в ревматологии: влияние терапии

Определенный интерес представляет изучение влияния на уровень ПК не только самого аутоиммунного заболевания и его активности, но и проводимой иммуносупрессивной терапии. Так, прием глюкокортикоидов существенно не влиял на уровень ПК. В то же время имеются данные о том, что при длительном использовании высоких доз глюкокортикоидов

уровень ПК имеет тенденцию к снижению [38, 42–46]. Иммуносупрессоры и некоторые биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли α , интерлейкин 6, ритуксимаб) также не оказывали влияния на уровень ПКТ крови [43, 47, 48]. В целом вопрос влияния терапии на уровень ПК у пациентов с РЗ изучен крайне недостаточно.

В настоящее время продолжается поиск «золотого стандарта» диагностики инфекций, в том числе при РЗ. Тем не менее однозначных данных, свидетельствующих о преимуществе того или иного биомаркера над ПКТ, нет. В исследовании С.-Н. Lin и соавт. диагностическая ценность ПКТ для лихорадящих пациентов с РЗ была значительно выше, чем у СРБ и другого кандидата на «золотой стандарт» диагностики инфекции среди пациентов с РЗ, белка sTREM-1. Показано, что, в отличие от 2 других маркеров, ПКТ обладает наибольшей диагностической ценностью при пороговом значении 0,2 нг/мл с чувствительностью 75 % и специфичностью 77 %. Отмечено отсутствие влияния проводимой иммуносупрессивной терапии на уровень ПКТ. Большую часть группы составляли пациенты с СКВ, в исследование были включены также больные васкулитами, болезнью Шегрена, дерматомиозитом и другими нозологиями [47].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования ПКТ у пациентов с РЗ в условиях отделения интенсивной терапии. Были включены 112 пациентов с различными РЗ (59 пациентов с СКВ, 13 — с дерматомиозитом, 12 — с системными васкулитами, а также с БСВ, РА, болезнью Шегрена), из них 54 имели бактериальную инфекцию. Состояние всех больных требовало их пребывания в отделении интенсивной терапии. Несмотря на то, что уровень ПК коррелировал с выраженностью органного поражения, он был выше у пациентов с бактериальной инфекцией при сопоставимой тяжести состояния. Авторы также делают важный вывод о том, что клиренс ПКТ является более информативным предиктивным показателем, чем его уровень: вне зависимости от причины повышения ПКТ (инфекция, травма, тяжелое органное поражение и т.п.) замедление его снижения является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышенной летальностью. Уровень ПК положительно коррелировал с показателями шкалы SOFA в присутствии бактериальной инфекции. Помимо этого, пороговое значение ПКТ, равное 0,94 нг/мл, оказалось оптимальным предиктором септического процесса с чувствительностью и специфичностью 79,6 и 89,6 % соответственно [49].

К сожалению, на сегодняшний день мало исследований, включающих другие РЗ, например болезнь Шегрена, которая также может протекать с фебрильной лихорадкой и мультиорганным поражением.

Различные, порой противоречащие друг другу данные исследований могут быть следствием ряда причин. Во-первых, в качестве контрольной группы в разные исследования включались как здоровые лица, так и пациенты с РЗ. Во-вторых, во многих работах проводилась общая оценка уровня ПК у больных с различными РЗ, однако при таких заболеваниях, как БСВ, ГПА, болезнь Кавасаки, уровень ПК повышается вне зависимости от наличия бактериальной инфекции. Аналогичная ситуация наблюдается и с инфекциями: если одни исследования проводятся в условиях отделения интенсивной терапии, то в другие включены только пациенты с локальными инфекциями, не угрожающими жизни. В-третьих, используется различное материально-техническое обеспечение, а следовательно, различаются и нормы, т.е. пороговые значения ПКТ. В-четвертых, ограничением таких исследований является сложность верификации бактериальной инфекции у каждого отдельно взятого пациента, что в части случаев не исключает диагностических ошибок. Так, если в одних случаях критерием включения является бактериологически подтвержденное заболевание, то в других диагноз ставится на основании только клинико-инструментальных данных.

До сих пор остается спорным вопрос о cut-off-пороговом значении ПКТ для различных РЗ, при котором этот тест обладал бы наилучшими показателями чувствительности и специфичности с дифференцированным подходом для каждой нозологической формы.

Заключение

- ПКТ на сегодняшний день — многообещающий маркер для дифференциальной диагностики септического и асептического моноартрита.
- ПКТ всегда следует оценивать в связи с клинической картиной заболевания и данными дополнительных исследований.
- Требуется проведение большего количества исследований значимости ПКТ при отдельных РЗ.
- Необходимы дальнейшие исследования влияния на уровень ПК различных методов терапии, применяемых в ревматологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Exarchou S., Lie E., Lindström U. et al. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1466–72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207688.
- Sampaio-Barros P.D., Bortoluzzo A.B., Marangoni R.G. et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012;39(10):1971–8. DOI: 10.3899/jrheum.111582.
- Goldblatt F., Chambers S., Rahman A., Isenberg D.A. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus* 2009;18(8):682–9. DOI: 10.1177/0961203308101019.
- Kuo C.F., Luo S.F., See L.C. et al. Rheumatoid arthritis prevalence, incidence, and mortality rates: a nationwide population study in Taiwan. *Rheumatol Int* 2013;33(2):355–60. DOI: 10.1007/s00296-012-2411-7.
- Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013;28(3):285–91. DOI: 10.3904/kjim.2013.28.3.285.
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть I. Клинико-лабораторный консилиум 2008;25(6):46–52. [Vel'kov V.V. Procalcitonin and C-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part I. Clinical laboratory Council of physicians 2008;25(6):46–52. (In Russ.)].
- Schuetz P., Christ-Crain M., Thomann R. et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1059–66. DOI: 10.1001/jama.2009.1297.
- Shen C.J., Wu M.S., Lin K.H. et al. The use of procalcitonin in the diagnosis of bone and joint infection: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(6):807–14. DOI: 10.1007/s10096-012-1812-6.
- Liu W., Sigdel K.R., Wang Y. et al. High Level Serum Procalcitonin Associated Gouty Arthritis Susceptibility: From a Southern Chinese Han Population. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0132855. DOI: 10.1371/journal.pone.0132855.
- Choi S.T., Song J.S. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J* 2016;57(5):1139–44. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.5.1139.
- Wang C., Zhong D., Liao Q. et al. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp Ther Med* 2014;8(4):1075–80. DOI: 10.3892/etm.2014.1870. PMID: 25187799.
- Martinot M., Sordet C., Soubrier M. et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(3):303–31. PMID: 15971417.
- Streit G., Alber D., Toubin M.M. et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and complement-3a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: preliminary results. *Joint Bone Spine* 2008;75(2):238–9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2007.07.012.
- Spahr L., Morard I., Hadengue A. et al. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48(38):502–5. PMID: 11379342.
- Viallon A., Desseigne N., Marjollet O. et al. Meningitis in adult patients with a negative direct cerebrospinal fluid examination: value of cytochemical markers for differential diagnosis. *Crit Care* 2011;15(3):R136. DOI: 10.1186/cc10254.
- Volante E., Moretti S., Pisani F., Bevilacqua G. Early diagnosis of bacterial infection in the neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;16 Suppl 2:13–6. DOI: 10.1080/14767050410001727116. PMID: 15590427.
- Wu J.Y., Lee S.H., Shen C.J. et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):3034–42. DOI: 10.1002/art.34512.
- Scire C.A., Cavagna L., Perotti C. et al. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):123–8. PMID: 16762145.
- Лапин С.В., Маслянский А.Л., Лазарева Н.М. и др. Значение количественного определения прокальцитонина для диагностики септических осложнений у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями Клиническая лабораторная диагностика 2013;(1):28–33. [Lapin S.V., Maslyanskiy A.L., Lazareva N.M. et al. The value of quantitative determination of procalcitonin for the diagnosis of septic complications in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* = *Clinical Laboratory Diagnostics* 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
- Тарасова Г.М., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Прокальцитониновый тест при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология 2014;52(4):387–92. [Tarasova G.M., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Procalcitonin test in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* = *Scientific-Practical Rheumatology* 2014;52(4):387–92. (In Russ.)].
- Ho W-L., Lan J-L., Chen D-Y. et al. Procalcitonin may be a potential biomarker for distinguishing bacterial infection from disease activity in febrile patients with systemic lupus erythematosus. *Formosan J Rheumatol* 2009;23:52–8. DOI: 10.1007/s10067-015-3020-0.
- Shin K.C., Lee Y.J., Kang S.W. et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):988–9. PMID: 11589181.
- Quintana G., Medina Y., Rojas C. et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheum* 2008;14(3):138–42. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181772cca.
- Schwenger V., Sis J., Breitbart A. et al. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection* 1998;26(5):274–6. PMID: 9795783.
- Yu J., Xu B., Huang Y. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):457–63. DOI: 10.3109/14397595.2013.844391.
- Bador K.M., Intan S., Hussin S., Gafor A.H. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2012;21(11):1172–7. DOI: 10.1177/0961203312450085.
- Lanoix J.P., Bourgeois A.M., Schmidt J. et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20(2):125–30. DOI: 10.1177/0961203310378862.
- Wallbach M., Vasko R., Hoffmann S. et al. Elevated procalcitonin levels in a severe lupus flare without infection. *Lupus* 2016;25(14):1625–6. DOI: 10.1177/0961203316651746. PMID: 27216419.
- Eberhard O.K., Haubitz M., Brunkhorst F.M. et al. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1250–6.

- DOI: 10.1002/1529-0131(199707)40:7<1250::AID-ART9>3.0.CO;2-A. PMID: 9214425.
30. Lu X.L., Xiao Z.H., Yang M.Y., Zhu Y.M. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;28(1): 122–9. DOI: 10.1093/ndt/gfs339.
31. Dumea R., Siropol D., Hogas S. et al. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol* 2013;46(2):461–8. DOI: 10.1007/s11255-013-0542-8.
32. Serio I., Arnaud L., Mathian A. et al. Can procalcitonin be used to distinguish between disease flare and infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1209–15. DOI: 10.1007/s10067-014-2738-4.
33. Zycinska K., Wardyn K.A., Zielonka T.M. et al. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 6): 839–44. PMID: 19218712.
34. Moosig F., Csernok E., Reinhold-Keller E. et al. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's Granulomatosis. *J Rheumatol* 1998;25(8):1531–3. PMID: 9712096.
35. Delevaux I., Andre M., Colombier M. et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis* 2003;62(4): 337–40. PMID: 12634233.
36. Tombetti E., Di Chio M.C., Sartorelli S. et al. Procalcitonin in takayasu arteritis. *J Rheumatol* 2014;41(7):1564–6. DOI: 10.3899/jrheum.131340.
37. Morath C., Sis J., Haensch G.M. et al. Procalcitonin as marker of infection in patients with Goodpasture's syndrome is misleading. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(9):2701–4. DOI: 10.1093/ndt/gfm353. PMID: 17556410.
38. Sato H., Tanabe N., Murasawa A. et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012;39(8):1517–23. DOI: 10.3899/jrheum.111601.
39. Tsujimoto K., Hata A., Fujita M. et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016 Jun 13. DOI: 10.1111/1756-185X.12899. [Epub ahead of print]
40. Ozmen M., Oktay E., Tarhan E.F. et al. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2016;19(5):500–5. DOI: 10.1111/1756-185X.12386.
41. Chen D.Y., Chen Y.M., Ho W.L. et al. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):1074–5. DOI: 10.1136/ard.2008.098335.
42. Buhaescu I., Yood R.A., Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases – where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(2):176–83. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2009.10.004.
43. Tamaki K., Kogata Y., Sugiyama D. et al. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* 2008;35(1):114–9. PMID: 18050369.
44. Perren A., Cerutti B., Lepori M. et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. *Infection* 2008;36(2):163–6. DOI: 10.1007/s15010-007-7206-5.
45. de Kruif M.D., Lemaire L.C., Giebelen I.A. et al. The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia. *Intensive Care Med* 2008;34(3):518–22. DOI: 10.1007/s00134-007-0955-x. PMID: 18080111.
46. Rinaldi S., Adembri C., Grechi S., De Gaudio A.R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med* 2006;34(9): 2334–9. DOI: 10.1097/01.CCM.0000233872.04706.BB. PMID: 16850006.
47. Lin C.H., Hsieh S.C., Keng L.T. et al. Prospective Evaluation of Procalcitonin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 and CReactive Protein in Febrile Patients with Autoimmune Diseases. *PLoS ONE* 2016;11(4): e0153938. DOI: 10.1371/journal.pone.0153938.
48. Sitter J.T., Schmidt M., Schneider S., Schiffel H. Differential diagnosis of bacterial infection and inflammatory response in kidney diseases using procalcitonin. *J Nephrol* 2002;15(3):297–301. PMID: 12113602.
49. Shi Y., Peng J.M., Hu X., Wang Y. The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2015;15:137. DOI: 10.1186/s12862-015-0424-z.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Е.В. Арсеньев¹, С.В. Тополянская²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Евгений Владимирович Арсеньев evgeniyarsenjev@yandex.ru

На сегодняшний день не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между иммунным воспалением и развитием тромбозов в силу схожести множества патогенетических механизмов, лежащих в основе обоих патологических процессов. Системные васкулиты, наряду с другими иммуновоспалительными заболеваниями, представляют собой один из ярких примеров подобной взаимосвязи. Тромботические осложнения остаются одними из самых серьезных и жизнеугрожающих состояний, возникающих у больных с системными васкулитами. Это служит мощным стимулом для изучения проблемы гиперкоагуляции, которая нередко сопровождает течение системных васкулитов. Интерес представляют собой тромбозы, возникающие как при поражении крупных сосудов, так и при вовлечении в патологический процесс сосудов среднего и малого калибра. По данным литературы, тромботические и тромбоэмболические осложнения наиболее часто встречаются при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и болезни Бехчета.

В обзоре обсуждаются современные исследования, касающиеся особенностей клинической картины и механизмов развития тромбозов при системных васкулитах. Благодаря этим работам стало понятно, что для некоторых форм васкулитов характерна высокая частота как артериальных, так и венозных тромбозов; в то же время другие васкулиты сопровождаются высоким риском лишь венозных тромбозов. Наконец, для некоторых васкулитов тромбозы и тромбоэмболии являются достаточно редкими осложнениями. Среди представленных механизмов развития тромбозов широко рассматриваются нарушения работы гемостаза. Так, например, в статье представлены результаты исследований, в которых активно обсуждается роль внеклеточных нейтрофильных ловушек и антиэндоцелиальных антител в развитии тромботических осложнений. Особое внимание уделяется возможной роли некоторых нарушений гемостаза, таких как полиморфизм V фактора коагуляции G1691FA и протромбина G20210A. Для поиска источников литературы были использованы следующие поисковые запросы: «васкулиты», «тромбозы», «нейтрофильные внеклеточные ловушки», «АНЦА-ассоциированные васкулиты», «венозные тромбозы», «артериальные тромбозы», «болезнь Бехчета», «артериит Такаясу», «гранулематоз с полиангиитом», «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом», «микроскопический полиангиит», «пурпура Шенлейна–Геноха», «болезнь Кавасаки», «узелковый периартериит», «гигантоклеточный артериит», «болезнь Бюргера». Кроме того, использовались аналогичные запросы на английском языке. Процедура поиска осуществлялась в базах PubMed.

Ключевые слова: васкулиты, тромбоз, внеклеточные нейтрофильные ловушки, АНЦА-ассоциированные васкулиты, венозные тромбозы, артериальные тромбозы, болезнь Бехчета, артериит Такаясу, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, болезнь Кавасаки, узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Бюргера

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-24-32

THROMBOTIC AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN SYSTEMIC VASCULITIS

E. V. Arseniev¹, S. V. Topolyanskaya²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Nowadays, there is no doubt about the relationship between immune inflammation and the development of thrombosis due to the similarity of many pathogenetic mechanisms underlying both pathological processes. Systemic vasculitis, along with other immuno-mediated inflammatory diseases, represent one of the most clear examples of such interaction. Thrombotic complications remain one of the most serious and life-threatening conditions that occur in patients with autoimmune diseases, in particular systemic vasculitis. This serves as powerful stimulus for studying the problem of hypercoagulation, which often accompanies the course of systemic vasculitis. Of interest are thrombosis that occur both in the injury of large vessel and in the involvement of medium and small vessels in the pathological process. According to the literature, thrombotic and thromboembolic complications are most common in ANCA-associated vasculitis and Behçet's disease. This review discusses current studies regarding features of clinical picture and mechanisms of thrombosis development in systemic vasculitis. Because of these studies it became clear that for some vasculitis a high frequency of both arterial and venous thrombosis is characteristic. At the same time, other vasculitis are accompanied by high risk of only venous thrombosis. Finally, thrombosis and thromboembolism are quite rare complications for some vasculitis. Among the presented mechanisms of thrombosis involvement, disruptions of the hemostasis are wide-

ly considered. For examples, the presents the results of researches, which is actively discussed the role of neutrophil extracellular traps and antiendothelial cell antibodies in the development on thrombotic complications. Special attention is paid to the possible role of some disorders of hemostasis, such as polymorphism V coagulation factor G1691FA and prothrombin G20210A. To search for literature sources, the following queries were used: "vasculitis", "thrombosis", "neutrophil extracellular traps", "ANCA-associated vasculitis", "venous thrombosis", "arterial thrombosis", "Behçet's disease", "Takayasu arteritis", "granulomatosis with polyangiitis", "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis", "Microscopic polyangiitis", "Henoch—Schönlein purpura", "Kawasaki disease", "polyarteritis nodosa", "giant cell arteritis", "Buerger's disease". In addition, use similar requests in English. The search was carried out in PubMed.

Key words: vasculitis, thrombosis, neutrophil extracellular traps, ANCA-associated vasculitis, venous thrombosis, arterial thrombosis, Behçet's disease, Takayasu arteritis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, Henoch—Schönlein purpura, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, giant cell arteritis, Buerger's disease

Введение

Тромботические и тромбоэмболические состояния представляют собой одну из самых актуальных проблем современной медицины, являясь одними из самых частых и прогностически неблагоприятных осложнений большого числа разнообразных заболеваний — от онкологических до иммуновоспалительных. Так, на сегодняшний день не вызывает сомнений взаимосвязь между иммунным воспалением и развитием тромбозов в силу общности множества патогенетических механизмов, лежащих в основе обоих патологических процессов. В группе иммуновоспалительных заболеваний, нередко сопровождающихся развитием тромбозов, системные васкулиты занимают одно из лидирующих положений. По данным литературы, тромботические и тромбоэмболические осложнения наиболее часто встречаются при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и болезни Бехчета, но могут сопровождать течение и других васкулитов, например гигантоклеточного артериита и болезни Такаясу [1–3].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных системными васкулитами, данный вопрос недостаточно хорошо изучен; отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и тактике ведения подобных пациентов; нет алгоритмов, позволяющих более четко определить риск развития тромботических осложнений в данной популяции больных.

Материалы и методы

Для поиска источников литературы были использованы следующие поисковые запросы: «васкулиты», «тромбозы», «нейтрофильные внеклеточные ловушки», «АНЦА-ассоциированные васкулиты», «венозные тромбозы», «артериальные тромбозы», «болезнь Бехчета», «артериит Такаясу», «гранулематоз с полиангиитом», «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом», «микроскопический полиангиит», «пурпура Шенлейн—Геноха», «болезнь Кавасаки», «узелковый периартериит», «гигантоклеточный артериит», «болезнь Бюргера». Кроме того, использовались аналогичные

запросы на английском языке. Процедура поиска осуществлялась в базах PubMed.

Результаты

АНЦА-ассоциированные васкулиты. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты — это группа некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, ведущую роль в патогенезе которых играют АНЦА, направленные, прежде всего, к миелопероксидазе и протеиназе-3 [4]. Эта группа васкулитов включает в себя гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Венозные тромбозы при АНЦА-васкулитах. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. На сегодняшний день проведены несколько крупных исследований, результаты которых указывают на то, что распространенность венозных тромбозов при АНЦА-васкулитах колеблется между 5,8 и 30,0 % [5].

В 2006 г. были опубликованы данные достаточно крупного ретроспективного исследования, в которое были включены 105 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. В этом исследовании было зарегистрировано 13 случаев развития венозных тромбоэмболий во время активной фазы васкулита: 7 — у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, 3 — при микроскопическом полиангиите и 3 случая — у пациентов с изолированным почечным васкулитом (renal-limited vasculitis). У 76 % этих пациентов определялись АНЦА к протеиназе-3, а у 24 % — АНЦА к миелопероксидазе [6].

С другой стороны, эксперты Французской группы по изучению васкулитов (FVCG) не отметили существенной разницы в частоте развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) между пациентами, имеющими АНЦА, и не имеющими этих антител. Целью проведенного ими исследования было определение частоты и рисков развития ВТЭ у 1130 пациентов с разными формами некротизирующих васкулитов. За время наблюдения (в среднем 58,4 мес) были отмечены

83 случая развития венозных тромбозов у 74 (6,5 %) пациентов: 30 случаев — при гранулематозе с полиангиитом (8,0 %), 18 — при микроскопическом полиангиите (7,6 %), 19 — при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (8,2 %) [7]. Р.М. Stassen и соавт. сообщают о 25 эпизодах развития венозных тромбоэмболий у 23 пациентов с АНЦА-васкулитами; наиболее часто при этом регистрировались тромбозы глубоких вен голени (в 68 % случаев), реже — тромбоэмболия легочной артерии (12 %). Кроме этого, авторы отметили, что во время активной фазы васкулита распространенность ВТЭ составила 6,7 на 100 пациенто-лет, в то время как в фазу ремиссии этот показатель снизился до 1,8 на 100 пациенто-лет [8]. Исследователи из Австралии описали несколько случаев ВТЭ (включая тромбоэмболию легочной артерии) у пациентов, страдающих эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [9].

Недавно проведенное в Дании исследование подтверждает, что больные, страдающие гранулематозом с полиангиитом, имеют повышенный риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболий разной локализации, особенно в первые 2 года после постановки диагноза [10].

Артериальные тромбозы и АНЦА-ассоциированные васкулиты. Данные мировой литературы указывают на увеличение частоты артериальных тромбозов при АНЦА-васкулитах. По данным некоторых авторов, распространенность артериальных тромбозов у данной группы пациентов варьирует от 3,1 до 18,7 % [11, 12]. В ходе одного из ретроспективных исследований у больных с АНЦА-васкулитами было продемонстрировано значительное увеличение риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый коронарный синдром, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. В данном исследовании сравнивали группу пациентов с АНЦА-васкулитами с контрольной группой больных, страдающих хроническими невоспалительными заболеваниями почек. Необходимо отметить, что в этой работе преобладали пациенты с диагнозами «гранулематоз с полиангиитом» и «микроскопический полиангиит», тогда как пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом было только 2 [12].

На высокую вероятность развития острого инфаркта миокарда у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, также указывают результаты ретроспективного исследования, опубликованного М. Faurschoo и соавт. В частности, они сообщают о повышенном риске развития инфаркта миокарда у больных старше 50 лет на момент постановки диагноза васкулита, а также у пациентов, получивших кумулятивную дозу циклофосфида свыше 36 г. Кроме того, авторы приходят к выводу о том, что риск инфаркта миокарда у данной группы больных высок

как в раннем (в течение 5 лет после постановки диагноза), так и в позднем (10 лет после постановки диагноза) периоде течения васкулита; они предполагают, что не только острое, но и хроническое воспаление может служить основой для развития артериальных тромбозов [12]. В 2011 г. была создана программа по изучению 5-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АНЦА-васкулитами (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит) на основе базы данных исследований Европейского общества по изучению васкулитов (EUVAS). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 11,7 % больных гранулематозом с полиангиитом и у 16,1 % больных микроскопическим полиангиитом был выявлен как минимум 1 случай развития сердечно-сосудистых осложнений [13]. Интересно отметить, что в отличие от пациентов с венозными тромбозами [6], выявление в сыворотке крови больных АНЦА к протеиназе-3 было связано с меньшим риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Патогенез тромбозов при АНЦА-васкулитах. Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования прокоагулянтного состояния и увеличения риска тромбозов у больных АНЦА-васкулитами до конца не ясны. Рядом исследователей показано, что именно дисфункция эндотелиальных клеток лежит в основе тромботических осложнений. Патология эндотелия является характерной особенностью АНЦА-васкулитов и, вероятно, вызвана взаимодействием активированных АНЦА-нейтрофилов и эндотелиальных клеток с последующим развитием гиперкоагуляции и тромботических осложнений [14]. Недавно был описан дополнительный механизм активации нейтрофилов, в основе которого лежит действие нейтрофильных внеклеточных ловушек; нейтрофилы способны выделять свободные нуклеиновые кислоты, связанные с гистонами, которые могут улавливать бактериальные агенты. Кроме того, эти нейтрофильные ловушки участвуют в развитии тромбоза и могут выступать в качестве посредника между процессами тромбообразования и аутоиммунитета [15].

Возможную роль в развитии тромботических осложнений при АНЦА-васкулитах также могут играть антиэндотелиальные антитела, способные вызывать гибель эндотелиальных клеток посредством антителозависимой цитотоксичности [16]. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом помимо изменений, характерных для всех АНЦА-васкулитов, существенное значение имеют свойства эозинофилов. В частности, эозинофильный катионный протеин и главный белок эозинофилов могут ингибировать активацию антикоагулянтного протеина С и в то же время увеличивать продукцию тромбоцитарного фактора 4, обладающего антигепариновой активностью. Кроме того, увеличение высвобождения тканевого фактора

у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом также способствует гиперкоагуляции [17].

Еще одной причиной повышенного риска тромботических осложнений у пациентов с АНЦА-васкулитами могут быть нарушения со стороны плазменного звена коагуляции. Так, например, в ряде работ сообщается, что у пациентов с наличием АНЦА к протеиназе-3 плазминоген может выступать в качестве дополнительного аутоантигена. Антиплазминогеновые антитела способны предотвращать превращение плазминогена в плазмин, тем самым вызывая патологию системы фибринолиза [18]. Описано, кроме того, что прокоагулянтное состояние характерно и для больных АНЦА-васкулитами в состоянии ремиссии, что может быть обусловлено более высоким эндогенным потенциалом тромбина и активностью VIII фактора свертывания крови по сравнению с контрольной группой [19].

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета представляет собой системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки ротовой полости и половых органов, а также частым вовлечением глаз и других органов, в частности суставов, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Тромбозы выступают в качестве одной из наиболее часто встречающихся форм сосудистой патологии при болезни Бехчета. Уникальной особенностью этого васкулита является то, что при данном заболевании в патологический процесс могут вовлекаться сосуды как артериального, так и венозного русла. Сосудистые осложнения могут встречаться у 25–50 % пациентов с болезнью Бехчета [20]. Предполагается, что сам по себе васкулит является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений при болезни Бехчета, поскольку инфильтрация сосуда полинуклеарными клетками приводит к ослаблению эластичности стенки сосуда и аневризматическому его расширению.

Венозные тромбозы при болезни Бехчета. Венозные тромбозы при болезни Бехчета встречаются значительно чаще, чем артериальные, и составляют в целом до 75 % случаев от общего числа сосудистых осложнений. В патологический процесс могут вовлекаться различные участки венозного сосудистого русла, включая периферические вены, легочные артерии, а также верхнюю и нижнюю полые вены [21]. Наиболее часто тромбы локализуются в глубоких венах нижних конечностей. Поражаются чаще всего вены бедра (бедренная, глубокая вена бедра, общая бедренная), за ними следуют подколенные вены, подкожные вены бедра (большая, малая) и вены голени [22]. Среди всех симптомов, характерных для венозных тромбозов нижних конечностей, при болезни Бехчета особого внимания заслуживает перемежающаяся хромота, поскольку в преобладающем большинстве иных случаев

этот симптом является следствием периферической артериальной недостаточности, вызванной атеросклерозом [22]. Венозные тромбозы при болезни Бехчета имеют ряд особенностей, в частности, большее число пораженных вен и более значительную степень выраженности тромботических осложнений. Кроме того, у этой категории больных выше вероятность развития билатерального поражения вен. Типично также асимптомное и медленное развитие венозных тромбозов и тромбофлебитов [22].

По данным литературы, самой часто встречающейся формой венозных тромбозов является тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей. Так, в одном из крупных исследований с участием 2319 пациентов с болезнью Бехчета развитие тромбофлебита поверхностных вен было отмечено в 53,3 % случаев, в то время как тромбоз глубоких вен зарегистрирован у 29,8 % пациентов [23]. Подобные тромбофлебиты часто рецидивируют; в случае отсутствия иных факторов для их возникновения следует исключать в том числе и болезнь Бехчета как одну из возможных причин данной патологии [21]. Тромбоз глубоких вен при болезни Бехчета может быть локализован в разных местах, но особенно часто он встречается в области крупных сосудов (подвздошные вены, бедренные вены, верхняя и нижняя полые вены). Менее типичными локализациями считают венозные синусы головного мозга и печеночные вены (синдром Бадда–Киари) [24]. Синдром Бадда–Киари – достаточно редкое осложнение болезни Бехчета, но считается одной из основных причин летальных исходов при этом заболевании. Клинически тромбоз печеночных вен проявляется болью в животе, гепатоспленомегалией, асцитом, отеком мошонки и нижних конечностей; в некоторых случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Отличительной чертой синдрома Бадда–Киари при болезни Бехчета является присоединение тромбозов иных локализаций [24].

Поражение нижней полых вен при болезни Бехчета с развитием хронической ее обструкции проявляется «венозной хромотой», язвами голени, варикозным расширением вен пищевода, гиперпигментацией на коже нижних конечностей, а также появлением выраженных коллатералей на грудной и брюшной стенках [23].

Тромбоз венозных сосудов головного мозга при болезни Бехчета всегда является тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением, приводящим к повышению внутричерепного давления и иным патологическим проявлениям [25]. По данным D. Saadoun и соавт., тромбоз вен головного мозга наиболее часто локализуется в переднем сагиттальном синусе (64,1 %), левом и правом латеральных синусах (40,6 %), в бассейне большой мозговой вены (6,3 %) и кавернозного синуса (4,7 %) [26].

Артериальные тромбозы при болезни Бехчета. Частота артериальных осложнений у пациентов с болезнью

Бехчета варьирует от 1 до 7 % [24]. Несмотря на то что поражение артерий возникает значительно реже, чем вен, прогноз для пациента в данном случае хуже. Так, окклюзия крупных артерий и возникновение аневризм могут привести к кровотечению, инфаркту того или иного органа и развитию органной недостаточности, способствуя увеличению риска летального исхода [27].

При этом для болезни Бехчета типична ассоциация артериальных тромбозов с аневризмами артерий. Следует отметить, что аневризмы нередко протекают бессимптомно; первой их манифестацией зачастую становятся инфаркты различных органов (инфаркт миокарда, инсульт, инфаркт кишечника или гангрена нижних конечностей) [28]. Следует отметить, что ишемическую болезнь сердца достаточно редко диагностируют у пациентов с болезнью Бехчета; при этом аневризмы коронарных артерий встречаются существенно чаще, чем их стеноз.

Одной из особенностей болезни Бехчета является наличие у ряда больных как артериальных, так и венозных тромбозов. N. Düzgün и соавт. сообщают, что среди пациентов с так называемым васкуло-Бехчетом (71 человек) у 11 (7,81 %) отмечено одновременное развитие артериальных и венозных тромбозов, в то время как изолированные артериальные тромбозы обнаружены лишь у 3 больных [29]. Кроме того, редким, но чрезвычайно опасным осложнением болезни Бехчета могут быть внутрисердечные тромбы. В мировой литературе описано всего несколько случаев возникновения внутрисердечных тромбов у пациентов с болезнью Бехчета; преобладающее большинство этих тромбов были зарегистрированы у мужчин и локализовались в правой половине сердца, особенно в правом желудочке [30]. Описано, что эти тромбы были жестко прикреплены к эндокарду или эндомиокарду и гистологически представляли собой организующиеся тромбы, содержащие воспалительные клетки, связанные или не связанные с сердечной тканью.

Патогенез тромбозов при болезни Бехчета

Патогенез тромбозов при болезни Бехчета понятен не до конца, однако хорошо известно, что именно системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе тромботических осложнений, в то время как другие тромбофилические факторы имеют меньшую значимость [31]. Не вызывает сомнения тот факт, что воспаление и гемостаз тесно связаны, а иммунная система играет важную роль в процессе тромбообразования [32]. Поэтому болезнь Бехчета может рассматриваться в качестве модели, демонстрирующей взаимосвязь между воспалением и тромбозом [32]. При болезни Бехчета наблюдается прежде всего патология Т-клеточного звена иммунитета и связанная с этим гиперпродукция ряда провоспалительных цитокинов (гамма-интерферона, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, 8 и 12 и др.) [33]. Вышеуказан-

ные патологические изменения способны провоцировать развитие протромботического состояния. При болезни Бехчета различные провоспалительные механизмы могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток. Так, при данной патологии описано появление антиэндотелиальных антител, выступающих в качестве своеобразного «моста» между иммунным ответом и эндотелиальной дисфункцией [34]. Последняя, являясь результатом иммуновоспалительных изменений в стенке сосудов, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе тромботических осложнений при болезни Бехчета. На повреждение эндотелиальных клеток указывает уменьшение концентрации оксида азота, повышение активности циркулирующего фактора фон Виллебранда и тромбомодулина, что особенно заметно в активную стадию болезни [35]. У пациентов с болезнью Бехчета также повышена концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста (маркера ангиогенеза) и молекул адгезии. В некоторых исследованиях сообщается о повышенной активности тромбоцитов, включая высокую концентрацию тромбоцитарных микрочастиц, у пациентов с болезнью Бехчета по сравнению со здоровыми лицами [36]. Кроме того, ряд авторов обнаружили гипергомоцистеинемию во время активной стадии течения болезни Бехчета, в первую очередь у пациентов, имеющих в анамнезе тромбозы [37].

Васкулиты крупных сосудов

Венозные тромбозы. К васкулитам крупных сосудов традиционно относят гигантоклеточный (височный) артериит и неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). Несмотря на морфологическую схожесть этих заболеваний, они могут существенно различаться как по клиническим проявлениям, так и по демографическим особенностям. Так, гигантоклеточный артериит поражает прежде всего пожилых пациентов, в то время как болезнь Такаясу характерна для молодых, включая детей и подростков [38]. Проблема венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с гигантоклеточным артериитом и неспецифическим аортоартериитом до настоящего времени мало изучена. Одним из самых крупных стало относительно недавно проведенное популяционное исследование с участием 909 пациентов с гигантоклеточным артериитом [39]. В данном исследовании частота развития тромбоэмболии легочной артерии составила 7,7 случая на 1000 пациенто-лет, а частота тромбозов глубоких вен — 8,5 случая. Авторы отметили также, что риск венозных тромбоэмболий был выше в первый год после установления диагноза васкулита. Аналогичные данные были получены в результате недавно проведенного шведского исследования, целью которого было определение риска тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, включая гигантоклеточный артериит [40].

Результаты предыдущих, сравнительно небольших исследований также подтверждают высокую частоту тромботических осложнений у больных гигантоклеточным артериитом. В ходе этих исследований предпринималась попытка изучения взаимосвязи между сосудистыми катастрофами и антифосфолипидными антителами, нередко выявляемыми у пациентов с височным артериитом; однако роль этих антител в развитии тромботических осложнений при данном заболевании пока так и не подтверждена.

Артериальные тромбозы. В последние несколько лет были получены новые данные об артериальных тромбозах и сердечно-сосудистых катастрофах у пациентов с васкулитами крупных сосудов. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие об увеличении риска кардиоваскулярных осложнений у больных гигантоклеточным артериитом. В изученной группе больных, включавшей 3408 пациентов, частота возникновения инфаркта миокарда составила 10 случаев на 1000 пациенто-лет), инсульта — 8 случаев, поражения периферических артерий — 4,2 случая. Также было отмечено, что наиболее часто эти осложнения возникают в течение первых месяцев после установления диагноза васкулита [41]. Несмотря на то, что влияние традиционных факторов сердечно-сосудистых осложнений при гигантоклеточном артериите точно не установлено, данные испанского ретроспективного исследования указывают на наличие нескольких факторов риска атеросклероза у пациентов с гигантоклеточным артериитом и, прежде всего, артериальной гипертензии, существование которой увеличивает риск выраженных ишемических нарушений [42]. К одному из самых тяжелых осложнений у пациентов с гигантоклеточным артериитом относят инсульт. В другом испанском исследовании инсульт был отмечен у 8 из 287 пациентов (2,8 % случаев). Стоит отметить, что все пациенты были курящими мужчинами с артериальной гипертензией [43]. Одно из недавних исследований полностью подтверждает эти данные, за исключением более высокой частоты зарегистрированных инсультов (7 %) [44]. Любопытные результаты были получены в недавнем ретроспективном исследовании [45]. Было отмечено, что риск развития острого коронарного синдрома у больных гигантоклеточным артериитом сопоставим с таковым у пациентов, не страдающих данным заболеванием; наряду с этим у больных гигантоклеточным артериитом ряд традиционных факторов риска, таких как сахарный диабет, оказывали протективное действие. Следует отметить, что у больных височным артериитом, осложнившимся развитием острого коронарного синдрома, имеется высокая вероятность возникновения аневризмы аорты [46].

К сожалению, распространенность и особенности развития артериальных тромбозов и тромбоэмболий у больных неспецифическим аortoартери-

итом изучены мало. В корейском ретроспективном исследовании было показано, что инсульт в ходе наблюдения возник у 21 (11 %) из 190 больных аortoартериитом; средний возраст этих пациентов был меньше 40 лет. При проведении магнитно-резонансной ангиографии у 11 из описанных пациентов были обнаружены стенозы интракраниальных артерий [47].

Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера)

Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера) представляет собой хроническое заболевание артерий и вен мелкого и среднего калибра. В клинической картине заболевания доминируют признаки поражения дистальных отделов артерий и вен нижних конечностей, в то время как церебральные и висцеральные сосуды вовлекаются достаточно редко. Венозные и артериальные тромбозы составляют основу клинической картины облитерирующего тромбоангиита [48]. Основой воспалительного процесса в сосудах при тромбоангиите считают нарушение иммунореактивности. Было показано, например, что у пациентов с болезнью Бюргера имеется выраженная реакция клеточного иммунитета на коллаген 1-го и 3-го типов [49]. Кроме того, у этих пациентов был обнаружен повышенный уровень антител к рецепторам, сопряженным с G-белком антител (G-protein-coupled receptors, GPCRs) [50]. Протромботические и гемореологические факторы также могут играть определенную роль в патофизиологии тромботических осложнений при облитерирующем тромбоангиите. Так, в литературе имеются данные о мутации G20210A в гене протромбина [51] наряду с высокой активностью антикардиолипидных антител всех изотипов. Клиническая картина заболевания нередко представлена перемежающейся хромотой разных уровней. Также могут отмечаться признаки критической ишемии, включающие сильную боль в покое, язвы или гангрены нижних конечностей. Несмотря на то что чаще всего при болезни Бюргера поражаются артерии нижних конечностей, в патологический процесс изредка могут вовлекаться церебральные, коронарные, почечные, мезентериальные и легочные сосуды [48].

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит — это некротизирующий васкулит с поражением средних и мелких артерий, не приводящий к развитию гломерулонефрита и не связанный с АНЦА [40]. На сегодняшний день данные о развитии тромботических осложнений у пациентов с узелковым полиартериитом остаются противоречивыми. Так, по данным Французской группы по изучению васкулитов (FVCG), исследовавшей частоту развития венозных тромбоэмболий у 285 пациентов с узелковым полиартериитом, венозные тромбозы при этом заболевании встречаются значительно реже (2,5 % случаев), чем у больных АНЦА-ассоци-

ированными васкулитами [7]. Напротив, данные недавнего шведского исследования свидетельствуют о повышенном риске тромбозов у больных узелковым полиартериитом [42]. Следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в период с 1964 по 2008 г., поэтому нельзя упускать возможное включение в эту группу и больных с таким АНЦА-ассоциированным васкулитом, как микроскопический полиангиит.

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха)

Геморрагический васкулит, в отличие от других системных васкулитов, осложняется развитием тромботических осложнений крайне редко, поэтому в мировой литературе периодически появляются лишь отдельные описания клинических случаев. Так, например, L. Li и соавт. сообщают о развитии тромбоза в системе верхней брыжеечной вены у 14-летнего пациента с пурпурой Шенлейна—Геноха [52]. Гиперактивация свертывающей системы является обычным состоянием, характерным для течения геморрагического васкулита, наряду с подавлением фибринолитической активности. Одновременный дисбаланс в этих физиологических системах, обеспечивающих гемостаз, может быть основой для развития тромбоза. Известно, что немаловажное значение в патогенезе геморрагического васкулита имеет эндотелиальная дисфункция [53]. Высокий уровень гомоцистеина и другие патологические изменения, вызванные эндотелиальной дисфункцией, могут, в свою очередь, привести к гиперкоагуляции. В 2005 г. D. Yilmaz и соавт. опубликовали данные исследования, в котором определялись показатели коагуляции у 28 детей с подтвержденной пурпурой Шенлейна—Геноха. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень фибриногена, D-димера, комплекса тромбин—анти-тромбин III, антигена фактора Виллебранда, а также активность агрегации тромбоцитов с ристоцетином значительно выше у пациентов с геморрагическим васкулитом в острой фазе, чем в состоянии ремиссии. Исследователи также отметили корреляцию между активностью заболевания и состоянием гиперкоагуляции [54].

Болезнь Kawasaki

Болезнь Kawasaki представляет собой артериит с поражением артерий среднего калибра, наиболее часто возникающий в детском возрасте. Особенностью болезни Kawasaki является частое поражение коронарных артерий с развитием коронарита и возможным исходом в инфаркт миокарда [55]. Следует отметить, что тромбоз коронарных артерий при болезни Kawasaki всегда связан со структурным поражением стенок коронарных артерий и нередко развитием аневризм [56]. Принимая во внимание высокий риск развития тромбоза коронарных артерий у пациентов с болезнью Kawasaki, при этом типе васкулита зачастую необходимо проведение адекватной антиагрегантной терапии, несмотря на детский и подростковый возраст больных [57].

Заключение

Наличие тесной взаимосвязи между воспалением и тромбозом в настоящее время не вызывает сомнений. Системные васкулиты, наряду с другими иммуновоспалительными заболеваниями, представляют собой один из ярких примеров подобной взаимосвязи. В последнее время появляется все больше исследований, посвященных тромботическим осложнениям при различных системных васкулитах, несмотря на недостаточную изученность этой проблемы в целом. Благодаря этим работам стало понятно, например, что для некоторых форм васкулитов характерна высокая частота как артериальных, так и венозных тромбозов; в то же время другие васкулиты сопровождаются высоким риском лишь венозных тромбозов. Наконец, в ряде случаев системных васкулитов, несмотря на наличие системного воспаления, тромбозы и тромбоэмболии встречаются казуистически редко. Необходимо проведение дальнейших исследований с участием больших популяций пациентов с различными системными васкулитами, направленных на изучение механизмов, лежащих в основе нарушения системы гемостаза при этой патологии. Результаты данных исследований будут способствовать не только усовершенствованию медикаментозной терапии этой категории больных, но и улучшению ранней диагностики жизнеугрожающих тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Desbois A.C., Wechsler B., Cluzel P. et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2014;35(2): 103–11. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.12.002. PMID: 24434015.
- Ly K.H., Liozon E., Dalmay F. et al. Venous thrombosis in patients with giant cell arteritis: Features and outcomes in a cohort study. *Joint Bone Spine* 2017;84(3):323–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.011. PMID: 27324606.
- Hwang J., Kim S.J., Bang O.Y. et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol* 2012;8(2):109–15. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.109. PMID: 22787494.
- Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–6. DOI: 10.1007/s10157-013-0869-6. PMID: 24072416.

5. Ames P.R., Margaglione M., Mackie S., Alves J.D. Eosinophilia and thrombophilia in churg strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(6):628–36. DOI: 10.1177/1076029609348647. PMID: 19833618.
6. Weidner S., Hafezi-Rachti S., Rupprecht H.D. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):146–9. DOI: 10.1002/art.21704. PMID: 16463427.
7. Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C. et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg–Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):564–7. DOI: 10.1136/ard.2008.099051. PMID: 19015208.
8. Stassen P.M., Derks R.P., Kallenberg C.G., Stegeman C.A. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis incidence- and risk factors. *Rheumatology* 2008;47(4):530–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ken035. PMID: 18356178.
9. Whyte A.F., Smith W.B., Sinkar S.N. et al. Clinical and laboratory characteristics of 19 patients with Churg–Strauss syndrome from a single South Australian centre. *Intern Med J* 2013;43(7):784–90. DOI: 10.1111/imj.12173. PMID: 23611179.
10. Faurschou M., Obel N., Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1910–4. DOI: 10.1002/acr.22423. PMID: 25073637.
11. Morgan M.D., Turnbull J., Selamet U. et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3493–500. DOI: 10.1002/art.24957. PMID: 19877070.
12. Faurschou M., Mellemkjaer L., Sorensen I.J. et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):1187–92. DOI: 10.1002/art.24386. PMID: 19333952.
13. Suppiah R., Judge A., Batra R. et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):588–96. DOI: 10.1002/acr.20433. PMID: 21452269.
14. Wang C., Chang D.Y., Chen M., Zhao M.H. HMGB1 contributes to glomerular endothelial cell injury in ANCA-associated vasculitis through enhancing endothelium-neutrophil interactions. *J Cell Mol Med* 2017;21(7):1351–60. DOI: 10.1111/jcmm.13065. PMID: 28181422.
15. Kambas K., Chrysanthopoulou A., Vassilopoulos D. et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73(10):1854–63. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203430. PMID: 23873874.
16. Legendre P., Régent A., Thiebault M. et al. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16(2):146–53. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.12.012. PMID: 27989761.
17. Cugno M., Marzano A.V., Lorini M. et al. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hyper-eosinophilia: a possible link with thrombosis. *PLoS One* 2014;9(11):e111862. DOI: 10.1371/journal.pone.0111862. PMID: 25375118.
18. Hao J., Wang C., Gou S.J. et al. The association between anti-plasminogen antibodies and disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):300–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ket345. PMID: 24162033.
19. Hilhorst M., Winckers K., Wilde B. et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol* 2013;40(12):2042–6. DOI: 10.3899/jrheum.130200. PMID: 24128780.
20. Davatchi F., Shahram F., Chams-Davatchi C. et al. Behcet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):823–33. DOI: 10.1007/s10067-010-1430-6. PMID: 20354748.
21. Saadoun D., Wechsler B. Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:20. DOI: 10.1186/1750-1172-7-20. PMID: 2249799.
22. Cakmak O.S., Seyahi E., Kantarci F. et al. Venous severity assessment in Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(60):139. PMID: 23009740.
23. Sarica-Kucukoglu R., Akdag-Kose A., Kayabal I.M. et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45(8):919–21. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02832.x. PMID: 16911374.
24. Calamia K.T., Schirmer M., Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):24–31. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283410088. PMID: 21124084.
25. Tunc R., Saip S., Siva A., Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in BS's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1693–4. DOI: 10.1136/ard.2003.018515. PMID: 15547099.
26. Saadoun D., Wechsler B., Resche-Rigon M. et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2009;61(4):518–26. DOI: 10.1002/art.24393. PMID: 19333987.
27. Saadoun D., Wechsler B., Desseaux K. et al. Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2806–12. DOI: 10.1002/art.27568. PMID: 20496419.
28. Desbois A.C., Wechsler B., Resche-Rigon M. et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2753–60. DOI: 10.1002/art.34450. PMID: 22354392.
29. Düzgün N., Ateş A., Aydıntuğ O.T. et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):65–8. DOI: 10.1080/03009740500255761. PMID: 16467046.
30. Ceyran H., Akcali Y., Kahraman C. Surgical treatment of vasculo-Behcet's disease. A review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *Vasa* 2003;32(3):149–53. DOI: 10.1024/0301-1526.32.3.149. PMID: 14524035.
31. Mogulkoc N., Burgess M.I., Bishop P.W. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest* 2000;118(2):479–87. PMID: 10936144.
32. Silvestri E., Cenci C., Della Bella C. et al. Behcet's syndrome: from pathogenesis to treatment. Milan: Springer-Verlag, 2014.
33. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345. PMID: 23222502.
34. Butta N.V., Fernández-Bello I., López-Longo F.J. et al. Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behcet disease. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(6):621–8. DOI: 10.1055/s-0035-1556727. PMID: 26276934.
35. Kose O. Development of Immunopathogenesis Strategies to Treat Behcet's Disease. *Patholog Res Int* 2012;2012:261989. DOI: 10.1155/2012/261989. PMID: 22550612.
36. Neves F.S., Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet's disease. *Int Immunopharmacol* 2013;17(4):1206–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.017. PMID: 23973446.
37. La Regina M., Orlandini F., Prisco D., Dentali F. Homocysteine in vascular Behcet disease: a meta-analysis. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol 2010;30(10):2067–74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207068. PMID: 20634474.
38. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
 39. Avina-Zubieta J.A., Bhole V.M., Amiri N. et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):148–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205665. PMID: 25265937.
 40. Zoller B., Li X., Sundquist J. et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379(9812):244–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8. PMID: 22119579.
 41. Tomasson G., Peloquin C., Mohammad A. et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160(2):73–80. DOI: 10.7326/M12-3046. PMID: 24592492.
 42. Gonzalez-Gay M.A., Pineiro A., Gomez-Gigirey A. et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):342–7. PMID: 15525846.
 43. Gonzalez-Gay M.A., Vázquez-Rodríguez T.R., Gomez-Acebo I. et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):227–35. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181af4518. PMID: 19593228.
 44. Samson M., Jacquin A., Audia S. et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):216–21. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307614. PMID: 24780954.
 45. Udayakumar P.D., Chandran A.K., Crowson C.S. et al. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(3):396–402. DOI: 10.1002/acr.22416. PMID: 25074472.
 46. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrúa C., Gonzalez-Juanatey C. et al. Biopsy-proven giant cell arteritis patients with coronary artery disease have increased risk of aortic aneurysmal disease and arterial thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1 Suppl 75):S94. PMID: 23463922.
 47. Hwang J., Kim S.J., Bang O.Y. et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol* 2012;8(2):109–15. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.109. PMID: 22787494.
 48. Ohta T., Ishioashi H., Hosaka M., Sugimoto I. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004;39(1):176–80. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.08.006. PMID: 14718836.
 49. Adar R., Papa M.Z., Halpern Z. et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983;308(19):1113–6. DOI: 10.1056/NEJM198305123081901. PMID: 6835334.
 50. Klein-Weigel P.F., Bimmler M., Hempel P. et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoadsorption. *Vasa* 2014;43(5):347–52. DOI: 10.1024/0301-1526/a000372. PMID: 25147011.
 51. Malecki R., Kluz J., Przeździecka-Dołyk J. et al. The Pathogenesis and Diagnosis of Thromboangiitis obliterans: Is It Still a Mystery? *Adv Clin Exp Med* 2015;24(6):1085–97. DOI: 10.17219/acem/33322. PMID: 26771983.
 52. Li L., Zhang J., Zhang Y., Ji H. Thrombosis warning in children suffering from henoch-schonlein purpura. *Indian J Dermatol* 2013;58(5):409. DOI: 10.4103/0019-5154.117349. PMID: 24082216.
 53. Kurotobi S., Kawakami N., Honda A. et al. Impaired vascular endothelium-dependent relaxation in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2004;19(2):138–43. DOI: 10.1007/s00467-003-1335-6. PMID: 14685839.
 54. Yilmaz D., Kavakli K., Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(1):41–8. PMID: 15770830.
 55. Sanchez-Manubens J., Bou R., Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48–49:113–7. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.010. PMID: 24485156.
 56. Adler A.C., Kodavatiganti R. Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysms: the role of echocardiography from diagnosis through follow-up. *Echocardiography* 2016;33(8):1245–50. DOI: 10.1111/echo.13271. PMID: 27357568.
 57. Bachlava E., Loukopoulou S., Karanasios E. et al. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2016;220:65–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.062 PMID: 27372045.

ФАКТОРЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО ДАННЫМ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М.С. Соболева

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 680000 Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Контакты: Мария Сергеевна Соболева martimser@mail.ru

В статье проведен обзор современных зарубежных и российских исследований о значении приверженности пациентов к медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Описана актуальность проблемы несоблюдения назначений врача. Определены факторы комплаенса, которые ассоциированы с самим препаратом (цена, частота приема, количество лекарственных средств), с личностными качествами и медицинскими характеристиками пациента (забывчивость, возраст, пол, диагноз и сопутствующая патология, наличие осложнений в анамнезе, образование, качество жизни), с недостаточной информированностью о заболевании и/или о лекарственных средствах, побочных эффектах, страхах и сомнениях больных и т.д. Приведен обзор различных методов и путей повышения приверженности, их использования в медицинской практике.

Ключевые слова: приверженность пациентов, комплаенс, артериальная гипертензия, медикаментозная терапия, гипотензивная терапия, поведенческие типы личности, клинические исследования, рациональные клинические исследования, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, фиксированные комбинации лекарственных препаратов

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-33-39

THE REVIEW OF MODERN STUDYS ABOUT THE IMPORTANCE OF COMPLIANCE OF PATIENTS TO TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

M.S. Soboleva

Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia; 35 Murav'eva-Amurskogo St., Khabarovsk 680000, Russia

In article the review of modern foreign and Russian researches about value of adherence of patients to medicinal therapy of cardiovascular diseases is carried out. Relevance of a problem of non-compliance with appointments of the doctor is described. Factors of adherence which are associated with drug (the price, quantity, reception frequency, amount of drugs), with personal qualities and medical characteristics of the patient (forgetfulness, age, sex, the diagnosis and the accompanying pathologies, existence of complications in the anamnesis, education, quality of life), with insufficient knowledge of a disease and/or of medicines, side effects, fears and doubts of patients are defined. The review of various methods and ways of rise of adherence, their use in medical practice is provided.

Key words: patient retention, compliance, arterial hypertension, drug therapy, hypotensive therapy, behavioral personality types, clinical studies, rational clinical studies, cardiovascular diseases, ischemic heart disease, fixed drug combinations

Введение

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), риск развития осложнений, в том числе ухудшающих качество жизни пациента, приводящих к инвалидизации и даже к смерти больного, являются актуальными для большинства стран во всем мире, в том числе для России. Несмотря на большое количество рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных эффективности и безопасности препаратов, их комбинаций, экономической целесообразности использования, а также наличие рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Всероссийского научного общества кардиологов, Рос-

сийского медицинского общества по артериальной гипертензии и т.д., возможностей и регулярной работы школ для пациентов с ССЗ, проблемы формирования и последующего сохранения приверженности к применению лекарственных препаратов остаются одними из самых значимых в медицинском сообществе [1, 2]. При этом всестороннее изучение данного вопроса осуществляется только в течение последних 10–15 лет. Еще в 2003 г. ВОЗ опубликовала руководство по повышению приверженности к долгосрочной терапии «Adherence to long-term therapies: evidence for action», где отдельный раздел был посвящен артериальной гипертензии (АГ) — одному из самых распространенных ССЗ.

При этом установлено, что в отношении терапии хронических нозологий комплаенс снижается уже спустя 6 мес лечения [3–5]. В реальной клинической практике приверженность, как правило, на порядок ниже, чем в РКИ [6]. Поэтому при осуществлении персонализированной медицинской и фармацевтической помощи, безусловно, рациональны мероприятия по повышению комплаенса, консультирование пациента, пояснение ему важности полноценного выполнения назначений врача и необходимости дальнейших визитов. Ситуация осложняется ограниченностью времени посещения (12–15 мин у врача-терапевта) и загруженностью специалистов в государственных медицинских организациях. В связи с этим особое внимание при информировании больных должно уделяться наиболее важным для конкретного пациента аспектам.

Материалы и методы

Были проанализированы около 350 источников литературы (резюме, оригинальные статьи и метаанализы). Основными параметрами поиска для англоязычных публикаций (международная база PubMed) были слова: adherence to treatment of cardiovascular diseases, compliance; для русскоязычных (база данных научного цитирования (РИНЦ)): приверженность к лечению ССЗ, комплаенс, комплаентность. Базой для написания данного обзора явились наиболее показательные и интересные, подходящие по тематике исследования, проведенные в различных странах мира, в том числе в России (около 50 статей).

Зарубежные исследования приверженности пациентов к медикаментозной терапии и факторов, ее формирующих

Низкая или недостаточная приверженность к лечению среди пациентов с ССЗ остается одной из наиболее важных причин, провоцирующих развитие осложнений, рост показателей смертности и затрат в отрасли здравоохранения. Ученые всего мира активно изучают факторы, формирующие комплаенс, и возможные пути его повышения. Так, например, метаанализ (данные за период с января 2009 г. по март 2016 г., 28 исследований из 15 стран), проведенный в США, объединил данные о приверженности пациентов с АГ по тесту MMAS-8 (Мориски с 8 пунктами, $n = 13\,688$). Результаты продемонстрировали, что 45,2 % больных с АГ и 31,2 % респондентов с АГ и коморбидной патологией являлись неприверженными к медикаментозной терапии. При этом 62,5 % пациентов с низким комплаенсом наблюдались в африканских и азиатских странах [7].

Исследования изучаемой проблемы активно проводятся и в восточных странах. Так, например, данные анализа соблюдения назначений врача у пациентов с АГ в Корее ($n = 71\,503$) продемонстрировали, что высокая приверженность коррелирует с сокращением

сроков госпитализации, посещений отделения неотложной помощи, а также развитием осложнений [8]. Результаты исследования в Гонконге ($n = 2\,700$) показали, что низкая приверженность наблюдалась у 46,6 %, а оптимальная — у 48,7 % респондентов. Интересным оказался тот факт, что не было статистически значимо влияние коморбидной патологии (сахарный диабет, заболевания сердца и почек) на комплаенс [9].

В Судане было проведено исследование приверженности пациентов с ССЗ (в среднем по 2,3 заболевания и 4,2 препарата на одного пациента) по тесту Мориски ($n = 433$). Результаты продемонстрировали, что 49 % респондентов имели оптимальную приверженность и 51 % — недостаточную. Факторы низкой приверженности были ассоциированы с самим пациентом — низкий доход, а также с назначенным лечением — большое количество одновременно применяемых препаратов (более 4). Важное значение имели коммуникации — связь фармацевта и врача с пациентами [10]. Таким образом, комплексно исследовались факторы, ассоциированные с больными, самим препаратом и системой здравоохранения и фармации.

Зарубежные исследования факторов приверженности, ассоциированных с самим пациентом и назначенной схемой терапии

Исследование в Ливане и Иордании ($n = 1\,470$) проводилось методом тестирования (Мориски) и анкетирования. Результаты продемонстрировали, что 55,9 % пациентов привержены к применению антигипертензивных препаратов. Фактор высокого комплаенса — это старший возраст, а факторы недостаточного — развод/вдовство, низкие показатели качества жизни, АГ I или II стадии [11].

Приверженность к терапии и модификация образа жизни были проанализированы в небольшом польском исследовании. Интересным и необычным стал выбор группы пациентов — подростки ($n = 62$), так как часто молодой возраст относят к факторам низкой приверженности пациентов. Регулярно принимали гипотензивные препараты 72,7 % респондентов. Выше приверженность была у больных, использующих монокомпонентную терапию. Наиболее важными факторами изменения образа жизни являлись: отказ от курения, сокращение потребления соли. Сложнее всего подросткам было соблюдать диету [12]. В Испании проводилось исследование комплаенса и факторов, его формирующих, при наличии в анамнезе коморбидной патологии ($n = 113\,397$). Факторами низкой приверженности были: женский пол, молодой возраст, иностранная национальность, проживание в сельской местности, полипрагмазия и сопутствующие заболевания нервной системы в анамнезе [13].

Для развивающихся стран данная проблема не менее актуальна. Так, исследователи комплаенса к медикаментозной терапии в Кыргызстане сделали выводы

о распространенности самолечения среди населения в их стране, о влиянии низкого дохода и доступности антигипертензивных препаратов в качестве одного из важнейших факторов комплаенса [14].

В Таиланде провели оценку влияния медицинских знаний пациентов на комплаенс. Полученные данные перспективны для дальнейшего изучения и образования населения с ССЗ [15]. В Турции проводили исследование факторов комплаенса ($n = 120$). Повышают приверженность пациентов к лечению: эффективность терапии, высокое качество жизни, программы адаптации; снижают – мужской пол и назначение нескольких препаратов одновременно [16]. В Китае также выполнено исследование факторов приверженности ($n = 218$). Позитивно на комплаенс влияли тяжелое течение заболевания, длительный прием препарата, отсутствие побочных эффектов, высокий доход и уровень образования, осознание и понимание заболевания, его последствий [17].

Интересные данные получили американские ученые по итогам ретроспективного исследования пациентов с АГ ($n = 484493$). У больных, применяющих фиксированную комбинацию, приверженность к терапии была на 13 % выше, чем в группе, которая использовала монокомпонентную терапию, даже в начале лечения [18]. Таким образом, проблема несоблюдения врачебных назначений актуальна для многих стран мира и требует проведения комплекса мероприятий для улучшения комплаенса.

Зарубежные исследования факторов приверженности, ассоциированных с системой здравоохранения/фармации и использованием различных технических средств

Итальянские ученые в качестве альтернативных способов повышения комплаенса предложили использование терапевтического контроля препарата в крови, при этом признавая данный способ простым и достоверным, но нерентабельным [19]. В Южной Африке при проведении проспективного исследования ($n = 1372$) сравнили показатели артериального давления (АД) между пациентами, которые просто принимали антигипертензивные препараты, и экспериментальной группой, где перед приемом, в качестве напоминания, присылались текстовые и интерактивные сообщения. Результаты продемонстрировали незначительное улучшение контроля систолического АД при оповещении пациентов [20].

В штате Миссури (США) оценивали влияние параметра доступности препарата на приверженность ($n = 40632$). Результаты показали, что доставка препаратов на дом положительно сказывается на комплаенсе пациентов, и внедрение такого пути профилактики сердечно-сосудистых осложнений требует дальнейшего изучения с точки зрения экономических преимуществ впоследствии [21]. В штате Калифорния

(США) было проведено исследование, которое показало возможность использования мультимедийных напоминаний (письма-предписания) пациентам с АГ, сахарным диабетом и повышенным холестерином. Больные продемонстрировали большую приверженность при применении технических средств [22]. Также к повышению приверженности приводило использование голосовых напоминаний и образовательных материалов в другом американском исследовании ($n = 21752$). Полученные результаты в перспективе могут быть использованы для снижения расходов на терапию осложнений [23]. Показательными были данные исследования, проведенного в штате Техас ($n = 186$). Пациенты с АГ и сахарным диабетом, принимающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II демонстрировали повышение комплаенса к применению препаратов при включении в терапевтические мероприятия регулярных телефонных звонков от фармацевта. При этом основной причиной неприменения препаратов являлась забывчивость больных (25,3 %) [24].

Российские исследования значения приверженности пациентов к медикаментозной терапии и факторов, ее формирующих

Для России проблема комплаенса также остается одной из самых значимых в терапии хронических ССЗ. По данным эпидемиологического исследования «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2009), принимают лекарственные препараты 69,5 % больных АГ, а из них контролируют АД на целевом уровне только 23,2 % пациентов [25, 26].

По результатам современных исследований, недостаточная приверженность к терапии АГ наблюдается у 9–37 % пациентов [27]. При этом ситуация осложняется тем, что в дальнейшем 50 % больных из группы принимающих препараты в течение 1 года прекращают лечение в последующие 2 года [28, 29]. Результаты современного мультицентрового исследования ПИФАГОР IV ($n = 2533$) продемонстрировали, что только 2/3 пациентов с АГ регулярно обращаются к врачам: 27 % – ежемесячно, 36 % – 1 раз в 3–6 мес, причем 71 % больных обращаются для получения рекомендаций по лечению [30].

В Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ итоги РКИ доказали рациональность использования фиксированных комбинаций для повышения приверженности к лечению пациентов с АГ [31]. По результатам комплексного исследования Саратовского ГМУ ($n = 92$) положительно на продолжение терапии влияют: социально-экономический статус человека; степень развития медицинской системы, образование медицинского персонала, образование пациентов, время на консультацию врачом, знания пациента о заболевании

нии, мотивация к лечению, ожидания от лечения, выраженность симптомов заболевания, наличие эффективных методов лечения. Отрицательное влияние оказывают: побочные эффекты препарата, забывчивость, непонимание инструкций врача, страх побочных эффектов и привыкания к терапии [32].

Российские исследования факторов приверженности, ассоциированных с самим пациентом

В НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний проводилось интересное исследование на стыке медицинских и психологических наук ($n = 308$). Оценивали влияние поведенческих типов личности (тип D — доминантный, контролирующий) на показатели комплаенса. Результаты исследования показали, что данный тип личности повышает риск формирования низкой приверженности в 3,21 раза [33]. Помимо психологических типов, важными факторами сохранения комплаенса являются обучение пациентов и модификация образа жизни, т.е. комплексный подход к терапии ($n = 112$). Так, например, регулярные велотренировки (3 мес) в медицинском учреждении повышают приверженность к лечению пациентов с ишемической болезнью сердца после проведения коронарного шунтирования, что доказывает целесообразность регулярных консультаций с лечащим врачом [34].

В исследовании, проведенном в Нижегородской ГМА ($n = 500$), выявлено, что наиболее значимыми для терапии ССЗ являются факторы приверженности, связанные с самим пациентом, а также стоимость терапии, отсутствие выраженной потребности в лечении [35]. Результаты исследования, выполненного в РНИМУ им. Н.И. Пирогова ($n = 158$), продемонстрировали, что применение интерактивного обучения позволяет повысить приверженность и, соответственно, улучшить клиническое состояние пациента с хронической сердечной недостаточностью и уменьшить обращаемость в поликлинику [36].

Изучение комплаенса неразрывно связано с регулярным измерением АД самим пациентом. Данные исследования РЕЛИФ ($n = 2496$) показали, что 58,2 % респондентов применяют препараты только при повышении АД, 39,7 % прекращают прием после «нормализации» АД и 32,9 % респондентов забывают принимать препараты. Также 15,4 % опрошенных пациентов отметили высокую стоимость лекарств в качестве причины нерегулярности терапии, а 16,9 % боятся осложнений от постоянного применения препаратов. Факторы низкой приверженности: возраст моложе 40 лет и 40–59 лет, мужской пол, отсутствие инвалидности, отсутствие семьи, курение, высокий уровень хронического психоэмоционального стресса, меньшая степень тяжести АГ и длительность заболевания, отсутствие информации [37]. Ситуация осложняется отсутствием надлежащего контроля АД. Так, ежедневно измеряют АД

примерно 50 % больных АГ, 1–2 раза в неделю — около 14 % пациентов. Более 1/4 пациентов с АГ измеряют АД только при плохом самочувствии [38].

Показательными являются данные оценки приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с АГ, работающих в тяжелых условиях, вахтовым методом ($n = 294$) в структурах медико-санитарных частей, расположенных за полярным кругом в поселке Ямбург. Основные факторы нерегулярного лечения: возраст до 35 лет, малосимптомное течение — 87 %, непонимание опасности осложнений АГ — 32 %, плохая переносимость назначенного препарата — 12 %, необходимость приема нескольких препаратов — 36 % пациентов [39]. В НИИ КПССЗ (г. Кемерово) оценивали приверженность в зависимости от медико-социальных факторов у работников угольных разрезов. К факторам, влияющим на вторичную профилактику сердечно-сосудистых осложнений, относятся: пол, возраст, наличие вредных привычек, уровни реактивной и личностной тревожности и качество жизни работников [40].

Данные анкетирования в СКБ СМП г. Кирова ($n = 50$) показали, что помимо забывчивости основными причинами низкого комплаенса пациентов с ишемической болезнью сердца являются: стоимость, опасение побочных эффектов и вреда здоровью, необходимость длительного приема лекарств, недостаточная информированность пациентов [41]. Результаты исследования НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ($n = 250$) продемонстрировали, что проведение Школ для пациентов с АГ позволяет повысить количество больных с высокой приверженностью к лечению [38].

Заключение

Проблема недостаточной приверженности пациентов к медикаментозной терапии хронических ССЗ остается актуальной, причем как для экономически развитых стран (США, Южная Корея), так и для развивающихся (Таиланд, Турция, Китай, Судан, Иордания, государства Африканского континента). Не является исключением и Россия. По данным зарубежных и российских исследований, от трети до половины пациентов так или иначе нарушают назначения врача. Приверженность повышает эффективность терапии, снижает риск развития осложнений и дальнейших госпитализаций, необходимость посещения поликлиники. Основными факторами, формирующими комплаенс, являются: возраст пациентов (у молодых людей, как правило, комплаенс ниже), цена препарата (снижение комплаенса при назначении более дорогих), длительность заболевания (максимальная — при установлении диагноза), наличие осложнений в анамнезе и коморбидных состояний (при наличии осложнений повышается),

выраженность симптомов болезни (при наличии жалоб пациента комплаенс повышается), количество применяемых препаратов (при назначении нескольких препаратов повышается риск пропусков приема). Кроме того, необходимы регулярный контроль АД и наблюдение у специалистов. Одними из возможных путей повышения комплаенса пациентов к терапии ССЗ являются снижение количества назначенных препаратов (альтернатива — фиксированные

комбинации), обучение пациента, консультации с лечащим врачом о заболевании и его последствиях, а, возможно, в некоторых случаях с работником аптеки, повышение доступности препаратов (поставка даже в отдаленные муниципальные образования), консультирование по ассортименту препаратов в различных ценовых сегментах, использование различных сообщений, напоминаний и интерактивных устройств, современных программ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. и др. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике. Системные гипертензии 2014;11(2):13–6. [Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnov M.D. et al. Psychosomatic aspects of low adherence to antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2014;11(2):13–6. (In Russ.)].
2. Каграманян И.Н. Значение комплаенса в повышении качества медицинской помощи. Ремедиум 2015;(5):25–9. [Kagramanyan I.N. The role of compliance in improving quality of medical care Remedium = Remedium 2015;(5):25–9. (In Russ.)].
3. Jackevicius C.A., Mamdani M., Tu J.V. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002;288(4):462–7. PMID: 12132976.
4. Cramer J., Rosenheck R., Kirk G. et al. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. Value Health 2003;6(5):566–73. DOI: 10.1046/j.1524-4733.2003.65269.x. PMID: 14627063.
5. Haynes R.B., McDonald H.P., Garg A.X. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA 2002;288(22):2880–3. PMID: 12472330.
6. Березняков И.Г. Некоторые подходы к повышению приверженности к лечению при артериальной гипертензии. Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия 2007;(229). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3024>. [Bereznyakov I.G. Some approaches to increase in commitment to treatment at arterial hypertension. News of medicine and pharmacy. Arterial' naya gipertenziya = Arterial Gypertension 2007;(229). URL access mode: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3024>. (In Russ.)].
7. Abegaz T.M., Shehab A., Gebreyohannes E.A. et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017;96(4):e5641. DOI: 10.1097/MD.0000000000005641.
8. Kim H.J., Moon K., Park T.H. et al. Factors affecting treatment compliance in new hypertensive patients in Korea. Clin Exp Hypertens 2016;38(8):701–9. DOI: 10.1080/10641963.2016.1200599.
9. Li Y.T., Wang H.H., Liu K.Q. et al. Medication Adherence and Blood Pressure Control Among Hypertensive Patients With Coexisting Long-Term Conditions in Primary Care Settings: A Cross-Sectional Analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(20):e3572. DOI: 10.1097/MD.0000000000003572.
10. Awad A., Osman N., Altayib S. Medication adherence among cardiac patients in Khartoum State, Sudan: a cross-sectional study. Cardiovasc J Afr 2017;28:1–7. DOI: 10.1097/MD.0000000000003572.
11. Alhaddad I.A., Hamoui O., Hammoudeh A., Mallat S. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence. Vasc Health Risk Manag 2016;12:407–13. DOI: 10.2147/VHRM.S105921. PMID: 27822055.
12. Paczkowska A., Kopciuch D., Nowakowska E. et al. Compliance Among Adolescents with Arterial Hypertension. Adv Clin Exp Med 2016;25(3):441–8. DOI: 10.17219/acem/33838.
13. Calderón-Larrañaga A., Diaz E., Poblador-Plou B. et al. Non-adherence to antihypertensive medication: The role of mental and physical comorbidity. Int J Cardiol 2016;207:310–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.069.
14. Murphy A., Jakab M., McKee M., Richardson E. Persistent low adherence to hypertension treatment in Kyrgyzstan: How can we understand the role of drug affordability? Health Policy Plan 2016;31(10):1384–90. DOI: 10.1093/heapol/czw080. PMID: 27315830.
15. Wannasirikul P., Termsirikulchai L., Sujirarat D. et al. Health literacy, medication adherence, and blood pressure level among hypertensive older adults treated at primary health care centers. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2016;47(1):109–20. PMID: 27086432.
16. Mollaoğlu M., Solmaz G., Mollaoğlu M. Adherence to therapy and quality of life in hypertensive patients. Acta Clin Croat 2015;54(4):438–44. PMID: 27017717.
17. Jiao W., Wang X., Zhao G. et al. Compliance of antihypertensive drug use in patients with hypertension. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2015;36(10):1069–71. PMID: 26837346.
18. Lauffenburger J.C., Landon J.E., Fischer M.A. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. J Gen Intern Med 2017;32(6):619–25. DOI: 10.1007/s11606-016-3972-z.
19. Rabbia F., Fulcheri C., Di Monaco S. et al. Adherence to antihypertensive therapy and therapeutic dosage of antihypertensive drugs. High Blood Press Cardiovasc Prev 2016;23(4):341–5. DOI: 10.1007/s40292-016-0158-z.
20. Bobrow K., Farmer A.J., Springer D. et al. Mobile Phone Text Messages to Support Treatment Adherence in Adults With High Blood Pressure (SMS-Text Adherence Support [STAR]): A Single-Blind, Randomized Trial. Circulation 2016;133(6):592–600. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017530.
21. Iyengar R.N., LeFrancois A.L., Henderson R.R., Rabbitt R.M. Medication Nonadherence Among Medicare Beneficiaries with Comorbid Chronic Conditions: Influence of Pharmacy Dispensing Channel. J Manag Care Spec Pharm 2016;22(5):550–60. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.5.550.
22. Leslie R.S., Gilmer T., Natarajan L., Hovell M. A Multichannel Medication Adherence Intervention Influences Patient and Prescriber Behavior. J Manag Care Spec Pharm 2016;22(5):526–38. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.5.526.

23. Smith D.H., O'Keefe-Rosetti M., Owen-Smith A.A. et al. Improving Adherence to Cardiovascular Therapies: An Economic Evaluation of a Randomized Pragmatic Trial. *Value Health* 2016;19(2):176–84. DOI: 10.1016/j.jval.2015.11.013.
24. Abughosh S.M., Wang X., Serna O. et al. A Pharmacist Telephone Intervention to Identify Adherence Barriers and Improve Adherence Among Nonadherent Patients with Comorbid Hypertension and Diabetes in a Medicare Advantage Plan. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(1):63–73. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.1.63.
25. Шальнова С., Кукушкин С., Маноскина Е., Тимофеев Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009;(12):39–42. [Shal'nova S., Kukushkin S., Manoshkin E., Timofeev T. Arterial hypertension and therapy adherence. *Vrach = Doctor* 2009;(12):39–42. (In Russ.)].
26. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010;(3):5–26. [Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebiyeridze D.V. et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2010;(3):5–26. (In Russ.)].
27. Чукаева И.И. Что такое приверженность к лечению и что можно сделать для ее улучшения (на примере артериальной гипертензии)? *Лечебное дело* 2012;(2):21–9. [Chukaeva I.I. What is Compliance and What Can We Do to Improve It? *Lechebnoe delo = Medicalcase* 2012;(2):21–9. (In Russ.)].
28. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Br Med J* 2006;333(7557):15.
29. Чукаева И.И. COMPLAINTS and возможности полнотозовых комбинированных гипотензивных препаратов. *Артериальная гипертензия* 2012;18(1):46–51. [Chukaeva I.I. Adherence and benefits of full-dose combination of antihypertensive drugs. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension* 2012;18(1):46–51. (In Russ.)].
30. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармако-эпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии* 2015;3(12):11–8. [Leonova M.V., Belousov Yu.B., Steinberg L.L. et al. The results of the pharmaco-epidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension* 2015;3(12):11–8. (In Russ.)].
31. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И. Пути повышения эффективности лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Евразийский кардиологический журнал* 2015;(3):62–6. [Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I. Ways to improve treatment efficiency of patients with high cardiovascular risk. *Evrasiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Euroasian Cardiological Journal* 2015;(3):62–6. (In Russ.)].
32. Семенова О.Н., Наумова Е.А. Факторы, влияющие на приверженность к терапии: параметры ВОЗ и мнение пациентов кардиологического отделения. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2013;3(3):507–11. [Semenova O.N., Naumova E.A. The factors influencing adherence to therapy: parameters of WHO and opinion of patients of cardiological departments. *Bulleten' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin Medical Internet Conferences* 2013;3(3):507–11. (In Russ.)].
33. Сумин А.Н., Райх О.И. Влияние типа личности Д на приверженность к лечению у кардиологических больных. *Кардиология* 2016;56(7):78–83. [Sumin A.N., Raykh O.I. Influence of Type D Personality on Adherence to Treatment in Cardiac Patients. *Kardiologiya = Cardiology* 2016;56(7):78–83. (In Russ.)].
34. Помешкина С.А., Локтионова Е.Б., Архипова Н.В., Барбараш О.Л. Эффективность домашних физических тренировок и приверженность к лечению у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. *Кардиология* 2017;(1):23–9. [Pomeshkina S.A., Loktionova E.B., Arkhipova N.V., Barbarash O.L. Efficacy of Home-Based Exercise Training and Adherence to Therapy in Patients After Coronary Artery Bypass Grafting. *Kardiologiya = Cardiology* 2017;(1):23–9. (In Russ.)].
35. Мищенко М.А., Кононова С.В. Анализ факторов, влияющих на приверженность к гиполлипидемической терапии. *Медицинский альманах* 2014;1(31):95–8. [Mishchenko M.A., Kononova S.V. The analysis of factors which have influence on the compliance to hypolipidemic therapy *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac* 2014;1(31):95–8. (In Russ.)].
36. Арутюнов Г.П., Евзерихина А.В., Рылова А.К., Лобзева В.И. Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. *CardioСоматика* 2013;(1):55–62. [Arutyunov G.P., Evzerikhina A.V., Rylova A.K., Lobzeva V.I. Clinical efficacy of various forms of continuing education of patients with chronic heart failure. *CardioSomatika = Cardiosomatic* 2013;(1):55–62. (In Russ.)].
37. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФИлактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. *Кардиология* 2007;47(11):30–9. [Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIPH – Regularnoye Letcheniye I ProPhylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part II. *Kardiologiya = Cardiology* 2007;47(11):30–9. (In Russ.)].
38. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. *Кардиология* 2007;47(5):58–66. [Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. Regularnoye Letcheniye I ProPhylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. *Kardiologiya = Cardiology* 2007;47(5):58–66. (In Russ.)].
39. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Гапон Л.И. и др. Проблемы приверженности антигипертензивной терапии в условиях вахты в заполярье. *CardioСоматика* 2013;(S1):19. [Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Gapon L.I. et al. Problems of compliance of antihypertensive therapy in the conditions of watch in a polar region. *KardioSomatika = CardioSomatic* 2013;(S1):19. (In Russ.)].
40. Индукаева Е.В., Макаров С.А., Огарков М.Ю. Прогнозирование риска низкой приверженности мероприятиям по вторичной профилактике артериальной гипертензии у работников угольных разрезов. *Артериальная гипертензия* 2015;(3):252–8. [Indukayeva E.V., Makarov S.A., Ogarkov M.Yu. Prediction of low adherence to the secondary prevention

- of hypertension in coal miners.
Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension 2015;(3):252–8. (In Russ.)).
41. Лопатина Е.В. Приверженность лечению у пациентов с ишемической болезнью сердца. Научные исследования 2016;2(3):54–7. [Lopatina E.V. Compliance to treatment at patients with coronary heart disease. Nauchnye issledovaniya = Scientific Research 2016;2(3):54–7. (In Russ.)].
42. Каскаева Д.С., Петрова М.М., Крылова Е.Ю. и др. Оценка комплаентности больных артериальной гипертензией через 6 месяцев динамического наблюдения у работников железнодорожного транспорта. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2015;(4–1):50–2. [Kaskaeva D.S., Petrov M.M., Krylova E.Yu. et al. Assessment of compliance hypertensive patients at 6 months follow-up, dynamic railway workers. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Log of Applied and Basic Researches 2015;(4–1):50–2. (In Russ.)].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.А. Куликов¹, Л.А. Бокерия²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

Контакты: Алексей Алексеевич Куликов zeart@mail.ru

Цель исследования — оценка электрофизиологических параметров предсердного миокарда, особенностей предсердно-желудочкового проведения и выявление потенциальных факторов, влияющих на рецидив фибрилляции предсердий (ФП), у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП перед операцией «Лабиринт ППВ» одномоментно с коррекцией клапанной патологии.

Материалы и методы. В исследование включены 100 взрослых пациентов (48 мужчин, 52 женщины) с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП и различной клапанной патологией. Средний возраст больных — 59 лет. Продолжительность ФП в среднем составила 4 года. Всем пациентам подбиралась антиаритмическая терапия, однако она оказалась неэффективной. У 15 % пациентов предпринимались попытки восстановления синусового ритма посредством электрической кардиоверсии, но контролировать синусовый ритм длительное время не удавалось. У всех пациентов выявлена органическая патология митрального клапана. Также у 80 % пациентов выявлена относительная недостаточность трикуспидального клапана. Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA — III. Размер левого предсердия — 5 см, средняя фракция выброса левого желудочка составляла 61 %. Всем пациентам была выполнена электрическая кардиоверсия. После успешного восстановления синусового ритма сразу же проводили эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) сердца. Затем выполняли коррекцию клапанных патологий и операцию «Лабиринт ППВ».

Результаты. Изучение рефрактерности различных отделов предсердий показало, что эффективный рефрактерный период (ЭРП) атриовентрикулярного узла оказался минимальным по сравнению с другими отделами предсердий. Наибольшая продолжительность ЭРП обнаружена в верхнем отделе правого предсердия. Таким образом, у пациентов с длительным анамнезом ФП наблюдается гетерогенность продолжительности ЭРП предсердного миокарда. У 17 % больных выявлена уязвимость предсердий. Зона уязвимости предсердий всегда примыкала к их ЭРП. Его продолжительность у больных с уязвимостью предсердий оказалась значительно выше.

Заключение. Длительное существование порока митрального клапана и персистирование ФП приводят к анатомическому и электрофизиологическому ремоделированию предсердий, что проявляется увеличением объема левого предсердия, а также удлинением времени внутрисердечного проведения и возникновением неоднородности рефрактерных периодов. ЭФИ позволяет оценить функции предсердно-желудочковой проводящей системы сердца и электрофизиологические параметры предсердий: выявить нарушение проведения по миокарду предсердий, дисперсию его рефрактерности и зону уязвимости предсердий, могущие служить предикторами рецидива ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, электрофизиология, электрофизиологическое исследование, операция «Лабиринт», операция «Лабиринт ППВ», клапанные пороки, пороки митрального клапана, эффективный рефрактерный период, функциональный рефрактерный период, уязвимость предсердий, внутрисердечное проведение

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-40-41

EXAMINATION OF ELECTROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE ATRIUMS IN PATIENTS WITH LONG-TERM PERSISTENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AND VALVULAR HEART DISEASE

A.A. Kulikov¹, L.A. Bokeriya²

¹Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshal Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

²A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoe Highway, Moscow 121552, Russia

The study objective is to examine electrophysiological parameters of atrial myocardium, characteristics of atrioventricular conduction, and potential factors affecting recurrent atrial fibrillation (AF) in patients with persistent and long-term persistent forms of AF prior to the Labyrinth IIIB surgery with single-step correction of valvular heart disease.

Materials and methods. The study included 100 adults (48 men, 52 women) with persistent and long-term persistent forms of AF and different valvular heart diseases. Mean patient age was 59 years. Mean AF duration was 4 years. All patients were prescribed antiarrhythmic therapy but it proved ineffective. In 15 % of patients, restoration of the sinus rhythm was attempted through electrical cardioversion but long-term control of the sinus rhythm wasn't achieved. All patients were diagnosed with organic pathology of the mitral valve. Also, in 80 % of patients, relative insufficiency of the tricuspid valve was detected. Chronic heart failure functional class per NYHA was III. Size of the left atrium was 5 cm, mean left ventricular ejection fraction was 61 %. All patients underwent electrical cardioversion. After successful restoration of the sinus rhythm, endocardial electrophysiology study (EES) of the heart was performed. Then, correction of valvular pathologies and the Labyrinth IIIB surgery were performed.

Results. Examination of refractoriness of different parts of the atriums has shown that effective refractory period (ERP) of the atrioventricular node was minimal compared to other parts of the atriums. Maximal ERP duration was observed in the upper part of the right atrium. Therefore, in patients with long history of AF, heterogeneity of atrial myocardium ERP duration is observed. In 17 % of patients, atrial vulnerability was detected. The area of atrial vulnerability was always associated with ERP. Its duration in patients with atrial vulnerability was significantly higher.

Conclusion. Long-term mitral valve incompetence and persistent AF lead to anatomical and electrophysiological remodeling of the atriums, which manifests through increased volume of the left atrium, as well as increased duration of intra-atrial conduction and heterogeneity of refractory periods. EES allows to evaluate these functions of the atrioventricular conduction system and atrial electrophysiological parameters: detect aberrations in conduction through atrial myocardium, dispersion of its refractoriness, and the area of atrial vulnerability. These factors can serve as predictors of AF recurrence.

Key words: atrial fibrillation, electrophysiology, electrophysiological study, Labyrinth surgery, Labyrinth III surgery, valvular insufficiency, mitral valve incompetence, effective refractory period, functional refractory period, atrial vulnerability, intra-atrial conduction

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется приблизительно у 30 % пациентов, нуждающихся в хирургической коррекции порока митрального клапана [1].

Хирургическое лечение клапанной патологии может сопровождаться сочетанной процедурой хирургической коррекции нарушения ритма сердца в случаях: 1) если больные тяжело переносят течение ФП или 2) аритмия протекает бессимптомно, но коррекция ритма может быть выполнена с минимальным риском осложнений [2].

Хирургическое лечение ФП одномоментно с коррекцией клапанной патологии эффективно не только в восстановлении синусового ритма, но также доказанно снижает риск инсульта [3, 4].

Помимо купирования симптоматики лечение ФП преследует 2 основные цели: оптимизация объема сердечного выброса в результате контроля синусового ритма сердца или частоты сердечных сокращений и уменьшение риска мозговых и системных тромбоэмболических осложнений с минимальным увеличением риска интра- и экстракраниальных кровотечений. Но достижение этих 2 задач может быть менее прямолинейным, чем может показаться на первый взгляд. К сожалению, несколько исследований показали, что даже после успешного восстановления синусового ритма сохраняется повышенный риск инсульта и системных тромбоэмболических осложнений [5, 6]. Таким образом, в настоящее время рекомендуется назначать медикаментозную терапию для сокращения риска инсульта на основе его оценки обычно

с помощью шкал CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc независимо от достижения контроля синусового ритма.

Выявлению преимуществ тактик контроля ритма или частоты сердечных сокращений были посвящены несколько крупных клинических исследований. Результаты показывают, что превосходство одной стратегии над другой является минимальным и неустойчивым [5–7]. Контроля ритма становится сложнее достигнуть с увеличением возраста и размера левого предсердия [8, 9]. Кроме того, продолжительность ФП прямо пропорциональна частоте неудачных попыток электрической кардиоверсии, что заставляет предполагать, что ФП сама создает субстрат для дальнейшего персистирования, вероятно, посредством изменения с течением времени структурных и электрофизиологических свойств миокарда [10].

Тактике контроля частоты ритма обычно отдают предпочтение в случаях бессимптомного хронического течения ФП у пациентов старше 65 лет; это должно частично упростить их общую медикаментозную терапию с учетом того, что антиаритмические препараты имеют широкое лекарственное взаимодействие, и данная группа пациентов обычно уже нуждается в ряде лекарственных средств по поводу сопутствующих патологий.

Эталонным хирургическим лечением ФП является операция «Лабиринт» — серия оперативных методик, последовательно разработанная J.L. Cox и соавт. в конце 1980-х — 1990-х годах [11, 12]. Основная идея процедуры — в нанесении хирургических разрезов таким образом, чтобы прервать в миокардиальном субстрате

все потенциальные пути возникновения ре-энтри и волн возбуждения ФП, создавая при этом «лабиринт» нормально функционирующего предсердного миокарда, через который импульсы от синоатриального узла могут беспрепятственно проходить к атрио-вентрикулярному (АВ) узлу. Первоначально процедура была эффективной в избавлении от ФП более чем в 94 % случаев за период наблюдения в 12 мес, но была ассоциирована с выраженной хронотропной некомпетентностью и высокой частотой имплантаций постоянных электрокардиостимуляторов [13]. Для решения этих проблем был разработан ряд последовательных модификаций, достигший своей кульминации в процедуре «Лабиринт III» [14].

Основная критика операции «Лабиринт III», препятствующая ее широкому распространению, была связана со сложностью и трудностью технической реализации. Также частым осложнением являются перемежающиеся тахи- и брадиаритмии, наиболее выраженные при физической нагрузке и других видах стресса. Тем не менее эта симптоматика может смягчаться со временем в процессе реиннервации автономной нервной системы [15]. Кроме того, принимая во внимание большой объем хирургических разрезов в предсердиях, восстановление синхронности их сокращений не всегда приводит к восстановлению функциональной сократимости предсердий и может не оказать положительного эффекта у пациентов с желудочковой диастолической дисфункцией [16]. По-видимому, эти проблемы являются типичными для всех хирургических процедур по методике «cut-and-sew». Еще одним затруднением, возникающим при операции с искусственным кровообращением, является невозможность точно выявить пути патологического возбуждения у конкретного пациента, что приводит к необходимости эмпирического нанесения довольно обширного объема повреждений, чтобы гарантировать исключение всего потенциального субстрата аритмии.

Появление новых методик, основанных на энергетическом воздействии, привело к модификации оригинальной «cut-and-sew»-техники и позволило дальнейшее развитие процедуры «Лабиринт III» [17, 18]. В нашем исследовании использовалась модификация «Лабиринт IIIВ» — комбинация эпикардiallyного биполярного радиочастотного воздействия и эндокардиальной криоабляции. Криоабляция в целом наносит меньше повреждений фиброзному скелету сердца и, таким образом, используется около клапанных колец и фиброзных треугольников. Криоабляция выполняется в условиях искусственного кровообращения, поскольку высокая теплопроводность циркулирующей крови может привести к поглощению энергии, затрудняя или даже делая невозможной адекватную заморозку эндокардиальной ткани. В нашем исследовании была использована модификация

операции «Лабиринт IIIВ» по методике, внедренной Л.А. Бокерией [19]. Использование альтернативных источников энергии позволило часть воздействий выполнить на бьющемся сердце без применения искусственного кровообращения.

Инвазивное электрофизиологическое исследование рутинно используется для оценки электрофизиологических свойств миокарда. Однако в отечественной литературе мы не встретили работ, в которых бы сообщалось об использовании этого метода у значительного количества пациентов с пороками митрального и трикуспидального клапанов и длительно персистирующей ФП перед проведением операции «Лабиринт IIIВ».

Актуальность настоящего исследования предопределена возможностью изучить параметры предсердного миокарда, особенности предсердно-желудочкового проведения и выявить факторы, предрасполагающие к рецидиву ФП, при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании у вышеназванной группы пациентов после восстановления синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии перед протезированием митрального клапана и проведением операции «Лабиринт IIIВ».

Цель работы — оценка электрофизиологических параметров предсердного миокарда и особенностей предсердно-желудочкового проведения и выявление потенциальных факторов, влияющих на рецидив ФП, у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, перед операцией «Лабиринт IIIВ» одномоментно с коррекцией клапанной патологии.

Материалы и методы

В исследование включены 100 взрослых пациентов (48 мужчин) с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП и клапанной патологией. Все пациенты подписали информированное согласие. Средний возраст больных — 59 лет с разбросом от 21 до 77 лет. Продолжительность ФП — от 1 года до 17 лет, в среднем 4 года. Превалировала тахисистолическая форма ФП (62 %), нормосистолическая форма встречалась в 31 % случаев и брадисистолическая форма наблюдалась у 7 % больных.

Всем пациентам подбиралась антиаритмическая терапия в условиях кардиологических стационаров, однако она оказалась неэффективной. В среднем у каждого пациента последовательно оценивались по 3 антиаритмических препарата. Использовались кордарон, соталол, новокаинамид, сердечные гликозиды и бета-блокаторы. У 7 % были выявлены выраженные побочные эффекты проводимой антиаритмической терапии. У 15 % пациентов предпринимались попытки восстановления синусового ритма посредством электрической кардиоверсии, однако контролировать синусовый ритм длительное время не удавалось.

У всех пациентов выявлена органическая патология митрального клапана со средней продолжительностью существования порока в 22 ± 13 лет. Стеноз митрального клапана выявлен у 22 %, недостаточность — у 18 % и сочетанный порок — у 60 % пациентов. По этиологии у 85 % порок был ревматического генеза, у 10 % — врожденный порок сердца и у 5 % — следствие перенесенного инфекционного эндокардита. Также у 80 % пациентов была выявлена относительная недостаточность трикуспидального клапана III–IV степени.

Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) $2,7 \pm 0,75$. Размер левого предсердия — $5,1 \pm 1,5$ см, средняя фракция выброса левого желудочка составляла $61,0 \pm 8,6$ %, а кардиоторакальный индекс — $58,6 \pm 4,7$ %. У 12 % пациентов в анамнезе были тромбоэмболические осложнения; 9 % из 100 пациентов ранее перенесли аортокоронарное шунтирование, 16 % больных страдали артериальной гипертензией и 5 % — сахарным диабетом.

Всем пациентам была выполнена электрическая кардиоверсия по стандартной методике [20] в условиях рентгеноперационной, где после успешного восстановления синусового ритма сразу же проводили эндокардиальное электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ). На 1–2-е сутки после ЭФИ осуществляли коррекцию клапанной патологии и операцию «Лабиринт ППВ».

Перед проведением ЭФИ все антиаритмические препараты отменяли за 5 периодов их полувыведения, за исключением кордарона, прием которого прекращали как минимум за 2 нед перед операцией.

Эндокардиальное ЭФИ выполняли по стандартной методике с использованием 4 электродов-катетеров [21].

Рефрактерные периоды предсердий изучали из 2 точек: верхний отдел правого предсердия и коронарный синус.

Через 5–10 мин после установления зондов регистрировали собственный ритм. Затем проводили стимуляцию верхнего отдела правого предсердия с частотой, на 5–10 имп/мин превышающей частоту собственного ритма. Через 1 мин стимуляцию прекращали и регистрировали постстимуляционную активность синусового узла. Затем возобновляли стимуляцию с частотой, на 10 имп/мин превышающей предыдущую, и всю процедуру повторяли. Таким образом возрастающую по частоте стимуляцию предсердий доводили до 150–160 имп/мин. Если при этом не возникал пароксизм тахикардии или не развивалась предсердно-желудочковая блокада II степени, частоту стимуляции продолжали увеличивать, уменьшая продолжительность стимуляции до нескольких секунд, до достижения предсердно-желудочковой блокады.

Вслед за этим проводили стимуляцию предсердий одиночными экстрастимулами на фоне постоянного навязанного ритма. После каждого 8-го навязанного импульса наносили экстрастимул, интервал сцепления которого уменьшали с каждым разом на 10 мс до достижения рефрактерного периода предсердий.

В ходе исследования определяли значения следующих электрофизиологических показателей:

- спонтанный сердечный цикл (P–P);
- продолжительность зубца P;
- интервал P–Q;
- ширина комплекса QRS;
- интервал Q–T;
- интервал A–H;
- интервал H–V;
- время внутрисердечного проведения [A (HRA) – A (His)];
- время межпредсердного проведения [A (HRA) – A (CSd)];
- исследованные электрофизиологические показатели;
- время проведения по АВ-узлу в антероградном направлении (AH) [A (His) – H (His)];
- время проведения по системе Гиса–Пуркинье [H (His) – V (RVA)];
- время ретроградного проведения по желудочково-предсердной проводящей системе [V (RVA) – A (His)];
- функциональный рефрактерный период предсердий (HRA) по электрограмме верхнего отдела правого предсердия (ЭГВПП);
- функциональный рефрактерный период предсердий (HRA) по электрограмме пучка Гиса (ЭГПГ);
- относительный рефрактерный период предсердий (ОРП);
- эффективный рефрактерный период предсердий (верхний отдел ПП (HRA));
- эффективный рефрактерный период предсердий (коронарный синус (CS));
- эффективный рефрактерный период АВ-узла для антероградного проведения;
- относительный рефрактерный период АВ-узла для антероградного проведения;
- «точка Венкебаха» АВ-узла для антероградного проведения.

У всех пациентов была проведена коррекция митрального порока: 44 % больных было выполнено протезирование митрального клапана различными типами механических протезов и 56 % — пластика митрального клапана с аннулопластикой; 80 % пациентов была выполнена пластика трикуспидального клапана.

В качестве хирургического вмешательства, проводимого в целях коррекции ФП, всем больным была проведена модификация операции «Лабиринт ППВ» по методике, внедренной Л.А. Бокерией [19].

Статистическую обработку данных осуществляли непараметрическими методами. При сравнении непрерывных показателей применяли тест Манна–Уитни, а дихотомических показателей – двусторонний тест Фишера. Во всех случаях сравнительного анализа различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

С помощью электроимпульсной терапии синусовый ритм удалось восстановить у всех пациентов.

Изучение рефрактерностей различных отделов предсердий показало, что эффективный рефрактерный период (ЭРП) АВ-узла оказался минимальным по сравнению с другими отделами предсердий и составил в среднем $225,6 \pm 25,2$ мс. Наибольшая продолжительность ЭРП обнаружена в верхнем отделе правого предсердия – $258 \pm 33,6$ мс, что статистически значимо выше, чем в АВ-узле ($p < 0,01$). В области коронарного синуса (КС) ЭРП имел промежуточное значение по отношению к 2 указанным точкам, в среднем $231,5 \pm 37,1$ мс. Это статистически значимо ниже, чем ЭРП верхнего отдела правого предсердия ($p < 0,01$). Статистически значимых различий величины ЭРП АВ-узла и КС не получено (рис. 1).

Если принять за нулевую величину ЭРП АВ-узла, то для верхнего отдела правого предсердия величина ЭРП составила бы $+28 \pm 22$ мс, а для КС – $+6 \pm 4$ мс (рис. 2). Вновь статистически значимых различий длительности ЭРП в КС и АВ-узле не получено.

Таким образом, миокард предсердий является неоднородным по продолжительности ЭРП, и эта неоднородность наиболее выражена в области правого предсердия.

Распределение величин ОРП показало обратную картину: наибольший ОРП у АВ-узла – $380,9 \pm 130,4$ мс, затем – ОРП верхнего отдела правого предсердия – $360,3 \pm 24,0$ мс и наименьшее значение – в КС – $323,0 \pm 25,6$ мс. Таким образом, АВ-узел

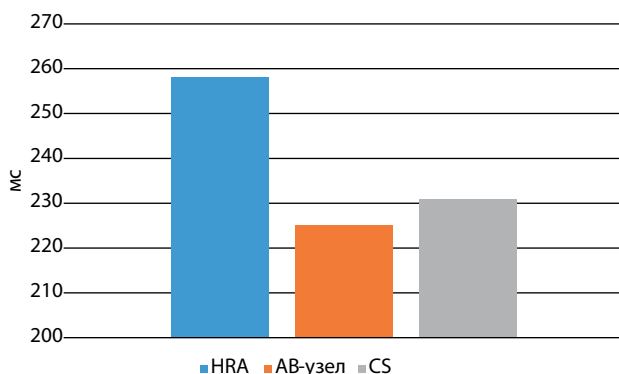


Рис. 1. Продолжительность эффективных рефрактерных периодов различных участков предсердий. Здесь и на рис. 2, 3, 6: HRA – верхний отдел правого предсердия; CS – коронарный синус; АВ-узел – атриовентрикулярный узел

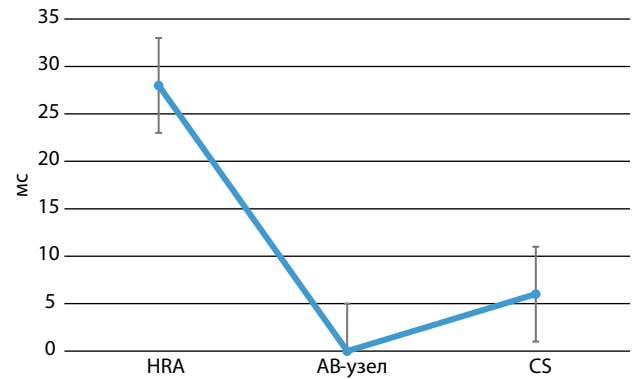


Рис. 2. Продолжительность эффективных рефрактерных периодов различных участков предсердий, эффективный рефрактерный период АВ-узла принят за нулевую величину

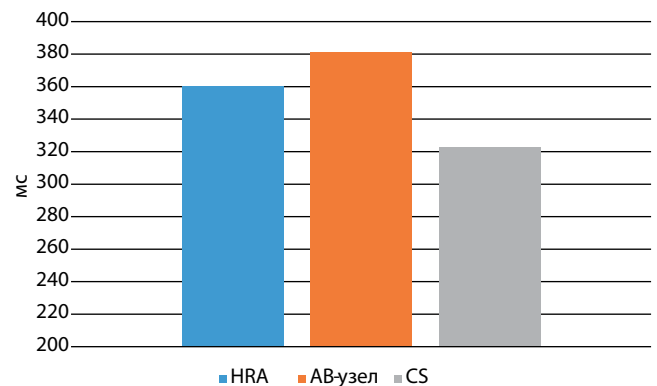


Рис. 3. Продолжительность относительных рефрактерных периодов различных участков предсердий

по сравнению с другими участками обладает не только самым коротким ЭРП, но и наиболее продолжительным ОРП (рис. 3).

На экстрасимуляции предсердий при навязанном ритме у 74 % больных кривая зависимости величины интервала A2A3 от продолжительности интервала A1A2 (величины постстимуляционного интервала от интервала сцепления экстрасимула) имела обычный характер: после достижения зоны плато величина A2A3 не менялась и дальнейшего удлинения времени внутрипредсердного проведения (ВВП) не происходило вплоть до ЭРП предсердий. У 10 % больных отмечено удлинение ВВП после A2 в зоне плато (рис. 4). У остальных 16 % больных также отмечено удлинение ВВП после A2, но оно возникало еще до того момента, когда значения интервала A2A3, измеренные по ЭГВПП, достигали зоны плато (рис. 5), и, таким образом, продолжительность функционального рефрактерного периода (ФРП) предсердий, измеренная по ЭГПГ, оказалась больше таковой, измеренной по ЭГВПП. С учетом этих особенностей определение ФРП предсердий проводилось отдельно при измерении его по ЭГВПП и по ЭГПГ. Результаты представлены в табл. 1.

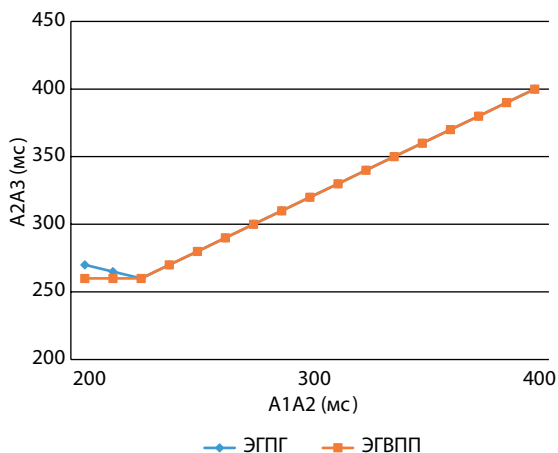


Рис. 4. Зависимость интервала A2A3 от величины интервала сцепления экстрасимула. Здесь и на рис. 5: ЭГПГ – электрограмма пучка Гиса; ЭГВПП – электрограмма верхнего отдела правого предсердия

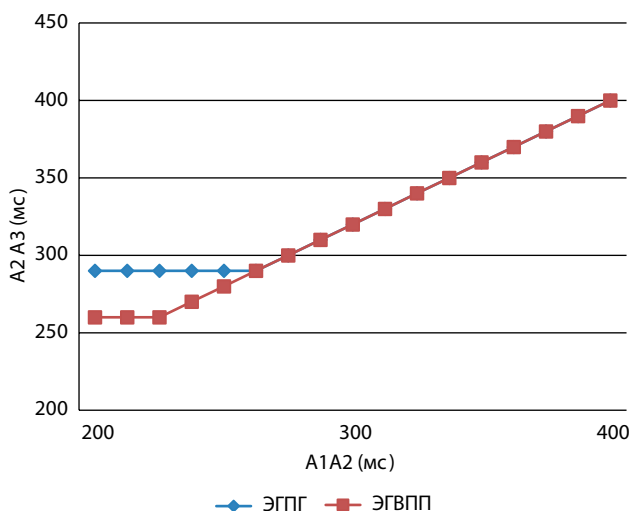


Рис. 5. Зависимость интервала A2A3 от величины интервала сцепления экстрасимула

Величина ФРП предсердий оказалась практически одинаковой при стимуляции верхнего отдела правого предсердия и КС ($290,0 \pm 45,4$ и $278 \pm 24,2$ мс соответственно). Однако при стимуляции АВ-узла она была значительно короче – $256 \pm 33,7$ мс (рис. 6).

Таблица 1. Исследование рефрактерности предсердий*

ФРП предсердий по ЭГВПП (мс)	ФРП предсердий по ЭГПГ (мс)
$290,0 \pm 45,4$	$313,2 \pm 47,3$

Примечание. ФРП – функциональный рефрактерный период; ЭГВПП – электрограмма верхнего отдела правого предсердия; ЭГПГ – электрограмма пучка Гиса.

* Данные представлены в виде $m \pm Sd$.

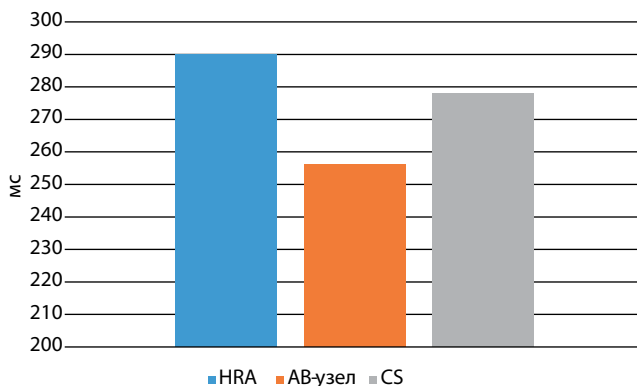


Рис. 6. Продолжительность функциональных рефрактерных периодов различных участков предсердий

Таким образом, несмотря на наибольшую продолжительность ОРП и задержку проведения преждевременных импульсов, при стимуляции АВ-узла имеются условия для проведения 2 последовательных импульсов с наиболее коротким интервалом хотя бы в одном из направлений распространения возбуждения.

У 17 % больных выявлена уязвимость предсердий (индуцируемость пароксизмов ФП при проведении ЭФИ). Она могла проявляться несколькими повторными ответами или развитием приступов ФП. Характерно, что у всех больных первые несколько осцилляций возникающей аритмии всегда были регулярными и одинаковыми по форме (трепетание предсердий) и лишь через некоторое время появлялись хаотические полиморфные осцилляции – ФП.

Все 17 % больных с уязвимостью предсердий были из числа тех 26 %, у которых при критических значениях интервала A1A2 развивалась задержка проведения импульса по предсердиям в ответ на A2 и появление повторных предсердных ответов уязвимости совпадало с этим удлинением ВВПП.

Зона уязвимости предсердий всегда примыкала к их ЭРП. Его продолжительность у больных с уязвимостью предсердий оказалась значительно выше, чем у остальных больных (табл. 2).

Продолжительность интервала P–Q в среднем составляла $220,1 \pm 36,5$ мс, среднее ВВПП – $84,7 \pm 27,3$ мс, время проведения по АВ-узлу в АН и время проведения по системе Гиса–Пуркинье (HV) – $88,2 \pm 34,8$ и $48,3 \pm 15,5$ мс соответственно.

Результаты оценки функциональной способности АВ-узла представлены в табл. 3.

У 95 % пациентов в ранние сроки после коррекций клапанных патологий с одномоментным выполнением операции «Лабиринт ППВ» ФП не наблюдалось.

Обсуждение

В нашем исследовании проводилась комплексная оценка функции предсердно-желудочковой проводящей системы сердца (АВ-узла и системы Гиса–Пуркинье) и электрофизиологических параметров пред-

Таблица 2. Исследование рефрактерности предсердий у больных с феноменом уязвимости предсердий

Пациенты	ЭРП предсердий (мс)	ОРП предсердий (мс)	ОРП/ЭРП
С феноменом уязвимости предсердий	293,2 ± 40,2	423,1 ± 32,3	1,44 ± 1,6
Без феномена уязвимости предсердий	250,0 ± 45,4	330,3 ± 24,7	1,32 ± 1,3

Здесь и в табл. 3: ЭРП — эффективный рефрактерный период; ОРП — относительный рефрактерный период.

Таблица 3. Исследование функции атриовентрикулярного узла

Показатель	Значения	Норма
«Точка Венкебаха» атриовентрикулярного узла (мс)	365,0 ± 86,5	350–460
ЭРП атриовентрикулярного узла (мс)	325,6 ± 95,2	250–400
ОРП атриовентрикулярного узла (мс)	380,9 ± 130,4	260–410

сердий у пациентов с персистирующей формой ФП, нуждающихся в хирургической коррекции порока митрального и трикуспидального клапанов одномоментно с операцией «Лабиринт ППВ».

Оценка функции АВ-узла базировалась на измерениях АН-интервала (время проведения по АВ-узлу), антероградной «точки Венкебаха» и рефрактерности АВ-узла. По результатам нашего исследования средний интервал АН был равен 88 мс, антероградная «точка Венкебаха» — 365 мс и ЭРП АВ-узла — 325 мс. У всех пациентов была документирована нормальная функция АВ-узла перед проведением операции «Лабиринт ППВ» с одномоментной коррекцией клапанных пороков. После оперативного лечения у 1 пациента была выявлена полная поперечная АВ-блокада. Можно предположить, что ее развитие носило ятрогенный характер вследствие повреждения области межпредсердной перегородки — АВ-узла. Пациенту был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор. За этим исключением, операция «Лабиринт ППВ» не привела к патологическим изменениям функции АВ-узла ни у одного пациента, что хорошо согласуется с данными одних исследований [22, 23] и противоречит другим [24, 25], в которых по результатам анализа сочетанных операций «Лабиринт ППВ» демонстрируется, что дополнительные хирургические процедуры, такие как коррекция клапанной патологии, являются предиктором послеоперационных нарушений АВ-проводимости.

У всех пациентов выявлено удлинение интервала P–Q (средний интервал 220 мс). Приняв во внимание то, что среднее ВВПП составило 84 мс (норма 24–50 мс), среднее время проведения по АВ-узлу в АН — 88 мс (норма 60–125 мс) и время проведения по системе

Гиса—Пуркинье — 48 мс (норма 35–55 мс), можно сделать вывод, что удлинение интервала P–Q было следствием замедления проведения импульса по предсердиям.

В исследовании A. Albage и соавт. [26], в котором перед проведением операции «Лабиринт ППВ» 27 пациентам выполняли исследование проводящей системы сердца, у 15 % пациентов было выявлено нарушение проведения по правому предсердию.

В нашем исследовании изучение рефрактерностей различных отделов предсердий показало, что ЭРП АВ-узла является минимальным по сравнению с другими отделами предсердий (в среднем 225 мс), наибольшая продолжительность ЭРП обнаружена в верхнем отделе правого предсердия (в среднем 258 мс). Таким образом, миокард предсердий у пациентов с длительно персистирующей ФП является неоднородным по продолжительности ЭРП.

При проведении экстрастимуляции предсердий на навязанном ритме у 26 % больных отмечено удлинение ВВПП после A2 в зоне плато (см. рис. 4, 5). Этот феномен, по-видимому, также отражает неоднородность электрофизиологических характеристик миокарда предсердий.

У 17 % больных выявлена уязвимость предсердий. Все они были из числа тех вышеуказанных 26 %, у которых при критических значениях интервала A1A2 развивалась задержка проведения импульса по предсердиям в ответ на A2 и появление повторных предсердных ответов уязвимости совпадало с этим удлинением ВВПП. Зона уязвимости предсердий всегда примыкала к их ЭРП. Его продолжительность у больных с уязвимостью предсердий оказалась значительно выше, чем у остальных больных (293,2 ± 40,2 и 250,0 ± 45,4 мс соответственно).

На основе экспериментальных данных основные факторы индукции пароксизма ФП были сформулированы J.P. Voineau и соавт. [27]:

- наличие структурной дезорганизации миокарда предсердий;
- наличие неоднородности миокарда предсердий по продолжительности ЭРП;
- нанесение преждевременного импульса в строго определенную зону, характеризующуюся кратчайшим ЭРП.

В нашем исследовании органическое (1-й фактор) и электрофизиологическое (неоднородность электрофизиологических характеристик миокарда предсердий – 2-й фактор) ремоделирование предсердий было выявлено у всех пациентов.

По 3-му фактору нами получены противоположные результаты: длительность ЭРП у пациентов с уязвимостью предсердий была значимо выше.

Таким образом, у подавляющего большинства больных с ФП выявлены патологические изменения зубца Р, удлинение ВВПП и ЭРП предсердий. Уязвимость предсердий и, тем более, развитие пароксизмов ФП являются относительно редкими феноменами при экстрасимуляции верхнего отдела правого предсердия. Характерной особенностью больных, у которых выявлена уязвимость предсердий, является

удлинение ЭРП предсердий, удлинение ОРП предсердий и отношения ОРП/ЭРП предсердий. Уязвимость возникает при дополнительном удлинении ВВПП. Зона уязвимости, как правило, расширяется по мере учащения ритма предсердий.

Заключение

Данные настоящего исследования позволяют предположить, что наиболее вероятным механизмом уязвимости предсердий является циркуляция деполяризующего фронта возбуждения – ре-энтри. Очевидно, длительное существование порока митрального клапана и многолетнее персистирование ФП приводят к анатомическому и электрофизиологическому ремоделированию предсердий, что проявляется существенным увеличением объема левого предсердия, а также удлинением времени внутрипредсердного проведения и возникновением неоднородности рефрактерных периодов предсердного миокарда. ЭФИ дает возможность оценить функции предсердно-желудочковой проводящей системы сердца (АВ-узла и системы Гиса–Пуркинью) и электрофизиологические параметры предсердий: выявить нарушение проведения по миокарду предсердий, дисперсию его рефрактерности и зону уязвимости предсердий. Полученные данные ЭФИ могут служить предикторами рецидива ФП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gammie J.S., Haddad M., Milford-Beland S. et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Database. *Ann Thorac Surg* 2008;85(3):909–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.097. PMID: 18291169.
2. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9(4):632–696.e21. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.12.016. PMID: 22386883.
3. Bando K., Kobayashi J., Hirata M. et al. Early and late stroke after mitral valve replacement with a mechanical prosthesis: risk factor analysis of a 24-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(2):358–64. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00550-6. PMID: 12928631.
4. Saint L.L., Bailey M.S., Prasad S. et al. Cox-Maze IV results for patients with lone atrial fibrillation versus concomitant mitral disease. *Ann Thorac Surg* 2012;93(3):789–94. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.12. PMID: 22305055.
5. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1834–40. DOI: 10.1056/NEJMoa021375. PMID: 12466507.
6. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347(23):1825–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021328. PMID: 12466506.
7. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—pharmacological intervention in atrial fibrillation (piaf): A randomised trial. *Lancet* 2000;356(9244):1789–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03230-X. PMID: 11117910.
8. Ad N. The quest to identify predictors for success and failure after the cox-maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(1):117–8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.07.054. PMID: 20106362.
9. Damiano R.J., Jr, Schwartz F.H., Bailey M.S. et al. The Cox maze IV procedure: predictors of late recurrence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(1):113–21. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.067. PMID: 21168019.

10. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954–68. DOI: 10.1161/01.CIR.92.7.1954. PMID: 7671380.
11. Cox J.L., Canavan T.E., Schuessler R.B. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):406–26. PMID: 1999934.
12. Cox J.L., Schuessler R.B., Boineau J.P. The surgical treatment of atrial fibrillation. I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(3):402–5. PMID: 1999933.
13. Cox J.L., Schuessler R.B., Lappas D.G., Boineau J.P. An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg* 1996;224(3):267–73. PMID: 8813255.
14. Cox J.L., Jaquiss R.D., Schuessler R.B., Boineau J.P. Modification of the maze procedure for atrial flutter and atrial fibrillation. II. Surgical technique of the maze iii procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(2):485–95. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70245-8. PMID: 7637366.
15. Pasic M., Musci M., Siniawski H. et al. Transient sinus node dysfunction after the coxmaze iii procedure in patients with organic heart disease and chronic fixed atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):1040–47. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00358-1. PMID: 9768730.
16. Sandoval N., Velasco V.M., Orjuela H. et al. Concomitant mitral valve or atrial septal defect surgery and the modified cox-maze procedure. *Am J Cardiol* 1996;77(8):591–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(97)89312-5. PMID: 8610608.
17. Gaynor S.L., Diodato M.D., Prasad S.M. et al. A prospective, single-center clinical trial of a modified cox maze procedure with bipolar radiofrequency ablation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(4):535–42. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.02.044. PMID: 15457154.
18. Damiano R.J., Jr, Bailey M. The cox-maze IV procedure for lone atrial fibrillation. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2007;2007(723):mmcts.2007.002758. DOI: 10.1510/mmcts.2007.002758. PMID: 24414450.
19. Bockeria L.A., Bockeria O.L., Biniashvili M.B. et al. Maze IIIB Procedure: Our Approach And Results In 420 Patients. Conference: The 24th Annual Meeting of Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS) in conjunction with 9th AATS/ASCVTS Postgraduate Course and 4th Asian Single Port VATS Symposium, At Taipei, Taiwan. Conference Paper April, 2016.
20. Sean C.B., Jeffrey N.R., Francisco T. et al. Synchronized Electrical Cardioversion. *Medscape*: www.medscape.com.
21. Josephson M.E. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology*. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
22. Kristensen L. Atrial fibrillation in patients with sick sinus syndrome. Clinical and electrocardiographic predictors of atrial fibrillation after pacemaker implantation. *Dan Med Bull* 2004;51(1):141. PMID: 24657544.
23. Gillis A.M., Russo A.M., Ellenbogen K.A. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm* 2012;9(8):1344–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.011. PMID: 22858114.
24. Cox J., Schuessler R., Boineau J. The development of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(1):2–14. DOI: 10.1016/S1043-0679(00)70010-4. PMID: 10746916.
25. Cox J.L., Schuessler R.B., D'Agostino H.J. Jr et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):569–83. PMID: 2008095.
26. Albåge A., Johansson B., Kenneback G. et al. Long-term follow-up of cardiac rhythm in 320 patients after the Cox-Maze III procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2016;101(4):1443–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.09.066.
27. Boineau J.P., Schuessler R.B. Reflections on the establishment of the electrophysiologic basis for cardiac arrhythmia surgery. In: Cox J.L. (ed.) *Cardiac arrhythmia surgery: state of art reviews*. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1990. Pp. 1–17.

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

С.Ю. Мухтаренко¹, Т.М. Мураталиев¹, Ю.Н. Неклюдова¹, З.Т. Раджапова², В.К. Звенцова¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720040 Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 3;

²Кыргызско-Российский Славянский университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина; Кыргызская Республика, 720000 Бишкек, ул. Киевская, 44

Контакты: Светлана Юрьевна Мухтаренко muhtarenko@yandex.ru

Цель исследования — изучить особенности тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и уровня субъективного контроля личности в отношении здоровья (УСКз), а также влияние выраженности аффективных расстройств на клиническое течение и прогноз заболевания у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 124 больных с острым инфарктом миокарда в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст $58,6 \pm 12,1$ года), которые были разделены на 2 группы: 1-я группа — 88 (71 %) мужчин, 2-я группа — 36 (29 %) женщин.

Результаты. ТДР по скрининговому опроснику диагностировались чаще в группе женщин (91,7 %) по сравнению с группой мужчин (56,8 %), $p < 0,001$. Отсутствие симптомов тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) чаще отмечалось в группе мужчин (77,3 % против 52,8 %, $p < 0,01$; отношение рисков (ОР) 1,46; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–2,03), а выраженная степень тревоги по HADS диагностировалась чаще в группе женщин (27,8 % против 4,5 %, $p < 0,01$; ОР 0,16; 95 % ДИ 0,05–0,48). Отсутствие симптомов депрессии по HADS чаще отмечалось в группе мужчин (68,2 % против 30,6 %, $p < 0,01$; ОР 2,23; 95 % ДИ 1,33–3,72), а умеренная (14,8 % против 33,3 %, $p < 0,05$; ОР 0,44; 95 % ДИ 0,22–0,87) и выраженная (17,0 % против 36,1 %, $p < 0,05$; ОР 0,47; 95 % ДИ 0,25–0,88) степени депрессии по HADS чаще встречались в группе женщин. Отсутствие симптомов депрессии по шкале депрессии Бека (BDI) отмечалось чаще в группе мужчин (42,1 % против 11,1 % женщин, $p < 0,01$; ОР 3,78; 95 % ДИ 1,45–9,84). В группе женщин чаще встречалась умеренная (27,8 % против 10,2 %, $p < 0,05$; ОР 0,36; 95 % ДИ 0,16–0,83) и тяжелая (13,9 % против 3,4 %, $p < 0,05$; ОР 0,24; 95 % ДИ 0,06–0,97) степени депрессии по этой шкале. Показатель фракции выброса левого желудочка был ниже в группе женщин ($41,4 \pm 11,4$ %) по сравнению с группой мужчин ($45,8 \pm 10,3$ %), $p < 0,05$. Летальность была выше в группе женщин по сравнению с таковой в группе мужчин: общая летальность (19,4 % против 5,7 %, $p < 0,05$), госпитальная (8,3 % против 1,1 %, $p < 0,05$) и постгоспитальная (11,1 % против 4,5 %, $p > 0,05$) соответственно.

Заключение. По данным обследования психометрическими тестами отмечалась большая частота встречаемости и выраженности ТДР в группе женщин по сравнению с группой мужчин. В группе женщин показатель фракции выброса левого желудочка был значимо ниже по сравнению с таковым в группе мужчин, а частота общей и госпитальной летальности у них была выше.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, аффективные расстройства, тревога, депрессия, гендерные особенности, уровень субъективного контроля личности в отношении здоровья, HADS, BDI, фракция выброса левого желудочка, прогноз

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-49-57

GENDER-RELATED CHARACTERISTICS OF AFFECTIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

S.Yu. Mukhtarenko¹, T.M. Murataliev¹, Yu.N. Nekludova¹, Z.T. Radzhapova², V.K. Zventsova¹

¹National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 3 Togolok Moldo St., Bishkek 720040, Kyrgyz Republic;

²Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 44 Kievskaya St., Bishkek 720000, Kyrgyz Republic

The study objective is to investigate characteristics of mixed anxiety-depressive disorders (MADD) and the level of subjective self-control in relation to health (SSCh), as well as the effect of affective disorder severity on clinical course and prognosis of the disease in men and women with acute myocardial infarction (AMI).

Materials and methods. The study included 124 patients with AMI aged between 30 and 85 years (mean age 58.6 ± 12.1 years), who were divided into 2 groups: the 1st group contained 88 (71 %) men, the 2nd group — 36 (29 %) women.

Results. Per the screening test, MADD was more frequently diagnosed in the female group (91.7 %) compared to the male group (56.8 %), $p < 0.001$. Absence of anxiety symptoms per the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was more frequently observed in the male group (77.3 % vs. 52.8 %, $p < 0.01$; relative risk (RR) 1.46; 95 % confidence interval (CI) 1.05–2.03), and significant level of anxiety per HADS was more frequently diagnosed in the female group (4.5 % vs. 27.8 %, $p < 0.01$; RR 0.16; 95 % CI 0.05–0.48). Absence of depression

symptoms per HADS was more frequently observed in the male group (68.2 % vs. 30.6 %, $p < 0.01$; RR 2.23; 95 % CI 1.33–3.72), and moderate (14.8 % vs. 33.3 %, $p < 0.05$; RR 0.44; 95 % CI 0.22–0.87) and severe (17.0 % vs. 36.1 %, $p < 0.05$; RR 0.47; 95 % CI 0.25–0.88) levels of depression per HADS were more common in the female group. Absence of depression symptoms per the Beck Depression Inventory (BDI) was more frequently observed in the male group (42.1 % vs. 11.1 % women, $p < 0.01$; RR 3.78; 95 % CI 1.45–9.84). In the female group, moderate (27.8 % vs. 10.2 %, $p < 0.05$; RR 0.36; 95 % CI 0.16–0.83) and severe (13.9 % vs. 3.4 %, $p < 0.05$; RR 0.24; 95 % CI 0.06–0.97) levels of depression per this scale were more common than in the male group. Left ventricular ejection fraction was lower in the female group (41.4 ± 11.4 %) compared to the male group (45.8 ± 10.3 %), $p < 0.05$. Mortality was higher in the female group compared to the male group: overall (19.4 % vs. 5.7 %, $p < 0.05$), hospital (8.3 % vs. 1.1 %, $p < 0.05$), and post-hospital (11.1 % vs. 4.5 %, $p > 0.05$) mortality, respectively.

Conclusion. Psychometric tests have shown higher rate and severity of MADD in the female group compared to the male group. In the female group, left ventricular ejection fraction was significantly lower than in the male group, and overall and hospital mortality was higher.

Key words: acute myocardial infarction, affective disorders, anxiety, depression, gender-related characteristics, level of subjective self-control in relation to health, HADS, BDI, left ventricular ejection fraction, prognosis

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности населения в Кыргызской Республике (вклад в общую смертность составляет 50,8 % [1]). Аффективные расстройства часто сопутствуют течению острого инфаркта миокарда (ОИМ), оказывая существенное влияние на сердечно-сосудистые события, в том числе на летальность. Особенности аффективных расстройств у больных ОИМ чаще исследовались у мужчин. Согласно данным литературы, у женщин ОИМ развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин [2]. Возраст и большая выраженность сопутствующих заболеваний оказывают определенное влияние на течение, прогноз и высокую частоту летальных исходов у женщин с ОИМ [3]. В настоящее время недостаточно изучены гендерные особенности аффективных расстройств у больных коронарной болезнью сердца (КБС) и ОИМ в частности. В то же время КБС и ОИМ имеют гендерные различия аффективного статуса [4–6]. Так, L. T. Gustad и соавт. [7] отмечают, что постоянная боль в груди, по данным опросника «Оценка синдрома ишемии у женщин» (WISE), была связана с увеличением частоты нефатальных ОИМ, инсультов, сердечной недостаточности (СН) и смертельных исходов КБС, а также сочеталась с высокими баллами депрессии и тревоги в течение 6-летнего периода наблюдения. В исследовании C. M. Albert и соавт. [8] у женщин с фобическим тревожным расстройством обнаружена тенденция к снижению риска нефатального ОИМ при использовании статистической многофакторной модели ($p = 0,07$), однако это же исследование показало, что фобическое тревожное расстройство является фактором риска (ФР) летального исхода КБС [8].

Депрессия широко распространена среди больных КБС [9]. G. Parker и соавт. [10] выделили группу больных, у которых депрессия сформировалась непосредственно после развития острого коронарного синдрома, и сравнили ее с группой страдавших депрессией задолго до его развития, а также с больными, у кото-

рых депрессия была отмечена непосредственно перед госпитализацией, и обнаружили, что именно депрессия, возникшая после указанного синдрома, была предиктором исхода кардиологического заболевания. В общей популяции у женщин депрессия развивается примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин [11], и является важным ФР ОИМ или сердечной смерти, увеличивая уровень риска для женщин примерно на 50 % [4–12]. Кроме того, депрессия у женщин является мощным предиктором раннего ОИМ, и связь депрессии с развитием ОИМ и сердечной смертью более выражена для женщин молодого и среднего возраста, чем для их ровесников-мужчин [13]. T. Rutledge и соавт. [14] отмечают, что уровень депрессии является значимым предиктором сердечно-сосудистых событий у женщин с низкими баллами тревоги (State-Trait-Anxiety-Inventory), но теряет свою предсказывающую способность среди женщин с высокими баллами тревожности. Кроме того, недавние исследования показывают, что депрессия — независимый предиктор смертности от ССЗ у здоровых женщин [4].

По данным исследования INTERHEART, развитие ОИМ у женщин было связано с совокупностью психосоциальных ФР (депрессия, стресс дома/на работе, низкий локус контроля, а также важные жизненные события), скорректированное отношение рисков (ОР) составило 3,5 [15]. Необходимо отметить, что локус контроля личности (или уровень субъективного контроля (УСК) личности), в частности в отношении здоровья (УСКз), является важной характеристикой, влияющей на успешность реабилитационных мероприятий у соматических больных, в том числе и у больных ОИМ. Интернальный тип уровня субъективного контроля личности в отношении здоровья указывает на то, что человек считает свой образ жизни во многом ответственным за его здоровье. Пациенты с экстернальным типом УСКз считают, что выздоровление придет в результате действий других людей, прежде всего врачей.

Заслуживают внимания и исследования по изучению взаимосвязи между аффективными расстройства-

ми и клинко-функциональными и биохимическими показателями соматического состояния, а также параметрами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) больных ОИМ [6, 9, 16–19].

Цель данного исследования — изучить особенности тревожно-депрессивного спектра и УСКз, а также влияние выраженности аффективных расстройств на клиническое течение и прогноз заболевания у мужчин и женщин с ОИМ.

Материалы и методы

Исследование проводилось проспективно. В 2013–2015 гг. были обследованы 124 больных ОИМ в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст $58,6 \pm 12,1$ года), госпитализированных в Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова. Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 88 (71 %) мужчин (средний возраст $58,5 \pm 12,04$ года), 2-ю — 36 (29 %) женщин (средний возраст $67,4 \pm 10,0$ года). Учитывая количество больных в сравниваемых группах, данный проект являлся пилотным. Планируется более масштабное рандомизированное исследование для изучения влияния аффективных расстройств на прогноз заболевания с учетом гендерных особенностей. Диагноз ОИМ устанавливали на основании третьего универсального определения инфаркта миокарда согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [20]. Обследование с использованием психометрических тестов, включая консультацию психотерапевта, проводилось на 3–6-й день ОИМ с использованием скринингового опросника, разработанного в Московском НИИ Росздрава [21], направленного на выявление тревожно-депрессивных расстройств (ТДР). Применяли следующие опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [22], шкала депрессии

Бека (BDI) [23], УСКз методики определения УСК личности [24].

В исследование не включали лиц с выраженным органическим поражением головного мозга, выраженными нарушениями ритма сердца. Все больные понимали текст предложенных психометрических тестов и самостоятельно заполняли бланки методик (тесты не адаптированы в кыргызскоязычной популяции). Текст психометрических тестов предъявляли на русском языке. Клинко-инструментальное обследование больных ОИМ включало: выполнение электрокардиографии, эхокардиографии, биохимические показатели согласно протоколу лечения ОИМ. Анализировали анамнестические данные, ФР КБС, сопутствующую патологию, осложнения ОИМ. Частоту летальных исходов оценивали в период госпитализации и в течение 12 мес после перенесенного ОИМ.

Математическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel и STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (SD). Для статистического анализа количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни, для качественных показателей — критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Для изучения взаимосвязи между качественными переменными были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 , определены ОР и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОР. Различия в показателях между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Социально-демографическая характеристика больных по группам представлена в табл. 1.

В зависимости от пола выявлены различия по уровню образования с преобладанием в группе

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика больных острым инфарктом миокарда

Показатель	Группа мужчины, <i>n</i> = 88	Группа женщины, <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Семейное положение:			
в браке, <i>n</i> (%)	75 (85,2)	15 (41,7)	<0,0001
вдовцы, <i>n</i> (%)	6 (6,8)	17 (47,2)	<0,0001
в разводе, <i>n</i> (%)	5 (5,7)	4 (11,1)	>0,05
в браке никогда не состояли, <i>n</i> (%)	2 (2,3)	—	
Образование:			
незаконченное среднее, <i>n</i> (%)	5 (5,7)	6 (16,7)	>0,05
среднее, <i>n</i> (%)	42 (47,7)	19 (52,8)	>0,05
незаконченное высшее, <i>n</i> (%)	5 (5,7)	3 (8,3)	>0,05
высшее, <i>n</i> (%)	36 (40,9)	8 (22,2)	<0,05
Профессиональная занятость:			
работающие, <i>n</i> (%)	41 (46,6)	3 (8,3)	<0,0001
инвалиды, <i>n</i> (%)	6 (6,8)	1 (2,8)	>0,05
временно неработающие, <i>n</i> (%)	14 (15,9)	4 (11,1)	>0,05
пенсионеры, <i>n</i> (%)	27 (30,7)	28 (77,8)	<0,0001

Таблица 2. Клиническая и демографическая характеристика больных острым инфарктом миокарда

Показатель	Группа мужчины, <i>n</i> = 88	Группа женщины, <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Возраст, лет	58,5 ± 12,04	67,4 ± 10,0	<0,05
до 45 лет, <i>n</i> (%)	14 (15,9)	1 (2,7)	<0,01
до 60 лет, <i>n</i> (%)	38 (43,2)	7 (19,5)	<0,01
старше 60 лет, <i>n</i> (%)	36 (40,9)	28 (77,8)	<0,01
Структура острого инфаркта миокарда, <i>n</i> (%):			
ИМбпST	6 (6,8)	3 (8,3)	>0,05
ИМпST	82 (93,2)	33 (91,7)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,2 ± 4,4	29,4 ± 5,0	>0,05
САД при поступлении, мм рт. ст.	138,0 ± 21,3	136,7 ± 26,6	>0,05
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	78,4 ± 11,5	86,2 ± 12,7	>0,05
ЧСС, уд/мин	88,6 ± 18,0	84,4 ± 22,1	>0,05
Анамнестические данные, <i>n</i> (%):			
стенокардия напряжения	24 (27,3)	15 (41,7)	<0,05
инфаркт миокарда	12 (13,6)	9 (25,0)	<0,05
инсульт	8 (9,1)	3 (8,3)	>0,05

Примечание. ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

мужчин лиц с высшим образованием; профессиональной занятости – в группе мужчин преобладали работающие, в группе женщин – пенсионеры; семейному положению – состоящих в браке было больше в группе мужчин, вдов – в группе женщин.

В нашем исследовании у женщин ОИМ развился в среднем на 9 лет позже, чем у мужчин (67,4 ± 10,0 и 58,5 ± 12,04 года соответственно, *p* < 0,05). Обе группы были сопоставимы по индексу массы тела, уровню артериального давления и частоте сердечных сокращений (табл. 2).

В структуре ОИМ (как у женщин, так и у мужчин) преобладал ОИМ с подъемом сегмента ST (91,7 и 93,2 % соответственно). При анализе анамнестических данных выявлено, что дебютом КБС у женщин в 41,7 % явилась стабильная стенокардия напряжения, у мужчин – в 27,3 % случаев (*p* < 0,05). Ранее перенесенный инфаркт миокарда также чаще отмечался в группе женщин (25,0 % против 13,6 %, *p* < 0,05).

Получены различия в частоте встречаемости основных ФР КБС у мужчин и женщин (табл. 3).

ОИМ у женщин по сравнению с мужчинами чаще развивался на фоне артериальной гипертензии (80,5 % против 52,3 %, *p* < 0,01), сахарного диабета (36,1 % против 20,4 %, *p* < 0,05) и ожирения (58,3 % против 45,4 %, *p* < 0,05), а распространенность курения была выше в группе мужчин (38,6 % против 2,8 %, *p* < 0,01).

По наличию осложнений ОИМ группы не различались, за исключением показателя фракции выброса (ФВ) ЛЖ (табл. 4).

Самым частым осложнением ОИМ явилась острая СН, которая зарегистрирована у 52,7 % женщин и 54,5 % мужчин, *p* > 0,05. По данным эхокардиограммы структурно-функциональные изменения внутрисердечной гемодинамики у женщин и мужчин статистически значимо не различались, в свою очередь, снижение ФВ ЛЖ было наиболее заметным у женщин (41,4 ± 11,4 % против 45,8 ± 10,3 %, *p* < 0,05).

Таблица 3. Распространенность факторов риска у больных острым инфарктом миокарда

Фактор риска	Группа мужчины, <i>n</i> = 88	Группа женщины, <i>n</i> = 36	<i>p</i>
Дислипидемия, <i>n</i> (%)	59 (67,0)	22 (61,1)	>0,05
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	46 (52,3)	29 (80,5)	<0,01
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	18 (20,4)	13 (36,1)	<0,05
Ожирение, <i>n</i> (%)	40 (45,4)	21 (58,3)	<0,05
Курение, <i>n</i> (%)	34 (38,6)	1 (2,8)	<0,01

Таблица 4. Осложнения острого инфаркта миокарда

Осложнение	Группа мужчины, n = 88	Группа женщины, n = 36	p
Постинфарктная стенокардия, n (%)	35 (39,7)	12 (33,3)	>0,05
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	3 (3,4)	1 (2,7)	>0,05
Сердечная недостаточность (Killip), n (%)	48 (54,5)	19 (52,7)	>0,05
Острая аневризма сердца, n (%)	22 (25,0)	9 (25,0)	>0,05
Тромб левого желудочка, n (%)	4 (4,5)	4 (11,1)	>0,05
Синдром Дресслера, n (%)	1 (1,1)	1 (2,7)	>0,05
Нарушения ритма, n (%)	35 (39,7)	15 (41,6)	>0,05
Нарушения проводимости, n (%)	26 (29,5)	9 (25,0)	>0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	45,8 ± 10,3	41,4 ± 11,4	0,05

В общей группе обследованных больных ОИМ наличие симптомов ТДР по скрининговому опроснику отмечено у 83 (67 %), отсутствие — у 41 (33 %) пациента, $p < 0,0001$. Свое состояние в период обследования у психотерапевта оценили как «хорошее» 29 (23,4 %), «удовлетворительное» — 79 (63,7 %), «плохое» — 16 (12,9 %) пациентов. Общий балл по шкале тревоги HADS в общей группе больных составил $7,18 \pm 4,63$, по шкале депрессии — $5,99 \pm 3,77$, что соответствовало отсутствию симптомов тревоги и депрессии по данному психометрическому тесту. Показатель уровня депрессии по BDI ($14,73 \pm 9,08$ балла) указывал на легкую степень депрессии в общей группе обследованных больных.

Анализ данных сравнения психометрических тестов в группах мужчин и женщин выявил следующее.

ТДР по скрининговому опроснику диагностировали чаще в группе женщин (91,7 %) по сравнению с группой мужчин (56,8 %), $p < 0,001$. Мужчины чаще (29,6 %) по сравнению с женщинами (8,3 %) оценивали свое состояние здоровья в период обследования как «хорошее», $p < 0,01$, в то время как в группе женщин (22,2 %) по сравнению с группой мужчин (9,1 %) чаще встречался показатель самооценки «плохое», $p < 0,05$.

Данные сравнения средних значений в группах мужчин и женщин по шкалам HADS и BDI у больных ОИМ представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, показатель по шкале депрессии HADS свидетельствовал об отсутствии депрессивных симптомов в обеих группах, однако он был выше в группе женщин. Различались показатели степени выраженности депрессии по шкале BDI в группах мужчин и женщин: умеренная степень депрессии диагностирована в группе женщин, легкая — в группе мужчин.

В табл. 6 представлены данные по распространенности степени выраженности симптомов тревоги и депрессии по HADS в сравниваемых группах больных ОИМ.

Как видно из табл. 6, отсутствие симптомов тревоги и депрессии по HADS отмечали чаще в группе мужчин. Умеренная и выраженная степени депрессии по HADS чаще диагностированы в группе женщин.

В табл. 7 представлены данные по распространенности степени выраженности показателя депрессии по BDI в группах мужчин и женщин.

Как видно из табл. 7, отсутствие симптомов депрессии по BDI отмечалось чаще в группе мужчин

Таблица 5. Средние значения тревоги и депрессии по HADS и депрессии по BDI в группах мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда

Показатель	Группа мужчины, n = 88	Группа женщины, n = 36	p
HADS			
Т	$6,27 \pm 4,23$	$9,39 \pm 4,81$	>0,05
Д	$5,36 \pm 3,6$	$7,53 \pm 4,39$	<0,01
BDI	$12,84 \pm 8,78$	$19,36 \pm 8,1$	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 6, 7: HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии; Т — тревога; Д — депрессия; BDI — шкала депрессии Бека.

Таблица 6. Распространенность степеней выраженности тревоги и депрессии по HADS в группах мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда

Группа	Распространенность тревоги/депрессии					
	Т			Д		
	0–7	8–10	11 и более	0–7	8–10	11 и более
Мужчины, $n = 88$	$n = 68$ (77,3 %)	$n = 16$ (18,2 %)	$n = 4$ (4,5 %)	$n = 60$ (68,2 %)	$n = 13$ (14,8 %)	$n = 15$ (17,0 %)
Женщины, $n = 36$	$n = 19$ (52,8 %)	$n = 7$ (19,4 %)	$n = 10$ (27,8 %)	$n = 11$ (30,6 %)	$n = 12$ (33,3 %)	$n = 13$ (36,1 %)
p	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05
Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	1,46 (1,05–2,03)	0,93 (0,42–2,07)	0,16 (0,05–0,48)	2,23 (1,33–3,72)	0,44 (0,22–0,87)	0,47 (0,25–0,88)

Примечание. 0–7 – отсутствие тревоги/депрессии; 8–10 – умеренная тревога/депрессия; 11 и более – выраженная тревога/депрессия.

Таблица 7. Распространенность степеней выраженности депрессии по BDI в группах мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда

Группа	Распространенность депрессии				
	0–9	10–15	16–19	20–29	30–63
Мужчины, $n = 88$	$n = 37$ (42,1 %)	$n = 23$ (26,1 %)	$n = 9$ (10,2 %)	$n = 16$ (18,2 %)	$n = 3$ (3,4 %)
Женщины, $n = 36$	$n = 4$ (11,1 %)	$n = 7$ (19,5 %)	$n = 10$ (27,8 %)	$n = 10$ (27,8 %)	$n = 5$ (13,9 %)
p	<0,001	>0,05	<0,05	Нд	<0,05
Отношение рисков (95 % доверительный интервал)	3,78 (1,45–9,84)	1,34 (0,63–2,85)	0,36 (0,16–0,83)	0,65 (0,32–1,3)	0,24 (0,06–0,97)

Примечание. 0–9 – отсутствие депрессии; 10–15 – легкая депрессия; 16–19 – умеренная депрессия; 20–29 – выраженная депрессия; 30–63 – тяжелая депрессия.

по сравнению с группой женщин. Умеренная и тяжелая степени депрессии по BDI чаще встречались в группе женщин.

УСКЗ методики УСК определен у 103 больных ОИМ: у 79 (76,7 %) мужчин и у 24 (23,3 %) женщин. Показатель шкалы УСКЗ в общей группе больных ОИМ мужчин и женщин составил $4,53 \pm 2,44$, в группе мужчин – $4,72 \pm 2,38$, в группе женщин – $3,92 \pm 2,60$ балла. Для определения процентного соотношения интерналов и экстерналов баллы были переведены в стандартную систему единиц – стены. Статистически значимые различия по показателям экстернальности-интернальности в отношении здоровья между группами мужчин и женщин не выявлены.

Данные обследования больных ОИМ мужчин и женщин с помощью шкалы УСКЗ методики УСК представлены в табл. 8.

Показатель ФВ ЛЖ в группе мужчин был выше ($45,8 \pm 10,3$ %) по сравнению с таковым в группе женщин – $41,4 \pm 11,4$ %, $p < 0,05$.

В период проведения исследования умерли 12 (9,7 %) человек, в стационаре – 4 (3,2 %) и в течение

года после выписки – 8 (6,6 %) больных. Выше этот показатель был у женщин – 7 (19,4 %) против 5 (5,7 %), $p < 0,05$. У женщин выше была как госпитальная летальность – 3 (8,3 %) против 1 (1,1 %), $p < 0,05$, так и постгоспитальная – 4 (11,1 %) против 4 (4,5 %) человек, $p > 0,05$. У всех (100 %) умерших мужчин диагностированы симптомы депрессии по шкале BDI (10 баллов и более): легкая степень – у 3 (60 %), умеренная – у 1 (20 %), выраженная – у 1 (20 %). В группе женщин с летальным исходом отсутствие симптомов депрессии по шкале BDI диагностировано у 1 (14,3 %), наличие – у 6 (87,7 %): легкая степень – у 1 (14,3 %), умеренная – у 2 (28,6 %), выраженная – у 3 (42,8 %). Отсутствие симптомов тревоги по HADS отмечено в обеих группах больных с летальным исходом, однако чаще в группе мужчин: 4 (80,0 %) человека против 3 (57,1 %), а умеренная тревога по этой шкале была диагностирована чаще в группе женщин: 3 (42,9 %) против 1 (20,0 %) мужчины. Отсутствие симптомов депрессии по HADS также отмечено чаще в группе мужчин: 4 (80,0 %) против 3 (43,8 %), а умеренная степень депрессии – в группе женщин: 2 (28,6 %) против 1 (20,0 %). Кроме того, по шкале HADS в группе

Таблица 8. Процентное соотношение интерналов и экстерналов по шкале уровня субъективного контроля личности в отношении здоровья в группах мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда

Группа	Шкала УСКз методики УСК		
	Степ		
	экстернальный, n (%), 1–4	интернальный, n (%), 6–10	среднестатистический, n (%), 5
Мужчины, n = 79	39 (49,4)	34 (43,0)	6 (7,6)
Женщины, n = 24	15 (62,5)*	6 (25)*	3 (12,5)

Примечание. УСКз — уровень субъективного контроля личности в отношении здоровья; УСК — методика определения уровня субъективного контроля личности.

* $p < 0,005$ — значимое различие внутри группы.

женщин с ОИМ были выявлены симптомы выраженной депрессии — у 2 (28,5 %). Наличие симптомов ТДР по скрининговому опроснику отмечено у 3 (60 %) мужчин и у 7 (100 %) женщин. В обеих группах больных ОИМ с летальным исходом преобладал экстернальный тип УСКз: у 5 (100 %) мужчин и у 6 (85,7 %) женщин.

Учитывая малое число больных в сравниваемых группах при оценке летальности и ее взаимосвязи с другими показателями, необходимо проведение дополнительных широкомасштабных исследований в этом направлении. В данном пилотном проекте для сравнения групп по показателю летальности и ее взаимосвязи с другими переменными мы использовали точный критерий Фишера для сравнения очень малых выборок.

Обсуждение

В настоящее время большое внимание уделяется коррекции психосоциальных ФР у пациентов с ССЗ и, в частности, тревоги и депрессии [25]. В то время как депрессия широко распространена среди больных КБС [9], ее диагностика у больных ССЗ в общемедицинской сети довольно трудна [26].

Учитывая личностные особенности больных ОИМ (алекситимию, «закрытость», гипернормативность) [27–29] и функционирование механизмов психологической защиты, в частности синдрома «отрицания» [29], данное исследование было направлено на активное выявление симптомов аффективного спектра у больных ОИМ (мужчин и женщин) с использованием психометрических шкал и полуформализованного интервью.

Необходимо отметить, что несмотря на то, что экстренная госпитализация в стационар по поводу острого коронарного синдрома, тяжесть соматического состояния и ограничение режима двигательной активности являются в большинстве случаев причиной острого эмоционального стресса, больные ОИМ (в обеих сравниваемых по гендерному признаку группах), как правило, не предъявляли спонтанно жалобы

невротического уровня в отделении ургентной кардиологии и реанимации и в отделении ОИМ лечащему врачу, тогда как данные обследования с использованием психометрических шкал диагностировали наличие симптомов ТДР.

В общей популяции у женщин депрессия развивается примерно в 2 раза чаще, чем у мужчин, и является важным ФР ОИМ или сердечной смерти [11]. В нашем исследовании (по данным обследования психометрическими тестами) отмечена большая частота встречаемости и выраженности депрессии в группе женщин по сравнению с группой мужчин, что согласуется с данными литературы.

C. Sorensen и соавт. [30] указывают на возможность гипердиагностики депрессии у больных ОИМ с использованием психометрических шкал и, в частности, шкалы BDI. В нашем исследовании анализ сопоставления данных психометрических тестов с заключением клинично-anamnestического полуформализованного интервью, которое было проведено психотерапевтом с некоторыми больными, выявил в части случаев наличие симптомов ТДР при отсутствии таковых при заполнении больными бланков психометрических тестов и, в частности, при обследовании с помощью шкалы BDI. В процессе проведения полуформализованного интервью в группе мужчин чаще диагностированы алекситимия и синдром «отрицания». Данное «несовпадение» результатов психометрических тестов и заключения клинично-anamnestического интервью отмечено только в группе мужчин. Это может указывать на стремление к созданию при обследовании с использованием психометрических тестов социально одобряемого «адаптационного образа «Я» в ситуации болезни у мужчин с ОИМ. Функционирование таких механизмов психической адаптации необходимо учитывать в процессе диагностики симптомов ТДР у больных ОИМ.

При организации реабилитационных мероприятий у больных, перенесших ОИМ, необходим учет локуса контроля личности в отношении здоровья [15]. Известно, что при серьезных соматических заболева-

ниях уровень УСКз снижается как следствие психологической реакции на болезнь [15, 31]. В нашем исследовании статистически значимые различия по показателям экстернальности-интернальности в отношении здоровья между группами мужчин и женщин не выявлены. Однако в группе женщин отмечалась более выраженная частота встречаемости экстернального типа УСКз по сравнению с таковой в группе мужчин, где внутригрупповая частота встречаемости экстерналов и интерналов по шкале УСКз значительно не различалась.

Мы проанализировали показатель ФВ ЛЖ и летальность в сравниваемых группах больных. Согласно данным литературы [18], распространенность депрессии непосредственно после ОИМ среди пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ <30 %) в 4,46 раза выше (95 % ДИ 2,91–6,83), чем среди больных с сохраненной функцией ЛЖ (ФВ >60 %). Полученный результат согласуется с данными литературы о взаимосвязи аффективных расстройств с показателем ФВ ЛЖ [6, 9, 16–19]. Кроме того, через

3 мес после ОИМ ФВ ЛЖ обратно коррелирует с выраженностью депрессивной симптоматики, которая оценивается опросником BDI. В нашем исследовании в группе женщин показатель ФВ ЛЖ был статистически ниже по сравнению с таковым в группе мужчин, а частота общей и госпитальной летальности у них была выше, что согласуется с данными литературы [12, 18].

Заключение

По данным обследования психометрическими тестами отмечена большая частота встречаемости и выраженности расстройств тревожно-депрессивного спектра в группе женщин по сравнению с группой мужчин. В группе женщин показатель ФВ ЛЖ был статистически значимо ниже по сравнению с таковым в группе мужчин, а частота общей и госпитальной летальности у них была выше. В обеих сравниваемых группах отмечалось преобладание частоты встречаемости экстернального типа УСКз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2015 году. РМИЦ, Бишкек, 2016. [The health of the population and activities of healthcare organizations of the Kyrgyz Republic in 2015. RMIC, Bishkek, 2016. (In Russ.)].
2. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196. PMID: 16908490.
3. Bucholz E.M., Butala N.M., Rathore S.S. et al. Sex differences in long-term mortality after myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2014;130(9):757–67. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009480.
4. Wassertheil-Smoller S., Shumaker S., Gskene J. et al. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164(3):289–98. DOI: 10.1001/archinte.164.3.289. PMID: 14769624.
5. Kim K.A., Kim J.S., Kim M.S. Predictors of coronary heart disease risk in healthy men and women. *Taehan Kanho Haknoe Chi* 2007;37(7):1039–48. PMID: 18182865.
6. Mehta L.S., Beckie T.M., DeVon H.A. et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133(9):916–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351. PMID: 26811316.
7. Gustad L.T., Laugsand L.E., Janszky I. et al. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: the HUNT 2 study. *Eur Heart J* 2014;35(21):1394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/eh387.
8. Albert C.M., Chae C.U., Rexrode K.M. et al. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005;111(4):480–7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153813.64165.5D. PMID: 15687137.
9. Lichtman J.H., Froelicher E.S., Blumenthal J.A. et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(12):1350–69. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019.
10. Parker G.B., Hilton T.M., Walsh W.F. et al. Timing is everything the onset of depression and acute coronary syndrome outcome. *Biol Psychiatry* 2008;64(8):660–6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.05.021.
11. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2011 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings. 2012. <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/2011MHFDT/2k11MHFR/Web/NSDUHmhr2011.htm>.
12. Whang W., Kubzansky L.D., Kawachi I. et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from the Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(11):950–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.060.
13. Shah A.J., Veledar E., Hong Y. et al. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(11):1135–42. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.125.
14. Rutledge T., Linke S.E., Krantz D.S. et al. Comorbid depression and anxiety symptoms as predictors of cardiovascular events: results from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Psychosom Med* 2009;71(9):958–64. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181bd6062.
15. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.

16. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В. и др. Аффективные расстройства и инфаркт миокарда: клинико-функциональные взаимосвязи и возможности антидепрессивной терапии тианептином. Кардиология 2009;49(1):25–9. [Vasyuk Yu.A., Lebedev A.V., Dovzhenko T.V. et al. Affective disorder and myocardial infarction: clinical and functional relationships and possible antidepressant therapy tianeptine. Kardiologiya = Cardiology 2009;49(1):25–9. (In Russ.)].
17. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M. et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. Psychosom Med 1999;61(1):26–37. PMID: 10024065.
18. van Melle J.P., de Jonge P., Ormel I. et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. Eur Heart J 2005;26(24):2650–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi480. PMID: 16143708.
19. Ziegelstein R.C., Thombs B.D. The brain and the heart: the twain meet. Eur Heart J 2005;26(24):2607–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi576. PMID: 16227312.
20. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33(20):2551–67. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184. PMID: 22922414.
21. Васюк Ю.А., Лебедев А.В., Довженко Т.В., Семиглазова М.В. Аффективные расстройства при остром инфаркте миокарда и возможности их коррекции тианептином. Терапевтический архив 2010;82(10):28–33. [Vasyuk Yu.A., Lebedev A.V., Dovzhenko T.V., Semiglazova M.V. Affective disorders in acute myocardial infarction and possibilities of their correction tianeptine. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2010;82(10):28–33. (In Russ.)].
22. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820.
23. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression. Arc Gen Psychiatry 1961;4:561–71. PMID: 13688369.
24. Методика определения уровня субъективного контроля личности (УСК). Методические рекомендации. М., 1984. [The method of determining the level of subjective control (CTC). Methodical recommendations. Moscow, 1984. (In Russ.)].
25. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1177/2047487316653709.
26. Бурячковская Л.И., Полякова Е.О., Сумароков А.Б. Влияние депрессивных расстройств на развитие и исход сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив 2006;78(11):87–92. [Buryachkovskaya L.I., Polyakova E.O., Sumarokov A.B. The effect of depressive disorders on the development and outcome of cardiovascular diseases. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2006;78(11):87–92. (In Russ.)].
27. Дьячкова-Рехтина Н.И., Рехтина Л.В., Бондарева З.Г., Короленко Ц.П. Алекситимия у женщин, перенесших инфаркт миокарда: роль нейрофизиологического метода коррекции в комплексной санаторной реабилитации. Клиническая медицина 2007;85(4):52–5. [D'yachkova-Rekhtina N.I., Rekhtina L.V., Bondareva Z.G., Korolenko Ts.P. Alexithymia in women after myocardial infarction: the role of neurophysiological correction method in complex sanatorium rehabilitation. Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 2007;85(4):52–5. (In Russ.)].
28. Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М. Взаимосвязь алекситимии с качеством жизни и уровнем субъективного контроля личности у больных с коронарной болезнью сердца. Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета 2007;2(7):133–7. [Mukhtarenko S.Yu., Murataliev T.M. The relationship of alexithymia with quality of life and level of subjective control of the person at patients with coronary heart disease. Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo universiteta = Bulletin of The Kyrgyz-Russian Slavic University 2007;2(7):133–7. (In Russ.)].
29. Современные достижения в реабилитации больных инфарктом миокарда. Под ред. И.К. Шхвацабая, Г. Андерса. М.: Медицина, 1983. [Modern advances in the rehabilitation of patients with myocardial infarction. Eds. by: I.K. Shkhvatsabay, G. Anders. Moscow: Meditsina, 1983. (In Russ.)].
30. Sorensen C., Fris-Hasche E., Hahdfelt T., Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. Psychother Psychosom 2005;74(2):69–80. DOI: 10.1159/000083165. PMID: 15741756.
31. Дмитриев К.Д., Цейтина Г.П., Эткинд А.М. Уровень субъективного контроля у соматических больных и задачи реабилитации. Социально-психологические проблемы реабилитации нервно-психических больных. Сборник научных трудов. Л., 1984. С. 100–105. [Dmitriev K.D., Tseytina G.P., Etkind A.M. The level of subjective control in patients with somatic and objectives of rehabilitation. Socio-psychological problems of rehabilitation of neuropsychiatric patients. Collection of scientific works. Leningrad, 1984. Pp. 100–105. (In Russ.)].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АМБУЛАТОРНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Е.В. Первова

*Отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Городской клинической больницы № 4 Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 115093 Москва, ул. Павловская, 25;
НИЛ электрокардиологии НИО клинической физиологии кровообращения Института сердца и сосудов
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2*

Контакты: Екатерина Владимировна Первова ekaterina.pervova@gmail.com

В обзоре представлены клинические характеристики и сравнительные данные применения современных неинвазивных и инвазивного методов амбулаторного мониторинга электрокардиограммы в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца. Приведены особенности каждого из методов длительного электрокардиографического мониторинга, эффективность их применения и тактика выбора для улучшения диагностики аритмий и синкопальных состояний в определении диагноза.

Ключевые слова: сердечная аритмия, синкопальное состояние, электрокардиографическая диагностика, амбулаторное мониторирование электрокардиограммы внутригоспитальное электрокардиографическое мониторирование, холтеровское мониторирование, событийные регистраторы, накладные электрокардиографические мониторы, наружные петлевые регистраторы, имплантируемые петлевые регистраторы, мобильные системы амбулаторного сердечного мониторинга

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-58-73

CURRENT METHODS OF OUTPATIENT ELECTROCARDIOGRAPHIC MONITORING. CLINICAL ASPECTS

E. V. Pervova

*Center of surgical treatment of complex cardiac arrhythmias and cardiac pacing, General Hospital No. 4;
25 Pavlovskaya St., Moscow 115093, Russia;
Department of Clinical Physiology of Blood Circulation of Institute of Heart and Vessels of Federal V.A. Almazov
North-West Medical Research Centre; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia*

The review presents the clinical characteristics and comparative data of application of modern non-invasive and invasive methods of ambulatory electrocardiographic monitoring in the diagnosis of arrhythmias and cardiac conduction. The properties of each of the methods of extended electrocardiographic monitoring, the effectiveness of their application and tactics for improving the diagnosis of arrhythmias and syncope during the process of diagnosis are presented.

Key words: cardiac arrhythmia, syncope, electrocardiographic diagnosis, ambulatory electrocardiographic monitoring, in-hospital monitoring, holter monitoring, event recorders, patch monitors, external loop recorders, implantable loop recorder, mobile cardiac outpatient telemetry system

Введение

«Золотым стандартом» в диагностике обмороков и эпизодов сердечбиений является наличие корреляции между клинической картиной заболевания у пациента и аритмией, верифицированной в момент жалоб [1, 2]. Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в момент состоявшегося клинического эпизода является наиболее убедительным доказательством причастности или непричастности аритмии к данному событию. Однако выраженность клинических проявлений может колебаться в широких пределах, вплоть до их минимальных признаков, а в некоторых

случаях имеется полное отсутствие жалоб при реальном присутствии самой аритмии. Кроме того, в большинстве случаев момент возникновения аритмии или ее предикторов непредсказуем. Поэтому для обнаружения, документирования и описания нарушений сердечного ритма у пациентов требуются различные подходы. Долгое время мониторирование ЭКГ по Холтеру (холтеровское мониторирование, ХМ) было единственным методом, осуществлявшим длительную регистрацию поверхностной ЭКГ. Однако в настоящее время ХМ ЭКГ рассматривается лишь как один из вариантов диагностики преходящей бра-

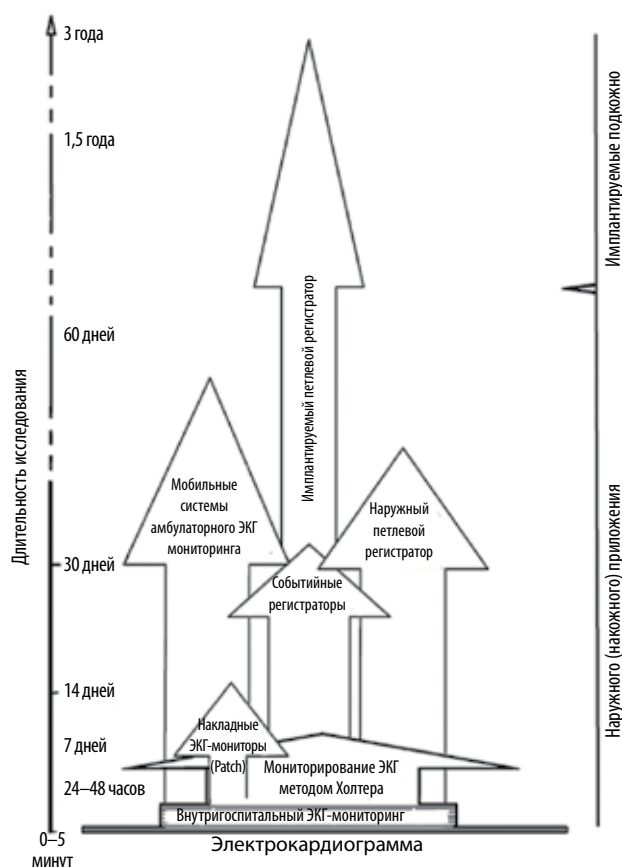


Рис. 1. Методы современного амбулаторного мониторингирования электрокардиограммы. Статус применения в зависимости от временных возможностей регистрации электрокардиографического сигнала

ди- и тахикардии, объединенных в большую группу методов амбулаторного мониторингирования (АМ) ЭКГ (рис. 1), большинство из которых — наружного применения.

Область применения методов АМ ЭКГ:

1) для оценки сердечного ритма пациентов, у которых имеется большая вероятность связи аритмий с симптомами в случае:

- состоявшегося синкопального события, предобморока или головокружений;
- жалоб на сердцебиение;
- подозрения на наличие у пациентов с перенесенным инсультом клинически не ощущаемой и ранее не задокументированной пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП) и/или трепетания предсердий (ТП) для обеспечения ранней первичной или вторичной профилактики инсульта;
- наличия эпизодической боли в грудной клетке, одышки или усталости без какой-либо очевидной причины их возникновения;

2) для оценки потенциального риска развития аритмий, например, у пациентов:

- после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ), до их выписки из больницы;
- с хронической сердечной недостаточностью;
- с гипертрофической кардиомиопатией;
- с дилатационной кардиомиопатией;
- с аритмогенной дисплазией сердца;
- перенесших операцию на сердце (радикальная коррекция тетрады Фалло, пластика дефекта межжелудочковой перегородки и т.д.);

3) для оценки реакции пациента на применяемое антиаритмическое лечение (например, изменение частотного профиля ритма сердца во время ФП, изменение числа и длительности рецидивов ФП, для выявления проаритмогенных эффектов антиаритмической терапии);

4) для оценки функционирования имплантированных постоянных антиаритмических систем (электрокардиостимуляторов (ЭКС), имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов, систем сердечной ресинхронизирующей терапии), оценки выраженности аритмогенного статуса сердца, эффективности подобранной данному пациенту антиаритмической терапии;

5) новые мониторы АМ ЭКГ (включающие многоканальность, флэш-карты и т.д.) также могут быть использованы в качестве инструмента для выявления ишемии миокарда путем измерения смещений сегментов ST, например:

- при подозрении на вариантную стенокардию;
- при оценке пациентов с болью в области грудной клетки, при наличии противопоказаний для проведения проб с дозированной физической нагрузкой;
- в сосудистой хирургии для предоперационной оценки состояния пациента в случае невозможности выполнения ими дозированной физической нагрузки.

Клинически значимыми аритмиями признаются и требуют лечения следующие нарушения сердечного ритма и проводимости [3]:

- паузы ≥ 3 с (без учета компенсаторных пауз, следующих за желудочковыми экстрасистолами);
- полная атриовентрикулярная (АВ) блокада;
- АВ-блокада II степени типа Мобитц II;
- ФП или ТП (симптоматические с частотой желудочкового ритма >120 уд/мин или <35 уд/мин, бессимптомные с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >150 уд/мин или <30 уд/мин);
- симптоматическая брадикардия с ЧСС <40 уд/мин у взрослых или низшие значения нормального частотного профиля, соответствующие возрастным характеристикам;
- устойчивая (>10 с) или симптомная суправентрикулярная тахикардия с ЧСС >120 уд/мин;

- желудочковая тахикардия (ЖТ) с ЧСС >100 уд/мин и >3 QRS-комплексов.

Диагностическое значение длительного мониторирования ЭКГ [1, 4]:

- выявление корреляции между симптомами и диагностированной в этот момент аритмией подтверждают их связь;
- если во время АМ ЭКГ симптомы отсутствуют, но аритмия документирована, то скорее всего аритмия является «бессимптомной»;
- если во время АМ ЭКГ симптомы присутствуют, но аритмия не документирована, то велика вероятность исключения аритмии как причины синкопе;
- если во время АМ ЭКГ отсутствуют любые симптомы, и аритмия не документируется, то исследование считается неинформативным по отношению к определению связи с симптомами.

В условиях повседневной активности пациента для верификации работы его сердца в течение длительного периода времени требуется применение различных ЭКГ-систем. Основу различия систем АМ ЭКГ составляют как функциональные, так и технические возможности ЭКГ-регистраторов. Современные устройства стационарного и портативного применения могут осуществлять автоматическую запись ЭКГ-сигнала или активироваться самим пациентом при появлении симптомов. Основная масса таких устройств — приборы внешнего применения (см. рис. 1). Случайная регистрация поверхностной ЭКГ и применение внутригоспитального ЭКГ-мониторирования (in-hospital monitoring) были первыми доступными вариантами ЭКГ-диагностики аритмий.

Внутрибольничное электрокардиографическое мониторирование (прикроватный, или дистанционный, мониторинг)

Внутрибольничный (внутригоспитальный) ЭКГ-мониторинг (в постели или посредством телеметрии) применяется при наличии высокого риска развития жизнеугрожающих аритмий в случае экстренного ухудшения состояния пациента, как правило, это происходит на фоне какого-либо структурного заболевания сердца. Постоянный ЭКГ-мониторинг в реальный момент времени без радиотелеметрического модуля чаще всего проводится в условиях палат интенсивной терапии, где электрическое питание устройств обычно осуществляется через стационарную электрическую сеть, иногда — с помощью аккумуляторных батарей. Пациент в критическом состоянии функционирования его жизненных функций находится под постоянным наблюдением медицинского персонала, располагаясь в своей кровати, что оптимально. Потенциальная необходимость немедленной реакции персонала на возникшую жизнеугрожающую аритмию или ее

предвестники могут возникнуть в условиях стационара в случаях [5, 6]:

- выраженной декомпенсации основного заболевания, острой сердечной недостаточности, при отеке легких и т.д.;
- после реанимационных мероприятий остановки сердца, произошедшей как в стационаре, так и амбулаторно;
- на фоне токсического или лекарственно обусловленного изменения сердечной реполяризации и проводимости (например, при большой травме, в том числе после больших внекардиальных операций, особенно у пожилых пациентов с анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС) или наличием коронарных факторов риска, острой дыхательной недостаточности, сепсисе, шоке, острой легочной эмболии, почечной недостаточности с нарушениями электролитного обмена (например, гиперкалиемия), при известной передозировке наркотиков и медикаментов (особенно с известным проаритмогенным эффектом, например наперстянка, трициклические антидепрессанты, фенотиазиновые нейролептики, антиаритмические препараты) и в других ситуациях);
- на начальных этапах подбора медикаментозной терапии препаратами, изменяющими длину интервала QT (риск развития ЖТ типа *torsades de pointes*);
- развития ишемизации миокарда у больного с ИМ, острым коронарным синдромом, вariantной стенокардией;
- после инвазивных процедур на сердце и сосудах у взрослых и детей (например, после имплантации клапанов, осложненных катетерных вмешательств на коронарных артериях, радиочастотных абляций очагов аритмий и проч.);
- проведения баллонной внутриаортальной контрпульсации;
- у пациентов в терминальном состоянии, не подлежащих реанимации, при наличии аритмий, требующих паллиативного лечения из-за дискомфорта (например, при контроле подбора дозы антиаритмического препарата для снижения ЧСС);
- острых неврологических расстройств: субарахноидальных кровоизлияниях и др.

В таких ситуациях ЭКГ-мониторирование должно выполняться после окончания события в течение 12–24 ч стабилизировавшегося клинического состояния пациента (с расширением периода наблюдения до 48–72 ч в целях улучшения выявляемости событий и прогноза). После оперативных пособий — до восстановления гемодинамической стабилизации

в течение 24 ч или дольше, если сохраняются нарушения ритма или имеются отклонения ST-сегмента. Так, по данным исследований GUSTO-I и GUSTO-III [7] после перенесенного ИМ 7,0 и 7,5 % желудочковых тахикардий были зарегистрированы в течение первых 24 ч мониторингования. Рецидив ишемии у 19,8 % пациентов наблюдался в среднем в течение 49 ч после ИМ (GUSTO-I), а у 28,8 % пациентов — в течение 24 ч (GUSTO-III). Данные исследования GUSTO-III [8] показали, что пациенты, у которых желудочковые аритмии диагностированы позже 48 ч после госпитализации имеют более высокий уровень смертности в ближайшем (через 1 мес) и отдаленном (через 12 мес) периодах наблюдения по сравнению с больными, имевшими регистрацию ЖТ в раннем периоде ИМ. Наблюдение же за применением внутригоспитального ЭКГ-мониторирования у пациентов, перенесших различные виды операций на сердце [9], выявило 34,6 % случаев общей выявляемости послеоперационных предсердных аритмий. При монооперациях данный показатель не достигал 20,0 % (например, после трансплантации сердца послеоперационные предсердные аритмии зарегистрированы у 11,0 % в, после закрытия дефекта межпредсердной перегородки — у 15,2 %, после восстановления аневризмы нисходящей дуги аорты — у 19,4 % больных). При комбинированных операциях доля предсердных аритмий превосходила 60 % случаев: 60,0 % — у пациентов с комбинированным аортокоронарным шунтированием (АКШ) и эндартерэктомией, 60,1 % — при сочетании АКШ с заменой аортального клапана, 62,2 % — при сочетании АКШ с заменой митрального клапана и 63,6 % — при сочетании АКШ с заменой митрального клапана [9].

Длительное пребывание пациента в палате интенсивной терапии приводит к различным неудобствам, эмоциональным проблемам, увеличивает загрузку дорогостоящих реанимационных койко-мест. При нормализации клинического статуса больные могут быть переведены на длительный ЭКГ-мониторинг за пределами палаты интенсивной терапии с использованием телеметрических систем. Данный вид исследования может выполняться в течение нескольких дней и быть полезным пациентам с клиническими проявлениями или ЭКГ-нарушениями, предполагающими аритмогенный обморок (особенно если мониторинг осуществляется сразу же после случившегося обморока), или при состояниях, потребовавших экстренной госпитализации. В этих ситуациях у больного имеется высокий риск развития аритмий. Согласно европейским (2009) [1] и национальным (2013) [2] рекомендациям по диагностике и лечению обмороков быстрая госпитализация или интенсивное обследование может потребоваться амбулаторным пациентам:

- с тяжелым органическим заболеванием сердца или коронарной болезнью сердца (сердечная

недостаточность, низкая фракция выброса левого желудочка или ИМ в анамнезе и др.);

- клиническими или ЭКГ-признаками аритмогенного обморока:
 - обмороки при нагрузке или в положении лежа;
 - сердцебиение во время обморока;
 - семейный анамнез внезапной сердечной смерти (ВСС);
 - нестойкая желудочковая тахикардия;
 - бифасцикулярная блокада (блокада левой или правой ножки пучка Гиса в сочетании с блокадой левой передней или задней ветви) или другие нарушения внутрижелудочковой проводимости с шириной QRS ≥ 120 мс;
 - выраженная синусовая брадикардия (< 50 уд/мин) или синоатриальная блокада при отсутствии приема препаратов, оказывающих отрицательное хронотропное действие, или физических тренировок;
 - наличие признаков преждевременного возбуждения желудочков на ЭКГ;
 - удлиненный или короткий интервал QT;
 - блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с подъемом сегмента ST в V1 — V3 (синдром Бругада);
 - отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях и поздние потенциалы желудочков, указывающие на аритмогенную кардиомиопатию (дисплазию) правого желудочка;
- серьезными сопутствующими заболеваниями:
 - выраженная анемия;
 - электролитные нарушения.

Одной из главных технических особенностей современных портативных устройств АМ ЭКГ является их способность длительного сохранения энергии батарейного блока. Длительность регистрации ЭКГ-сигнала традиционными системами ХМ ЭКГ может достигать до нескольких дней (максимально 7) или, наоборот, быть краткосрочной (например, исследование на период плохого самочувствия пациента во время периода головокружения или сердцебиения; исследование ночного периода или периода выполнения пациентом физической нагрузки; период специфической активности в спорте и т. д.).

Стандартный метод холтеровского мониторирования электрокардиограммы

Суточное мониторирование ЭКГ представляет собой систему, состоящую из нескольких прикрепляемых к коже грудной клетки пациента электродов, ЭКГ-кабеля, небольшого компьютеризированного записывающего устройства (регистратора или монитора) и компьютеризированного программного модуля. Порядок расположения ЭКГ-электродов зависит

от цели исследования, используемого регистратора, модели ХМ-регистратора и кабеля (регистрация ЭКГ-сигнала может осуществляться в 2, 3, 9, 12 реальных и/или «модифицированных» ЭКГ-отведениях). Некоторые системы (ЗАО «Медитек», Россия; ООО «ДМС-Передовые технологии», Россия) имеют возможность программного выделения дополнительного маркерного канала, на котором регистрируются сигналы от внутрисердечных стимулов имплантированных антиаритмических систем.

ХМ ЭКГ любой длительности на всех этапах развития методики не являлось рутинным методом обследования пациента. Основной сферой применения ХМ ЭКГ [10] исторически было определено проведение неинвазивного обследования взрослых пациентов (в возрасте ≥ 18 лет) для выявления аритмий. Ценность ХМ ЭКГ в достижении данной цели сохраняется до сих пор, распространившись на все возрастные категории пациентов. Основными показаниями для проведения ХМ ЭКГ являются [10–12]:

- обнаружение и описание характеристик аритмий;
- попытка соотнести возможную аритмию с симптомами пациента: сердцебиением, обмороками, предобмороками или эпизодическим головокружением и/или другими сердечными симптомами (например, одышкой, болью в груди, эпизодической усталостью, повышенным потоотделением и т. д.);
- попытка определить риск возникновения аритмии в индивидуальной клинической ситуации;
- выявление и оценка экстрасистолических нарушений ритма сердца, пароксизмальных тахикардий, ФП и проч.;
- контроль эффективности медикаментозной терапии (например, антиаритмической, антиишемической) и исследование работы работы имплантированных кардиостимуляционных систем.

Опубликованные в 1990 г. результаты исследования, оценивавшего диагностическую ценность ХМ ЭКГ при обследовании пациентов, имеющих синкопальное состояние, показали, что наибольшее число диагностических ЭКГ-находок происходило в 1-е сутки (в среднем у 15 % обследуемых). В течение 2-х суток мониторингирования потенциально важные аритмии были зарегистрированы у 11 % пациентов и только у 4,2 % больных на 3-и сутки ХМ ЭКГ [13]. Причем чем старше (65 лет) пациент, чем длительнее анамнез заболевания сердца, особенно в группе мужчин, имеющих исходно несинусовый ритм, тем больше вероятность регистрации каких-либо нарушений сердечного ритма к 72 ч ЭКГ-мониторирования. Поэтому, если в данной категории пациентов ХМ ЭКГ в первые 24 ч не выявило каких-либо диагностически значимых аритмий, разумно продление исследования до 48–72 ч.

Предполагается, что если пациент имеет длительную по времени брадикардию, то имеется большая вероятность зафиксировать ее с помощью ЭКГ или ХМ ЭКГ. Но в 40 % случаев причину потери сознания у пациентов бывает невозможно выявить. В 20-летнем фраммингемском исследовании (Framingham Heart Study, 1971–1998) было показано, что из всех пациентов, имевших обмороки, только 44 % обращаются к врачу с эпизодами потери сознания. А при обследовании почти в 37 % случаев причину обморока диагностировать не удалось [14]. У 15 % пациентов симптомы не ассоциированы с аритмиями. У большинства больных симптомы во время мониторингирования отсутствуют. Поэтому диагностическое значение метода при обмороках может составлять всего 1–2 % [13], что неизбежно подводит к выводу о необходимости использования иных диагностических тактик. Несмотря на это, имеется тенденция избыточного применения ХМ ЭКГ [11, 15].

В реальной клинической практике ХМ ЭКГ часто проводится в течение 24–48 ч, при необходимости время увеличивают до 72–96 ч. Но у большинства пациентов симптомы во время исследования отсутствуют. Поэтому при наличии редко возникающих симптомов повторное ХМ ЭКГ рекомендуется рассматривать в качестве исследования 2-й линии (табл. 1). Европейские и российские национальные рекомендации предполагают возможность применения методики ХМ ЭКГ в качестве 1-й линии исследований только больным с частыми, ежедневными симптомами, пациентам из «целевых» групп населения, имеющим факторы, которые могут привести к развитию жизнеугрожающих аритмий, а также для контроля за адекватностью назначенной терапии [11, 16].

Повышенная вероятность развития аритмии или нарушений сердечного ритма [1, 6, 17] может быть у пациентов:

- со структурной болезнью сердца (например, перенесенным ИМ, воспалительными заболеваниями миокарда, артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, наличием систолической дисфункции левого желудочка, хронической обструктивной болезнью легких со снижением величины объема форсированного выдоха за 1 с ниже 60 % при отсутствии/наличии факторов риска развития ВСС в анамнезе, вне зависимости от наличия/отсутствия заболеваний сердечно-сосудистой системы и т. д.);
- первичной электрической болезнью сердца (например, с синдромом слабости синусового узла и т. д.);
- семейным анамнезом ВСС или аритмии;
- нарушением обмена веществ (например, сахарный диабет, ожирение/избыточная масса тела, диета с высоким содержанием жиров, высокий уровень холестерина и т. д.);

Таблица 1. Характеристики методов длительного амбулаторного мониторинга электрокардиограммы

Устройство	Частота симптомов [4, 33]	Характеристики устройства [1, 3, 4, 20, 33, 35]	Длительность теста [33]	Выявляемость (а)
Внутригоспитальный мониторинг (in-hospital monitoring)	Непрерывная регистрация ЭКГ в режиме реального времени	ЭКГ-запись осуществляется постоянно. Регистратор находится у постели пациента в составе прикроватного монитора или на теле пациента в виде портативного регистратора с выводом информации на монитор. При применении телеметрического модуля передача радиосигнала от регистратора пациента осуществляется непрерывно на центральную и портативную мониторинговые станции, в которых происходит обработка сигнала, его автоматический анализ и сигнализация при распознавании устройством отслеживаемых сердечных событий	12–24 ч (b)	Аритмии ~64 % [9], ишемия миокарда ~28,8 % [7]
Холтеровское мониторирование ЭКГ (c)	Ежедневные (чаще сердцебиение)	ЭКГ-регистратор носится постоянно. Запись ЭКГ-сигнала непрерывно регистрируемая. Извлечение сигнала и его интерпретация – только после возвращения устройства. Подходит только для пациентов с симптомами, происходящими в период мониторинга, или при обследовании пациента для определения риска развития жизнеугрожающих аритмий и/или ответа на терапию	24 ч (b)	Потеря сознания <20 % [34], аритмии ~35 % [33]
Событийные ЭКГ-регистраторы (event recorder) (c)	Еженедельные, ежедневные	Внешние петлевые событийные мониторы с непостоянной записью. ЭКГ-регистратор носится с перерывами. Сохраняет данные при активации ЭКГ-регистратора самим пациентом во время или сразу после события. Не подходит для диагностики причин обморока, так как пациент не может активировать устройство в момент потери сознания	До месяца	Аритмии ~60 % [4], потеря сознания <69 % [3]
		Внешние петлевые событийные мониторы с постоянной записью. ЭКГ-электроды пациент самостоятельно присоединяет к своей грудной клетке по мере необходимости. ЭКГ-сигнал записывается и стирается в режиме непрерывной кольцевой/петлевой записи и удаления ЭКГ-сигнала в среднем около минуты, таким образом, регистрация клинического события будет иметь место в самые последние 30 с до активации пациентом процесса сохранения ЭКГ. Применение полезно в случаях наличия у больного достаточно непродолжительных по времени симптомов или если имеется очень кратковременное ухудшение самочувствия	До 1–2 мес	Аритмии <20 % [20]
Накладные мониторы (patch monitors) (c)	Ежедневные, еженедельные	Наружные приклеивающиеся к телу пациента устройства с постоянной записью. Высокая комплаентность завершения исследования. Основной интерес для использования данных устройств – диагностика фибрилляции предсердий у пациентов с перенесенным инсультом и транзиторной ишемической атакой	До 14 дней	Аритмии ~90 % [35]
Наружные петлевые регистраторы (external loop recorder) (c)	Еженедельные, ежедневные	Наружный ЭКГ-регистратор носится постоянно. Имеет возможность записи ЭКГ в режимах: непрерывной записи и удаления ЭКГ, если во время заданного времени петли (20–30 мин и т. д.) не произошла активация записи пациентом (данные сохраняются до и после момента активации устройства); автоматической регистрации для сохранения данных бессимптомных аритмий, используя специальный встроенный алгоритм диагностики. Подходит в качестве 1-й линии исследования для пациентов с подозрением на аритмогенные причины обморока	До 1,0–1,5 мес	Потеря сознания ~25–40 % [34]
Дистанционная (домашняя) телеметрия (remote (at home) telemetry, MCOT-системы) (c)	Ежедневные, еженедельные	Наружный ЭКГ-регистратор носится постоянно. Расширенная память – непрерывная ЭКГ-запись или 24-часовая запись информации по типу петлевой записи. Возможность передавать зашифрованные данные в реальном времени или через заданные интервалы времени на большие расстояния через телефонные линии или технологии сотового телефона. Потенциальное использование этих устройств для диагностики ранее неизвестных аритмий, установление причины симптомов и отслеживание эффективности антиаритмической лекарственной терапии	До месяца и более (b)	Потеря сознания <89 % [3], аритмии 41 % [3]
Имплантируемые петлевые регистраторы (implantable loop recorder) (c)	Более редкие, чем раз в месяц	ЭКГ-регистратор имплантируется подкожно. Имеет возможность записи ЭКГ-сигнала, аналогичную внешнему петлевому регистратору: непрерывная запись и удаление ЭКГ, если во время заданного времени петли (20–30 мин и т. д.) не произошла активация записи пациентом (данные сохраняются до и после момента активации устройства); автоматическая регистрация. Подходит для пациентов со спонтанно возникающими симптомами, рецидивирующими необъяснимыми обмороками	До 3 лет	Потеря сознания ~70 % [32], аритмии ~70 % [33]

Примечание. ЭКГ – электрокардиография. а – диагностическая ценность является приблизительной, так как зависит от многих переменных, b – в некоторых случаях длительность мониторинга может быть расширена. Относительно холтеровского мониторирования электрокардиограммы расширение периода мониторирования или повторное тестирование имеют низкую диагностическую ценность; c – эти тесты, как правило, проводятся после консультаций специалистов.

- интоксикациями (например, курение, чрезмерное употребление алкоголя (более 2 порций в день), злоупотребление наркотиками, некоторыми безрецептурными и отпускаемыми по рецепту лекарствами, пищевыми добавками и растительными лекарственными средствами и т.д.);
- вегетативными и психоэмоциональными нарушениями (например, стресс, симптоматические субъективные жалобы и т.д.);
- при интенсивном увеличении физической активности (тренировки) у ранее нетренированных лиц;
- в преклонном возрасте;
- при апноэ сна.

Проведение длительного ХМ ЭКГ неуместно пациентам, которые нуждаются в неотложной, экстренной оценке их плохого самочувствия (например, при развитии жизнеугрожающей аритмии, которая может привести к травматизации или внезапной смерти пациента, или при возникновении аритмий вследствие обострения ИБС и отека легких). То же самое касается и такого симптома, как боль в грудной клетке, который может быть обусловлен исключительно ИБС (признается, что для диагностики ИБС более надежными являются различного рода стресс-тесты).

Использование специальных батарей в событийных и наружных петлевых регистраторах позволяет производить постоянную или прерывистую регистрацию ЭКГ-сигнала до 3 мес. Ограничения использования данных систем основаны на техническом решении, схожем с ХМ ЭКГ (регистрация ЭКГ-сигнала с использованием электродов и ЭКГ-кабеля).

Отрицательными моментами применения метода, также как и при ХМ ЭКГ, являются:

- раздражение от электродов, клея;
- плохой контакт ЭКГ-электродов во время физической активности пациента;
- невозможность осуществления пациентом гигиенических водных процедур;
- при необходимости активации регистраторов — потребность в скромной степени технических навыков пациента;
- затруднение при оценке выбора устройств для применения конкретному пациенту.

Регистраторы событий/событийные регистраторы (event recorders)

Событийные ЭКГ-регистраторы с непостоянной записью (постсобытийные) присоединяются к телу самим пациентом и им же включаются после появления симптомов путем нажатия на кнопку для «замораживания» ЭКГ-записи. Большую часть времени регистратор носится пациентом в кармане/сумке [18]. Такие регистраторы событий не предоставляют информацию о бессимптомных эпизодах. Часть событийных регистраторов

являются безэлектродными устройствами (электроды находятся на задней стороне регистратора), осуществляющими кратковременную (как правило, до 90 с) запись ЭКГ в одном отведении. Часть мониторов похожи на традиционные ХМ-регистраторы, имеющие ЭКГ-электроды, которые пациент может присоединить к своей грудной клетке по мере необходимости. Регистрация ЭКГ осуществляется в режиме непрерывной кольцевой/петлевой записи и удаления ЭКГ-сигнала. Длина одной записи ЭКГ-сигнала, сохраняемого в памяти, в среднем составляет около 1 мин. Таким образом, регистрация клинического события будет иметь место в самые последние 30 с до активации пациентом процесса сохранения ЭКГ. Малый объем памяти устройств позволяет хранить лишь несколько ЭКГ-записей общей длительностью около 10 мин. Поэтому от пациента или его окружения требуется незамедлительная передача данных в Центр мониторинга (наблюдательный центр) и/или конкретному врачу. Путь передачи (телефонные линии, беспроводные технологии или Интернет) зависит от производителя и модели устройства.

Целесообразно использование событийных ЭКГ-регистраторов с непостоянной записью в случае возникновения у пациента нечастых, менее серьезных (жалобы на сердцебиение, перебои в работе сердца, длящиеся не больше 1–2 мин), но устойчивых симптомов, которые не приводят к травматизации, несостоятельности пациента. Этот метод не подходит для диагностики причин синкопальных состояний (так как в большинстве случаев пациент не может активировать устройство в момент потери сознания). Также метод не используется в диагностике безболевой ишемии миокарда (по причине отсутствия симптомов и невозможности предвидения пациентом того момента, когда ему будет необходимо активировать ЭКГ-регистратор). В этих случаях более эффективно применение событийных регистраторов с постоянной записью, которые могут быть использованы для длительного мониторингирования (вплоть до нескольких недель). По мере развития технологии событийные мониторы с постоянной петлевой записью, имеющие возможность регистрации сигнала месяц и более, были отнесены к группе наружных петлевых регистраторов.

Преимущество использования событийных регистраторов в сравнении с традиционным ХМ ЭКГ было показано с момента их внедрения в клиническую практику. Данные устройства позволили зарегистрировать больше событий и показали большую экономическую эффективность. Так, при сравнении эффективности применения 48-часового ХМ ЭКГ и постсобытийного пациент-активируемого петлевого монитора без функции автоматической детекции в диагностике синкопальных/пресинкопальных состояний корреляция между наличием симптомов и диагностированной аритмией составила 56 % при применении событийного монитора (у 44 из 78 пациентов) и 22 %

при использовании ХМ ЭКГ (у 12 из 55 пациентов) [19]. В объединенном анализе 4 % пациентов получили подтверждение наличия аритмии в качестве причины симптомов, в то время как у 15 % пациентов аритмия во время симптомов была исключена. Несмотря на большую диагностическую ценность событийного монитора, была выявлена плохая приверженность пациентов к использованию регистратора. Из-за этого каждый 5-й (13 (23 %) из 57) больной, использовавший событийный монитор, при рецидиве симптомов не смог его правильно применить, несмотря на проведенное обучение по применению регистратора и передачи записи через телефонную сеть.

Эффективность применения событийных регистраторов за более длительный период использования (3 мес) была отслежена в исследовании EMBRACE, где оценивалась регистрация пароксизмов ФП у 572 пациентов в возрасте 55 лет и старше с перенесенным в течение предшествующих 6 мес криптогенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА). Обследованию подверглись пациенты, не имевшие ранее диагностированной ФП. Данные исследования показали, что неинвазивный 30-дневный ЭКГ-мониторинг событийным регистратором с постоянной записью способствует выявлению пароксизмов ФП в 5 раз чаще, чем применение 24-часового ХМ ЭКГ (контрольная группа). Это, в свою очередь, приводит к назначению антикоагулянтной терапии в 2 раза большему числу пациентов, чем после обследования стандартным 24-часовым ХМ ЭКГ [20]. В рамках данного исследования пароксизмы ФП длительностью более 30 с были зарегистрированы у 16,1 % пациентов (45 из 280) при применении событийных регистраторов по сравнению с 3,2 % (9 из 277) в контрольной группе. ФП длительностью 2,5 мин или более присутствовала у 9,9 % пациентов (28 из 284) при применении событийных регистраторов по сравнению с 2,5 % (7 из 277) пациентов контрольной группы. К 90-му дню наблюдения пероральная антикоагулянтная терапия была предписана 18,6 % (52 из 280) пациентов при применении событийных регистраторов против 11,1 % (31 из 279) пациентов контрольной группы. Исследователи пришли к выводу о том, что среди пациентов в возрасте 55 лет и старше с недавним криптогенным инсультом или ТИА пароксизмальная ФП является обычным явлением. Неинвазивное 30-дневное амбулаторное мониторирование ЭКГ значительно улучшает обнаружение ФП и способствует назначению антикоагулянтной терапии по сравнению со стандартной практикой при кратковременном мониторировании ЭКГ.

Наружные петлевые регистраторы (external loop recorders)

Наружные петлевые регистраторы (external loop recorders) также являются небольшими портативными

устройствами, но в отличие от событийных регистраторов, необходимо постоянное прикрепление ЭКГ-электродов и функционирование ЭКГ-отведений на протяжении всего периода использования устройства [18]. Учитывая преемственную связь развития технологий, первые модели наружных петлевых регистраторов изначально активировались только самим пациентом. После активации рекордер сохраняет одноканальную ЭКГ-запись, включающую период как перед моментом активации (около 45–60 с), так и после активации (15–90 с). По мере набора устройством новых ЭКГ-данных старые удаляются автоматически. Как и событийные регистраторы, данный вид устройств имеет ограниченный объем памяти (обычно от 10 до 20 мин) и также не предоставляют информацию о бессимптомных эпизодах. Чтобы преодолеть это ограничение, были разработаны автоматически иницируемые наружные петлевые регистраторы. Данные модели позволяют автоматически сохранять в памяти такие эпизоды, как брадикардия (в том числе регистрация длительных пауз ритма), тахикардия с узкими и широкими комплексами, ТП и ФП, а также они имеют возможность подавать предупреждающий звуковой сигнал (например, с шумом Beeping), после чего пациент должен передать данные в центральную станцию мониторинга, используя телефонные линии и беспроводные технологии.

В 2005 г. были опубликованы результаты крупного исследования, ретроспективно оценившего ЭКГ-записи, сделанные различными методами, отобранные случайным образом в базе пациентов мониторинговой компании Lifewatch (Buffalo Grove, Illinois, США). Три группы по 600 пациентов в каждой были рандомизированы по ЭКГ-записям, зарегистрированным стандартным 24-часовым ХМ ЭКГ, 30-дневным стандартным и автоматически запускаемым наружными петлевыми регистраторами [21]. Результаты анализа показали, что автоматически иницируемые петлевые регистраторы имеют более высокую диагностическую ценность в выявлении аритмий. Так, с их помощью 36 % пациентов группы (216 из 600 пациентов) удалось зарегистрировать 524 симптоматических и бессимптомных клинически значимых событий, сопровождавшихся отправкой оповещений врачу о факте свершения событий, причем 39 % пациентов — после 5 дней от начала исследования. В группе 24-часового ХМ ЭКГ было зарегистрировано 37 (6,2 %) клинически значимых событий из 600. А в группе 30-дневного стандартного наружного петлевого мониторинга у 108 пациентов оценка числа задокументированных эпизодов показала регистрацию 212 аритмических событий, что составило 17 % диагностического выхода, причем у 36 % пациентов — после 5 дней от начала исследования. Кроме того, автоматически запускаемые наружные петлевые регистраторы также оказались самым эффективным методом диагностики бессимптомных

значимых событий в сравнении со стандартными наружными петлевыми регистраторами (регистрация 256 бессимптомных событий, включая 52 эпизода бессимптомной ФП, против 8 бессимптомных событий, из которых 1 был бессимптомной ФП).

Наружные устройства длительной регистрации электрокардиографии

Развитие технологий способствует решению ограничений применения методов АМ ЭКГ. Последними технологичными разработками признаны 2 наружных устройства длительной регистрации ЭКГ-сигнала (накладные ЭКГ-мониторы и мобильные системы дистанционного сердечного мониторирования в режиме реального времени), а также имплантируемые петлевые регистраторы (имплантируемые кардиомониторы).

Накладные электрокардиографические мониторы (patch monitors)

Устройства имеют небольшой размер (ZIO® XT (iRhythm Technologies, Inc.) – 123 × 53 × 10,7 см; SEEQ™ MCT patch (Medtronic, Inc.) – 160 × 60 × 15 см). С помощью адгезивного материала плоский профиль патч-монитора прикрепляется к коже пациента, как правило, над левой зоной верхней части грудной клетки или над грудиной [22]. Устройства снабжены кнопкой, которая может быть нажата пациентом для отметки симптоматичного эпизода. Пациент может вести обычный образ жизни, заниматься спортом, осуществлять гигиенические процедуры. ЭКГ-запись 1–2-канальная. В зависимости от модели эти устройства предназначены для использования в диапазоне от 72 ч (например, «ePatch» (DELTA Danish Electronics) [23] до 14 дней (система ZIO® XT iRhythm Technologies, Inc., San Francisco, California, США) [22]. Полный отчет предоставляется заказавшему врачу в течение нескольких дней. Основной интерес – диагностика ФП у пациентов с перенесенным инсультом и ТИА. В 2015 г. были опубликованы результаты крупного 18-месячного ретроспективного исследования эффективности применения патч-мониторов. Наблюдение осуществлялось за пациентами, учтенными в общенациональной (США) выборке пациентов, перенесших инсульт и ТИА (без учета этиологического фактора их развития). Анализ 1171 отчета мониторинговых записей, выполненных патч-мониторами, показал превосходство использования данного вида диагностики в обнаружении всех видов аритмий, включая ФП, в сравнении с 48-часовым ХМ ЭКГ [24]. На 5 % записей патч-мониторов присутствовала ФП. Причем первый пароксизм ФП возникал более чем через 48 ч от начала записи по данным 14,3 % записей. Средняя продолжительность времени до регистрации 1-го эпизода пароксизмальной ФП составила 1,5 дня, а медиана до развития первого пароксизма ФП – 0,4 дня (т.е.

у большинства обследованных пациентов системы традиционного ХМ ЭКГ не смогли бы зарегистрировать ФП). Средняя выявляемость пароксизмальной ФП составила 12,7 % от общей продолжительности мониторинга. Дополнительное изучение записей патч-мониторов показало, что 70,2 % из них содержали эпизоды суправентрикулярной тахикардии (СВТ), включающей 4 QRS-комплекса и более, а 51,0 % записей имели данные о СВТ из более 8 QRS-комплексов. Причем у 99 % пациентов с СВТ не было регистрации ФП. Средняя продолжительность ЭКГ-записи до регистрации 1-го эпизода СВТ составила 2,1 дня, что превышает длительность стандартного ХМ ЭКГ. Средняя продолжительность самой длинной СВТ была 5,9 с (медиана числа QRS в самой длинной записи СВТ составила 12). Помимо преимуществ в выявлении аритмии, в данном исследовании были отмечены отличное качество записи сигнала (объем записи, свободной от помех и шумов, составил 98,7 % времени от длительности всей подвергнутой анализу записи) и хорошая приверженность пациентов к проведению исследования (среднее время ношения монитора составило 13 дней; 97,1 % пациентов носили монитор в течение более 48 ч; 91,9 % – более 4 дней и 66,9 % – более 10 дней, причем 55 % больных были мужчины, средний возраст составил 67,9 года).

Дистанционная (домашняя) телеметрия (remote (athome) telemetry)

Мобильные системы дистанционного сердечного мониторирования в режиме реального времени (мобильные системы амбулаторного сердечного мониторинга, mobile cardiac outpatient telemetry system (MCOT), realtime outpatient cardiac telemetry, Realtime remote heart monitors). Эти системы непрерывно записывают поверхностную ЭКГ по типу петлевой записи, используя несколько грудных электродов, прикрепленных к датчику размером с пейджер (например, системы CardioNet® Mobile Cardiac Outpatient Telemetry System и HEARTLink II™ System имеют 3 грудных электрода). При использовании портативных систем со встроенным телеметрическим модулем сохраненные ЭКГ-данные передаются непосредственно к центральной мониторинговой станции тогда, когда пациент перемещается в пространстве к месту с доступной сотовой связью. Благодаря расширенной памяти MCOT-системы объем передаваемой информации может содержать ЭКГ-запись длиной до 30 сут. Чаше MCOT-системы состоят из 2 устройств: 1-е – регистрирует сигнал, находясь на теле или в теле пациента, постоянно соединено с процессором для автоматического обнаружения аритмии (в том числе и бессимптомных); 2-е – специальное портативное устройство, располагается рядом с телом пациента (в пределах от 10 до 300 футов (от 3 до 91 м)), принимает сигнал с регистрирующего устройства и осуществляет

передачу ЭКГ-записей по каналам транстефонной связи на станцию мониторинга. При регистрации жизнеугрожающей аритмии имеется обратная связь мониторингового центра с пациентом и/или его врачом. Резюмирующим документом является итоговый отчет, передаваемый либо по факсу, либо через Интернет. Применение МСОТ-систем позволяет диагностировать большее число реальных аритмических событий, увеличивает вероятность обнаружения ФП, способствует определению реального времени ФП в течение всего периода записи, установлению причины симптомов. МСОТ-системы получили распространение в качестве систем «сигнализации» для долгосрочного мониторингирования пациентов.

В 2007 г. [3] были опубликованы результаты проспективного исследования (участвовало 17 центров), сравнивавшего относительную ценность применения в диагностике аритмических событий 2 методов: карманной МСОТ-системы CardioNet с функцией wireless (San Diego, CA, США) и внешних петлевых событийных мониторов, активируемых пациентом (подгруппа LOOP). Было выявлено превосходство первых перед использованием стандартных событийных мониторов в установке окончательного диагноза (на основании данных МСОТ диагноз был поставлен 88 % пациентам по сравнению с 75 % пациентов, которым выполнялось обследование с помощью внешних петлевых событийных мониторов, активируемых пациентом). В подгруппе пациентов с обмороками или предобмороками диагноз был установлен у 89 % с помощью МСОТ по сравнению с 69 % при использовании наружных петлевых мониторов. МСОТ превосходил и в подтверждении диагноза клинически значимых аритмий (ФП и ТП, в том числе и в выявлении асимптомных форм с частотой желудочкового ритма >150 уд/мин, ЖТ >3 QRS с ЧСС >100 уд/мин). Обнаружение таких событий с использованием МСОТ было у 55 (41 %) из 134 пациентов по сравнению с 19 (15 %) из 132 пациентов группы наружных петлевых мониторов. В общей популяции пациентов к 15-му дню обследования у 70 % больных, имевших клинически значимые аритмии, были подтверждены эти аритмии независимо от метода мониторинга. Однако в группе МСОТ диагностировано значительно больше тахикардий, чем в группе LOOP (29 % против 11 % от общей популяции на 15-й день). Аналогичные результаты наблюдались в подгруппе пациентов с обмороком и предобмороком.

Согласно соглашениям зарубежных медицинских сообществ и различных страховых медицинских организаций МСОТ-системы рассматриваются полезными для домашнего мониторинга (признаются необходимыми по медицинским показаниям) в следующих случаях [25, 26]:

- сердечные аритмии подозреваются в качестве причины рецидивирующих необъяснимых

эпизодов предобмороков, обмороков, учащенного сердцебиения, головокружения или перенесенного криптогенного инсульта;

- когда симптомы обморока, предобморока или тяжелое сердцебиение происходят реже, чем 1 раз в 24 ч;
- когда назначается антиаритмическое лечение для контроля аритмии и корректируется ЧСС во время ФП;
- когда отслеживается развитие аритмий в период после перенесенного ИМ или другого тяжелого состояния пациента;
- если на протяжении предыдущих 45 дней до рассмотрения вопроса об использовании МСОТ-системы обследование пациента с помощью 24-часового ХМ ЭКГ, событийного монитора, телефонной телеметрии с имплантированного кардиостимулятора или постсимптомно-активируемого пациентом, или автоматически запускаемого в режиме реального времени рекордера не привело к выявлению патологических сердечных событий.

Наружные и имплантируемые петлевые регистраторы (loop recorders)

Имплантируемые кардиомониторы (ИКМ) (имплантируемые петлевые регистраторы (implantable loop recorder)) позволяют осуществлять регистрацию сердечной деятельности до 1,5–3,0 года с использованием непрерывной кольцевой высокочастотной регистрации ЭКГ-сигнала, не обременены внешними электродами, имеют возможность автоматической активации и дистанционной передачи данных. Однако имеется необходимость незначительного хирургического вмешательства, так как регистратор имплантируется под кожу грудной клетки пациента через разрез кожных покровов длиной в 1–2 см с применением минимальной хирургической подготовки и вмешательства. Процедура выполняется амбулаторно, под местной анестезией, при минимуме медперсонала, не требует операционной и рентгеноскопии, не требует имплантации электродов [27, 28]. Последнее поколение имплантируемых кардиомониторов имеют размеры небольшого «огрызка карандаша» — $45 \times 7 \times 4$ мм (модель Reveal LINQ, Medtronic, Inc.). С помощью наружного программирующего устройства имеется возможность выбора различных параметров для автоматической детекции широкого спектра анализируемых аритмий (асистолия более 1,5–3,0 с, брадикардия с ЧСС <50 – 40 – 30 уд/мин, желудочковая тахикардия с ЧСС >115 – 240 уд/мин длительностью >5 – 48 комплексов QRS; ФП (длительностью >30 с — 10 мин); пароксизмальная предсердная тахикардия с ЧСС >120 – 165 уд/мин на протяжении более чем 8–16 комплексов QRS [29, 30].

Публикация в 2006 г. результатов крупного (442 пациента 63 европейских и американских центров)

проспективного многоцентрового наблюдательного исследования ISSUE-2, оценивавшего диагностику и лечение пациентов с предполагаемым нейромедиаторным механизмом синкопальных состояний, показала, что в среднем через 9 мес после имплантации кардиомонитора 36 % пациентов имели рецидивы обморока, а 22 % пациентов — предобморочное состояние. Причем 1-й обморок был задокументирован ИКМ у 26 % (106 пациентов) в среднем уже через 3 мес, а 51 % (53 пациента) получали ИКМ-обоснованную специфическую терапию. Наиболее частыми причинами синкопальных/пресинкопальных состояний стали: в 54 % случаев (57 пациентов) — 1 и более желудочковая асистолия длительностью более 3 с (у 41 пациента — синус-ареста, 16 пациентов — АВ-блокады); брадикардия (4 %); нормальный ритм или незначительные вариации ритма (27 %); прогрессирующая синусовая тахикардия (7 %); первичные тахиаритмии (8 %): у 3 пациентов — пароксизмальную ФП, 5 — пароксизмальную СВТ и у 1 — ЖТ. Полученные данные позволили предложить пациентам специфическую терапию: имплантация ЭКС была выполнена 47, кардиовертера-дефибриллятора — 1, радиочастотная катетерная абляция — 4, а 1 больному была подобрана антиаритмическая медикаментозная терапия [31].

Увеличение публикаций, демонстрирующих положительную значимость ИКМ в диагностике синкопальных состояний, послужило поводом для Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology (ESC)) в 2009 г. выступить за раннее применение ИКМ пациентам с частыми рецидивирующими необъяснимыми обмороками [1]. В 2011 г. опубликованные данные регистра PICTURE подтвердили ранние ESC-рекомендации, показав преимущество ИКМ в постановке диагноза уже у 78 % пациентов с рецидивирующими синкопе [32]. Причем 75 % эпизодов потерь сознания имели «сердечную» природу. По данным этого крупного (570 пациентов в 10 европейских странах и Израиле) проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, большее число пациентов с подтвержденной природой синкопальных состояний с помощью ИКМ имели специфическое лечение после постановки диагноза (по сравнению с больными, которым не был имплантирован ИКМ): имплантация постоянного ЭКС — 51 % (против 12 % в группе пациентов без ИКМ), назначение антиаритмической лекарственной терапии (7 % против 4 %), имплантация кардиовертера-дефибриллятора (6 % против 0 %) и выполнение радиочастотной абляции (5 % против 0 %). Кроме того, большему числу пациентов (18 % против 4 %) по результатам обследования было проведено лишь консультирование и обучение применению предупреждающих маневров.

Базируясь на европейском опыте, в 2013 г. эксперты Всероссийского научного общества аритмологов (ВНОА) и Российского общества холтеровского

мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ) определили национальные предпочтения в обследовании пациентов методом ИКМ [2, 11]:

- для диагностики механизма спонтанного обморока, необъяснимых падений пациента, когда полное обследование не позволило установить механизм потери сознания, но по его результатам можно предположить аритмогенную природу обмороков, а также при рецидивирующих обмороках, сопровождающихся травмами (класс рекомендаций I; уровень доказательности B);
- может быть использовано, в первую очередь, вместо полного традиционного обследования у пациентов с неясными обмороками и сохранной функцией сердца, когда клинические или ЭКГ-данные позволяют предположить аритмогенную природу обмороков (класс рекомендаций Pa; уровень доказательности B), в том числе при наличии блокады ножки пучка Гиса, при которой весьма вероятно развитие пароксизмальной АВ-блокады, несмотря на отрицательные результаты выполненного электрофизиологического исследования;
- для исключения аритмогенной причины синкопе, когда полное обследование не позволило установить механизм потери сознания (класс рекомендаций Pb; уровень доказательности C), в том числе пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или непостоянной желудочковой тахиаритмией, у которых желудочковая тахиаритмия может быть причиной синкопе, несмотря на отрицательные результаты электрофизиологического исследования;
- для диагностики и лечения ФП антиаритмическими препаратами в целях выявления асимптомных приступов ФП, а также для осуществления контроля ритма при пароксизмальной или персистирующей форме ФП (класс рекомендаций Pa; уровень доказательности B);
- для ведения пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП, после хирургического лечения ФП в целях определения частоты и продолжительности эпизодов аритмии, оценки эффективности лечения, его оптимизации и профилактики развития тромбоэмболических осложнений после процедуры радиочастотной абляции (класс рекомендаций Pa; уровень доказательности B).

Обоснование выбора метода амбулаторного мониторингирования электрокардиограммы для клинического применения

Сравнительная характеристика основных устройств и информация для выбора метода длительного мониторингирования ЭКГ пациенту представлена в табл. 1.

Таблица 2. Диагностическое значение методов мониторингирования электрокардиограммы

Устройство	Показания	Класс	Уровень
ХМ ЭКГ	ХМ ЭКГ показано пациентам, у которых клинические или ЭКГ признаки позволяют подозревать аритмогенный обморок. Длительность и метод мониторингирования выбирают с учетом риска и предполагаемой частоты рецидивов обмороков	I	B
	ХМ ЭКГ обоснованно у пациентов с очень частыми обмороками или предобморочными состояниями (≥ 1 в нед)	I	C
Внутригоспитальное мониторингирование	Неотложное мониторингирование в стационаре (в постели или телеметрия) показано пациентам высокого риска	I	B
Имплантируемые петлевые регистраторы	Первичное обследование пациентов с повторными обмороками неясного генеза при отсутствии критериев высокого риска и при наличии высокой вероятности обморока на протяжении срока службы прибора	I	B
	Пациенты высокого риска, у которых тщательное обследование не позволило установить причину обморока и назначить специфическое лечение	I	B
	Имплантируемые мониторы могут использоваться для оценки вклада брадикардии перед имплантацией кардиостимулятора у пациентов с предполагаемыми или диагностированными рефлекторными обмороками, которые возникают часто или сопровождаются травмами	IIa	B
Наружные петлевые регистраторы	Наружные петлевые мониторы могут быть использованы у пациентов, имеющих обмороки с интервалом ≤ 4 нед	IIa	B

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма; ХМ – холтеровское мониторингирование.

При наличии всех указанных диагностических устройств в клинике выбор метода, в первую очередь, должен зависеть от предполагаемой потребности в длительности исследования [11, 15].

Уровень доказательности и класс рекомендаций по каждому варианту применения различных методов ЭКГ-мониторирования представлены в табл. 2 [1, 11].

Существующее на современном рынке медицинских услуг многообразие моделей систем АМ ЭКГ дает возможность индивидуализировать методику длительной записи ЭКГ-сигнала, используя у конкретного пациента ту разновидность АМ ЭКГ, в которой он нуждается. Но, как и любое медицинское оборудование, системы АМ ЭКГ имеют свою цену, требуют специальных знаний и умений обслуживающего персонала и анализирующих ЭКГ-запись специалистов. Поэтому выбор устройства для мониторингирования сердечного ритма зависит от типа, частоты и выраженности симптома/симптомов у пациента; возможностей пациента (например, необходимость заполнять дневник, возможность принудительной активации устройства при возникновении симптома (для диагностики с использованием петлевых регистраторов)); доступности устройства.

В 2014 г. международный консенсус специалистов по неотложной терапии показал преимущество в первичном обследовании больных с синкопальными состояниями за тщательным сбором анамнеза, физическим обследованием пациента и ЭКГ в 12 отведениях [36]. При обследовании пожилых пациентов наиболее

часто используемыми исследованиями стали ЭКГ (99 % госпитализаций), внутригоспитальная телеметрия (95 %) и исследование сердечных ферментов (95 %). Причем ЭКГ помогло определить этиологию синкопальных состояний только лишь в 7 % синкопальных эпизодов, внутригоспитальная телеметрия – в 5 % случаев, в основном выявляя ФП или брадикардию, а исследование сердечных ферментов – всего лишь в 0,5 % случаев [37].

Госпитальная телеметрия является для клиник наименее затратной [33]. Наиболее дорогой метод АМ ЭКГ – имплантируемый петлевой регистратор (табл. 3).

Опубликованные в 2009 г. приказы Минздрава России № 599 и № 1044н определили стандарты оснащения отделений государственных и муниципальных медицинских организаций, призванных оказывать плановую и неотложную медицинскую помощь населению при сердечно-сосудистых заболеваниях [38, 39]. Приказ Минздрава России № 918н от 15 ноября 2012 г. [40] установил правила оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в медицинских организациях. Эти документы позволили оснастить современными системами дистанционного ЭКГ-мониторинга, прикроватными мониторами, ХМ ЭКГ многие клиники России.

Использование ХМ ЭКГ не является рутинной диагностической методикой и должно быть ограничено исследованием пациентов, имеющих частые симптомы, определением риска пациентов в целевых группах населения или оценкой эффективности

Таблица 3. Экономическая характеристика затрат на применение методов амбулаторного мониторинга электрокардиограммы (адаптировано по [33])

Вид регистратора	Обычная длительность мониторинга	Возможность осуществлять полный контроль и сохранять данные 24 ч/сут	Возможность Remote Monitoring	Врачебные затраты, \$	Технические затраты, \$
Холтер: кратковременный долгосрочный	24–48 ч 1–2 нед	Да Да	Нет Нет	31 31	73 Подлежит уточнению
Событийные регистраторы: непрерывной регистрации постсобытийный (не непрерывный)	До 1 мес До 1 мес	Нет Нет	Да Да	30 30	275 231
МСОТ-система	До 1 мес	Да	Да	30	750
Имплантируемый петлевой	До 2 лет	Нет	Да	374	4000

назначенной пациенту антиаритмической терапии. Если первоначально выполненное ХМ ЭКГ заканчивается безрезультатно из-за низкой частоты симптомов, то повторное проведение ХМ ЭКГ может быть нерациональным. В этом случае должна рассматриваться 2-я линия диагностических методов исследования. В случае вторичной диагностики причин синкопальных состояний переход сердечного мониторинга от стационарного к амбулаторному [36, 41] и от ХМ ЭКГ к событийным и наружным петлевым регистраторам [42] может сократить расходы на диагностику причин синкопальных состояний без увеличения цены за исследование за счет в 3 раза лучшего диагностического выхода метода АМ ЭКГ.

В 2001 г. результаты сравнительной оценки эффективности применения стандартных методов диагностики (наружный петлевой ЭКГ-рекордер, Тилт-тест и электрофизиологическое тестирование) в сравнении с ИКМ показали преимущество последних в постановке диагноза (52 % против 20 %) уже на ранних стадиях применения метода [43]. Причем исследование экономической обоснованности использования ИКМ в качестве первичного метода диагностики рецидивирующих необъяснимых обмороков показало его более высокую экономическую эффективность по сравнению с применением неинвазивных методов мониторинга: затраты на диагностику с использованием ИКМ имели на 26 % меньшую стоимость, чем при использовании стратегии обычного обследования пациента [43]. Но потребность в минимальной хирургической процедуре, трудность дифференцировки между наджелудочковой или желудочковой аритмией, высокая стоимость имплантируемого устройства ограничивают широкое применение данного метода [44].

В 2013 г. состоялся очередной пересмотр ESC рекомендаций по диагностике и лечению обмороков. Согласно данному пересмотру особое внимание стало

уделяться стратификации рисков внезапной сердечной смерти и сердечно-сосудистых осложнений, включая рекомендации по лечению пациентов с обмороками неясной этиологии (которые отнесены к группе высокого риска). В противоположность стандартной стратегии диагностики, в рекомендациях ESC (2013) показано расширение роли длительного мониторинга ЭКГ в диагностике аритмий и выявление связи аритмий с клинической картиной. Это новшество базируется на данных 10-летнего исследования 2560 пациентов в возрасте старше 60 лет [45], которое показало отсутствие необходимости срочной имплантации электрокардиостимулятора 17 % пациентов с бессимптомной брадикардией с ЧСС <55 уд/мин в состоянии покоя. В последующем имплантация постоянного ЭКС была выполнена 9 % пациентам из этой группы (против 5 % пациентов, имеющих ЧСС 60–70 уд/мин), что позволило нивелировать разницу в смертности между группами пациентов, имеющими ЧСС <55 уд/мин и ЧСС 60–70 уд/мин (28 % против 30 % умерших). В период наблюдения, с 4-го по 8-й годы, отмечено уменьшение смертности среди пациентов с исходной брадикардией. Таким образом, была показана необходимость доказательства связи между брадикардией и клиническими проявлениями для определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Все методики ЭКГ-мониторирования рекомендованы ESC и Европейским обществом аритмологов (European Heart Rhythm Association) для предпочтительного применения в диагностике синкопальных состояний [46].

Рекомендации по использованию таких диагностических технологий, как патч-мониторы и МСОТ-системы пока не вошли в опубликованные официальные рекомендации. В большинстве стран они рассматриваются как альтернативные. Это накладывает ограничения в расширении использования данных методов ЭКГ-мониторирования, оплате

страховыми организациями выполненной медицинской услуги с применением данной системы, а также приводит к неопределенности в отношении потенциальной ответственности за пропущенные сервисом критические аритмии у пациента.

Однако в течение последних 4 лет крупнейшие страховые компании в США начали оплачивать применение MCOT-систем (например, с 2013 г. United Healthcare Insurance Company в клиниках, оказывающих помощь по программам Medicare (социальная государственная программа, предоставляющая медицинскую страховку гражданам США старше 65 лет, людям с ограниченными возможностями, пациентам, страдающим болезнью Лу Герига (боковой амиотрофический склероз) или с терминальной стадией почечной недостаточности) и Medicaid (государственная программа медицинской помощи гражданам США и иностранцам, постоянно проживающим в США на законных основаниях, имеющим доход ниже официальной черты бедности [47])).

Несмотря на явные преимущества современных методик АМ ЭКГ в клинической практике, во всем мире по сей день сохраняется тенденция избыточного применения ХМ ЭКГ [11, 15]. В целях улучшения диагностики, уменьшения неадекватного применения диагностических методов, повышения эффективности материальных затрат, вкладываемых в обследование пациентов с предполагаемыми обмороками, с 2009 г. в европейских клиниках стали создаваться специальные мультидисциплинарные подразделения, называемые Syncope Units. В этих отделениях/клиниках (либо виртуальных, либо физических местах в клинике или в ином клиническом объекте) имеется доступ к специалистам, осуществляющим диагностику и лечение обмороков и к разнообразному специализированному оборудованию, позволяющему проводить дифференциальную диагностику кардиологических и психогенных обмороков, эпилепсии [1].

В России гарантированная государством бесплатная для пациента медицинская помощь оплачивается клиникам из средств федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) с учетом одноканального финансирования медицинской помощи в рамках системы ОМС. В настоящее время ОМС покрывает применение лишь 2 методов амбулаторного мониторирования ЭКГ: внутрибольничного (внутригоспитального) и стандартного метода ХМ ЭКГ. В действующие стандарты оказания медицинской помощи больным с нарушением сердечного ритма, проводимости, сердечной недостаточностью, при нестабильной стенокардии, остром и повторном ИМ и прочих

жизнеугрожающих состояниях включены лишь «Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров» (код услуги А12.30.004) и «ХМ сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)» (код услуги А05.10.008.001), указанные в обновленной в 2013 г. «Номенклатуре медицинских услуг» [48].

В России структур, подобных отделениям Syncope Units, в настоящее время не существует. Пациенты проходят обследование в отделениях и центрах различной направленности (кардиологических, неврологических, функционально-диагностических). Основными организационными структурами по диагностике и хирургическому лечению обмороков/синкопальных состояний, связанных с аритмиями, являются отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции и отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения городских клиник и центров местного и федерального подчинения.

Заключение

Наличие многообразия современных методов АМ ЭКГ дает врачу потенциальную возможность использования любого из них, опираясь на клиническую обоснованность, полезность метода, предполагаемую выгоду. Регистрация стандартной ЭКГ в 12 отведениях, 24–48-часовое ХМ ЭКГ, применение постсобытийных регистраторов активно применялись в диагностике пациентов на протяжении последних нескольких десятилетий. Недочеты данных методик решаются разработкой и применением новых технологий с активной миниатюризацией регистраторов и применением беспроводных технологий передачи сигнала. Новые устройства ненавязчивы и просты в использовании, долговечны, обладают большей результативностью в выявлении нарушений ритма и проводимости сердца за более длинный период времени (по сравнению с традиционными регистраторами АМ ЭКГ). Это может позволить клиникам увеличить число амбулаторно наблюдаемых пациентов, сократить время постановки диагноза, повысить эффективность и действенность лечения пациентов, сократить ненужные посещения пациентом клиники и число его госпитализаций. Таким образом, применение современных методов АМ ЭКГ может способствовать не только пересмотру тактики ведения пациентов, но и развитию системы здравоохранения в целом, ориентируясь на уровень развития коммуникационных технологий региона оказания услуги и проживания пациента, обеспечение безопасности обследования пациента, юридические и экономические аспекты оказания медицинской услуги.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30(21):2631–71.
2. Всероссийское научное общество по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Новая редакция 2013; 595.
3. Rothman S.A., Laughlin J.C., Seltzer J. et al. The diagnosis of cardiac arrhythmias: a prospective multi-center randomized study comparing mobile cardiac outpatient telemetry versus standard loop event monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(3):241–7.
4. Raviele A., Giada F., Bergfeldt L., et al. Management of patients with palpitations: a position paper from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2011;13(7):920–34.
5. Drew B.J., Califf R.M., Funk M., et al. Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation* 2004;110:2721–46.
6. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Клиническая практика. 2012;(4):1–94.
7. Newby L.K., Hasselblad V., Armstrong P.W. et al. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;24(2):182–9.
8. Al-Khatib S.M., Stebbins A.L., Califf R.M. et al. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial. *Am Heart J* 2003;145(3):515–21.
9. Creswell L.L., Schuessler R.B., Rosenbloom M., Cox J.L. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993;56(3):539–49.
10. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C., et al. ACC/AHA Guidelines for Ambulatory Electrocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):912–48.
11. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторингирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал 2014;2(106):6–71.
12. Balady G.J., Bufalino V.J., Gulati M. et al. COCATS 4 Task Force 3: Training in Electrocardiography, Ambulatory Electrocardiography, and Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(17):1763–77.
13. Bass E.B., Curtiss E.I., Arena V.C. et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope. Is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990;150(5):1073–8.
14. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G., et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002;347(12):878–85.
15. Kligfield P., Gettes L.S., Bailey J.J., et al. Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram, part I: the electrocardiogram and its technology: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2007;115(10):1306–24.
16. Sheldon R.S., Morillo C.A., Krahn A.D. et al. Standardized approaches to the investigation of syncope: Canadian Cardiovascular Society position paper. *Can J Cardiol* 2011;27(2):246–53.
17. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy C.W., Jessup M. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240–327.
18. Mittal S., Movsowitz C., Steinberg J.S. Ambulatory external electrocardiographic monitoring: focus on atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(17):1741–9.
19. Sivakumaran S., Krahn A.D., Klein G.J. et al. A prospective randomized comparison of loop recorders versus Holter monitors in patients with syncope or presyncope. *Am J Med* 2003;115(1):1–5.
20. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014;370(26):2467–77.
21. Reiffel J.A., Schwarzberg R., Murry M. Comparison of autotriggered memory loop recorders versus standard loop recorders versus standard loop recorders versus 24-hour Holter monitors for arrhythmia detection. *Am J Cardiol* 2005;95(9):1055–9.
22. Fung E., Järvelin M.R., Doshi R.N. et al. Electrocardiographic patch devices and contemporary wireless cardiac monitoring. *Front Physiol* 2015;6:149.
23. Saadi D.B., Sørensen H. B. D., Hansen I.H. et al. ePatch® – A Clinical Overview: DTU Orbit – The Research Information System proposals. Annual report year: 2014. Available at <http://orbit.dtu.dk/en/publications/epatch--a-clinical-overview/5a3e37a2-76a8-4240-aae6-781269a8ca2a/export.html>.
24. Tung C.E., Su D., Turakhia M.P. et al. Diagnostic yield of extended cardiac patch monitoring in patients with stroke or TIA. *Front Neurol* 2015;5:266. DOI: 10.3389/fneur.2014.00266
25. Medical Policy Cardiac Event Monitors. Effective Date: December 1, 2015: Harvard Pilgrim Health Care proposals Clinical Medical Policies. https://www.harvardpilgrim.org/portal/page?_pageid=253,41745&_dad=portal&_schema=PORTAL.
26. Ambulatory Cardiac Event Monitoring and Real-Time Outpatient Cardiac Telemetry. Reviewed: June 2015 : Wellmark Blue Cross and Blue Shield Medical Policy Analyst proposals. http://www.wellmark.com/Provider/MedPoliciesAndAuthorizations/MedicalPolicies/policies/Ambulatory_Cardiac.aspx (25.09.2016).
27. Mittal S., Yang E.H., Joshi R., et al. Implantable Loop Recorder: The Heart.org Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/1920236-overview#showall>.
28. Shanmugam N., Liew R. The Implantable Loop Recorder – An Important Addition to the Armamentarium in the Management of Unexplained Syncope. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41(3):115–24. PMID: 22538738.
29. Reveal XT programmable parameters. In: REVEAL® XT 9529. Insertable Cardiac Monitor. Clinician Manual. Minneapolis, USA: Medtronic, Inc.; 2007. p. 70–4.
30. Monitor Settings. In: Monitoring Devices Merlin™ Patient Care System. Help Manual For the following devices: SJM Confirm™ Implantable Cardiac Monitor. Sylmar: St. Jude Medical Cardiac Rhythm Management Division, 2008.
31. Brignole M., Sutton R., Menozzi C. et al. Early application of an implantable loop recorder allows effective specific therapy in patients with recurrent suspected neurally mediated syncope. *Eur Heart J* 2006;27(9):1085–92. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi842. PMID: 16569653.
32. Edvardsson N., Frykman V., van Mechelen R. et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield

- in unexplained syncope: results from the PICTURE registry. *Europace* 2011;13(2):262–9. DOI: 10.1093/euro-pace/euq418. PMID: 21097478.
33. Zimethbaum P., Goldman A. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. *Circulation* 2010;122(16):1629–36. DOI: 10.1161/circulationaha.109.925610. PMID: 20956237.
34. Angaran P., Klein G.J., Yee R. et al. Syncope. *Neurol Clin* 2011;29(4):903–25. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.07.005. PMID: 22032666.
35. Barrett P.M., Komatireddy R., Haaser S. et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med* 2014;127(1):95.e11–7. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.10.003. PMID: 24384108.
36. Sun B.C., Costantino G., Barbic F. et al. Priorities for emergency department syncope research. *Ann Emerg Med* 2014;64(6):649–55.e2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.04.014. PMID: 24882667.
37. Mendu M.L., McAvay G., Lampert R. et al. Yield of diagnostic tests in evaluating syncopal episodes in older patients. *Arch Intern Med* 2009;169(14):1299–305. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.204. PMID: 19636031.
38. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 19.08.2009 N 599н (ред. от 28.04.2011) «Об утверждении Порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению Российской Федерации при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля»: Консультант Плюс правовая база данных. <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=115373> [The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of August 19, 2009 N 599n "About the statement of the order of rendering planned and emergency medical service to the population of the Russian Federation at diseases of the blood circulatory system of the cardiological profile": Consultant Plus Legal Database proposals. <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=115373> Russ.]].
39. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 30 декабря 2009 г. N 1044н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, требующими диагностики или лечения с применением хирургических и/или рентгенэндоваскулярных методов»: Консультант Плюс правовая база данных proposals. <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=97637> [The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 30, 2009 N 1044n "About the statement of the order of delivery of health care by the patient with the cardiovascular diseases demanding diagnostics or treatment using surgical and/or rentgenendovaskulyarny methods": Consultant Plus Legal Database proposals. <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=97637> (In Russ.)].
40. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 918н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: Гарант Информационно-правовая база proposals. <http://ivo.garant.ru/#/document/70299174/paragraph/6:0>. [The order of the Ministry of Health of November 15, 2012 № 918н «Approval of the procedure for medical care to patients with cardiovascular diseases»: GARANT Legal Information Database proposals. <http://ivo.garant.ru/#/document/70299174/paragraph/6:0>. (In Russ.)].
41. Shin T.G., Kim J.S., Song H.G. et al. Standardized approaches to syncope evaluation for reducing hospital admissions and costs in overcrowded emergency departments. *Yonsei Med J* 2013;54(5):1110–8. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.5.1110. PMID: 23918559.
42. Rockx M.A., Hoch J.S., Klein G.J. et al. Is ambulatory monitoring for “community-acquired” syncope economically attractive? A cost-effectiveness analysis of a randomized trial of external loop recorders versus Holter monitoring. *Am Heart J* 2005;150(5):1065. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.08.003. PMID: 16290999.
43. Krahn A., Klein G.J., Yee R. et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001;104(1):46–51. DOI: 10.1161/01.cir.104.1.46. PMID: 11435336.
44. Iglesias J.F., Graf D., Pascale P. et al. The implantable loop recorder: a critical review. *Kardiovaskulare Medizin* 2009;12(3):85–93.
45. Goldberger J.J., Johnson N.P., Gidea C. Significance of asymptomatic bradycardia for subsequent pacemaker implantation and mortality in patients >60 years of age. *Am J Cardiol* 2011;108(6):857–61. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.04.035. PMID: 21757182.
46. Kenny R.A., Brignole M., Dan G.A. et al. Syncope Unit: rationale and requirement – the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society. *Europace* 2015;17(9):1325–40. DOI: 10.1093/europace/euv115. PMID: 26108809.
47. CardioNet, Inc. Enters Into Agreement with UnitedHealthcare Insurance Company Provides Coverage for CardioNet MCOTTM : Business Wire.com proposals. <http://www.businesswire.com/news/home/20130610006443/en/CardioNet-Enters-Agreement-UnitedHealthcare-Insurance-Company>. (25.09.2016).
48. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 октября 2013 г. N 794н. «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. N 1664н “Об утверждении номенклатуры медицинских услуг”»: Консультант Плюс правовая база данных proposals. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=157859&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.06296242191180657>. [The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from October 28, 2013 of N 794n About modification of the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of December 27, 2011 N 1664n "About the approval of the nomenclature of medical services": Consultant Plus Legal Database proposals. <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=157859&fld=134&dst=1000000001,0&rnd=0.06296242191180657> (25.09.16) (In Russ.)].

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В СПИНЕ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дарья Юрьевна Андрияшкина andryashkina.darya@yandex.ru

Цель исследования — в условиях проспективного сравнительного рандомизированного исследования, одобренного локальным этическим комитетом, изучить эффективность и переносимость лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте в сопоставлении с пластырем плацебо у больных с болевым синдромом в спине.

Материалы и методы. В исследование включены 60 больных с острым/обострением хронического первичного болевого синдрома в спине, по 30 пациентов в обеих группах, сопоставимых по основным клиническим параметрам. Первичным критерием эффективности являлось уменьшение интенсивности болевого синдрома в спине в покое и при движении не менее 50 % от исходного уровня по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Суммарная эффективность пластыря НАНОПЛАСТ форте оценивалась на 10-й день независимо врачом и пациентом по следующим градациям: значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта. На протяжении исследования определялась потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Пластырь наносился 1 раз в сутки на 12 ч (с 9 до 21 ч). Переносимость пластыря НАНОПЛАСТ форте и пластыря плацебо оценивали по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений, а также по градации переносимости: очень хороший эффект, хороший эффект, удовлетворительный эффект, отсутствие эффекта.

Результаты. Частота достижения не менее чем 50 % уменьшения боли в спине в покое была достоверно выше в группе НАНОПЛАСТ форте, чем в группе плацебо (96,6 % против 23,3 % соответственно; $p = 0,001$, критерий Пирсона χ^2), и так же при движении (93,3 % против 40 % соответственно; $p = 0,001$, критерий Пирсона χ^2). Оценка эффективности лечения оказалась высокой в группе НАНОПЛАСТ форте по сравнению с плацебо как по мнению пациента, так и врача. Интенсивность боли как при ходьбе, так и в покое к 10-му дню в группе НАНОПЛАСТ форте статистически значимо уменьшилась по ВАШ ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Потребность в дополнительном приеме НПВП была статистически значимо меньше в группе НАНОПЛАСТ форте по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$, критерий Пирсона χ^2). Все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений, связанных с применением пластыря НАНОПЛАСТ форте, не выявлено.

Заключение. НАНОПЛАСТ форте может быть рекомендован как эффективный и безопасный метод локальной терапии при болях в спине.

Ключевые слова: боль в спине, локальная терапия, лечебный пластырь, НАНОПЛАСТ форте, плацебо, эффективность, переносимость

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-74-79

NEW POSSIBILITIES FOR LOCAL THERAPY OF BACK PAIN SYNDROME

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, D.Y. Andriyashkina

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of Russian National Research Medical University
n.a. N.I. Pirogov 1 Ostrovityanova str., Moscow, Russia

Purpose of study — to examine effectiveness and tolerability of therapy patch NANOPLAST forte in comparison with “placebo” patch in patients with back pain syndrome in conditions of prospective comparative randomized study, approved by the local ethics committee.

Materials and methods. The study included 60 patients with acute/ recrudescence of chronic primary back pain syndrome, there were 30 patients in each group, which were comparable in main clinical parameters. A primary effectiveness criterion was reduction of back pain syndrome intensity at rest and during movements by no less than 50% from initial level according to visual analogue scale (mm). Overall effectiveness of NANOPLAST forte patch was evaluated separately by doctor and patient on the 10th day according to the following grading: significant improvement; improvement; absence of effect. A need for administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) was assessed during the study. A patch was applied once a day for 12 h (from 9 to 21 h). Tolerability of NANOPLAST forte patch and “Placebo” patch was evaluated according to frequency and severity of local and/or systemic adverse events, and to tolerability grading: very good effect, good effect, satisfactory effect, absence of effect. Frequency of achievement of not less than 50% of back pain reduction at rest was significantly higher in NANOPLAST forte group than in “placebo” group (96,6% versus 23.3% respectively; $p=0.001$, Pearson's chi-squared test), as well as during movements (93,3% versus 40% respectively; $p=0.001$, Pearson's chi-squared test). Evaluation of treatment effectiveness was higher in NANOPLAST forte group in comparison with “Placebo” group in the opinion of both patient and doctor. Pain intensity during walking and at rest statistically significantly decreased according to visual analogue scale ($p<0.05$, Wilcoxon test) by the 10th day in NANOPLAST forte group. A need for additional administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs was statistically significantly

lower in NANOPLAST forte group in comparison with "Placebo" group ($p < 0.05$, Pearson's chi-squared test). All patients completed the study. Adverse events related to use of NANOPLAST forte patch were not detected.

Conclusion. NANOPLAST forte can be recommended as an effective and safe method of local therapy in case of back pains.

Key words: back pain, local therapy, therapy patch, NANOPLAST forte, placebo, effectiveness, tolerability

Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата являются социально отягощающим фактором, занимая 2-е место по количеству дней нетрудоспособности и 3-е по случаям временной нетрудоспособности среди всех классов болезней. Свыше 4 % населения земного шара, по данным Всемирной организации здравоохранения, страдает различными заболеваниями суставов и позвоночника. Значимое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата занимают различные виды боли в спине (дорсопатии) [1].

В клинике боль представляется как неприятное чувство, причиняющее страдание различной степени интенсивности [2]. Физиологическая боль — важная реакция на повреждающие факторы, обеспечивающая выживаемость живого организма в окружающей среде. Патологическая боль утрачивает адаптивный характер и является причиной развития комплекса патологических нарушений в организме. Основой патогенеза развития патологической боли является дисбаланс ноци- и антиноцицептивных систем [3].

В клинической практике чаще встречаются *сочетанные формы* болевых синдромов, которые можно разделить по временным характеристикам на острую и хроническую боль. Хроническая боль продолжается в течение 3 мес и более. Примером сочетанной формы болевых синдромов является боль в спине (БС). Известно, что спина — многокомпонентная анатомическая структура, и любой ее элемент может выступать источником боли. Наиболее частая причина БС связана с мышечно-связочными нарушениями, дисфункцией дугоотростчатых и позвоночно-реберных суставов, протрузией и грыжами межпозвонкового диска — спондилезом [4].

Подход к лечению БС базируется на устранении болевого синдрома, а также на улучшении качества жизни больного. Лечение БС обычно многокомпонентное и включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), миорелаксантов, антидепрессантов, витаминов группы В, а также локальную терапию. Наибольшее патофизиологическое и симптоматическое обоснование имеют НПВП, которые являются препаратами 1-го выбора для лечения БС, но вместе с тем могут оказывать массу нежелательных эффектов, особенно при частом использовании [5]. Поэтому поиск решений обезболивания, эффективного и безопасного, является актуальной

задачей. Пациентам, которым противопоказано назначение НПВП, в качестве альтернативы может быть рекомендована локальная терапия: аппликационное воздействие, локальная инъекционная терапия, местное лечение физическими факторами [6–9]. Закономерный интерес вызывает появление новых способов местной анальгезии, основанных на нанотехнологиях [10].

Уникальным методом физиотерапевтического воздействия на болевой синдром с применением современных нанотехнологий стало создание лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте, который разрешен с 2009 г. Росздравнадзором для использования при различных острых и хронических заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом. Излучение основным веществом инфракрасных волн активизируется при нагревании до температуры тела и обеспечивает длительное мягкое и глубокое воздействие на очаг воспаления. Порошок из редкоземельных магнитных металлов воздействует на очаг поражения постоянным магнитным полем. Это сочетание воздействия магнитного поля и инфракрасного излучения приводит к ускорению крово- и лимфообращения, уменьшению застоя крови, улучшению венозного оттока, улучшает местный метаболизм в очаге воспаления, благодаря чему обладает обезболивающим, противовоспалительным и миорелаксирующим действием.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте в сопоставлении с пластырем НАНОПЛАСТ форте-плацебо у больных с болевым синдромом в спине.

Материалы и методы

В 10-дневное проспективное сравнительное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование включены 60 больных с острым/обострением хронического первичного болевого синдрома в спине. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, острый эпизод БС или обострение первичного хронического болевого синдрома в нижней части спины с интенсивностью боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) при движении > 50 мм при условии отсутствия аллергических реакций на компоненты препарата. Исследование

включало 3 визита: скрининг, телефонный контакт через 3 дня от начала лечения и финальный визит через 9 дней терапии. Код рандомизации был составлен до начала исследования спонсором. Эффективность терапии оценивалась по изменению уровня интенсивности болевого синдрома в спине по ВАШ в покое и при движении. Критерием эффективности считали изменение значения выраженности БС не менее 50 % от исходного уровня на визите скрининга/рандомизации при сравнении с показателем на заключительном визите (10-й день). Кроме того, оценивали долю пациентов, у которых удалось купировать болевой синдром и снизить интенсивность болевых ощущений после курсового применения пластыря. Потребность в дополнительном приеме НПВП для снижения интенсивности болевых ощущений подсчитывали на протяжении всего периода исследования.

Пластырь наносился 1 раз в сутки на болезненную область спины на 12 ч (с 9 до 21 ч).

Суммарную оценку эффекта лечения проводили на 10-й день по следующим градациям: значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта. Переносимость пластырей НАНОПЛАСТ форте и НАНОПЛАСТ форте-плацебо оценивали по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений, а также по градации переносимости: очень хороший эффект, хороший эффект, удовлетворительный эффект, отсутствие эффекта. Количественные переменные описывали следующими статистическими методами: число валидных случаев, среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение от среднего арифметического значения (δ), 25-й и 75-й процентиля, медиана. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на соответствие распределения нормальному закону с использованием критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для оценки динамики изменения данных, выраженных количественными показателями, использовали методы статистического анализа: непарный t -критерий Стьюдента, непарметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

В исследование в соответствии с кодом рандомизации были включены 60 пациентов с БС, по 30 человек в обеих группах. Сравнительная характеристика больных представлена в табл. 1, из которой следует, что по основным демографическим и клиническим параметрам обе группы были сопоставимы.

В целом в анализируемых группах преобладали женщины (70 %), средний возраст 49 лет, медиана

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа НАНОПЛАСТ форте (n = 30)	Группа плацебо (n = 30)
Пол (мужской/женский, %)	27/73	33/67
Возраст, лет	47 ± 13	50 ± 11
Индекс массы тела, кг/м ²	30 ± 9	29 ± 8
Продолжительность болевого эпизода, дни	4 (2–10)	4 (2–10)
Количество эпизодов боли за 12 мес	3 (2–6)	2 (1–10)
С какого возраста беспокоит боль в спине, лет	34 ± 10	40 ± 10

продолжительности болевого эпизода — 4 дня. Среднее значение индекса массы тела составило 29 кг/м².

Частота достижения 50 % уменьшения БС в покое в группе НАНОПЛАСТ форте оказалась статистически значимо выше, чем в группе плацебо (96,6 и 23,3 % соответственно; $p = 0,001$, критерий χ^2 Пирсона). Частота достижения 50 % уменьшения БС при движении была также статистически значимо выше в группе НАНОПЛАСТ форте, чем в группе плацебо (93,3 и 40 % соответственно; $p = 0,001$, критерий χ^2 Пирсона) (рис. 1, 2).

При общей оценке эффективности лечения по мнению пациента в группе НАНОПЛАСТ форте установлен высокий эффект терапии: 93,4 % больных отмечали очень хороший/хороший эффект и 6,6 % — удовлетворительный, в группе плацебо — 43,3 и 13,3 % соответственно, 16,7 % больных эффекта не отметили ($p = 0,001$) (рис. 3). При общей оценке эффективности лечения врачом в группе НАНОПЛАСТ форте установлен высокий эффект терапии у 100 % больных, в группе плацебо хороший/очень хороший эффект

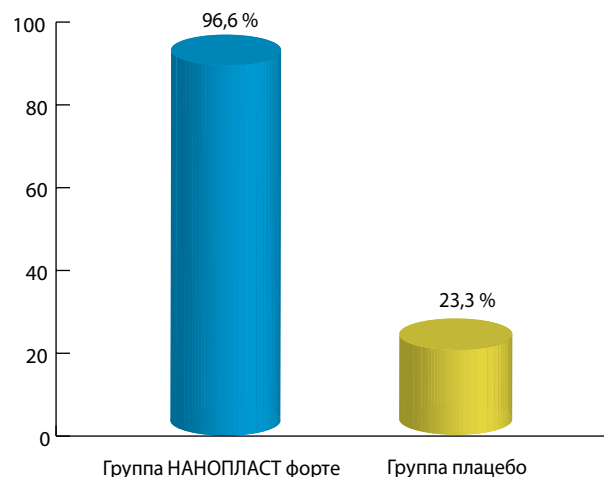


Рис. 1. Сравнение частоты достижения 50 % уменьшения боли в покое

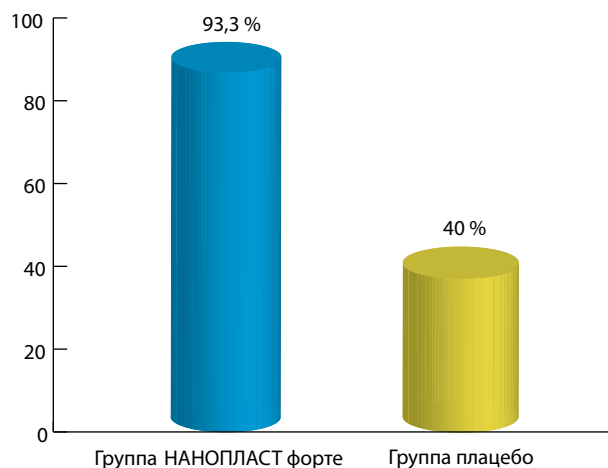


Рис. 2. Сравнение частоты достижения 50 % уменьшения боли при движении

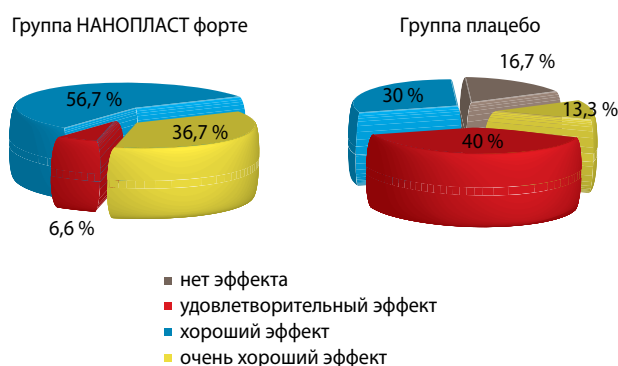


Рис. 3. Сравнительный анализ общей оценки эффективности медицинского изделия пациентом

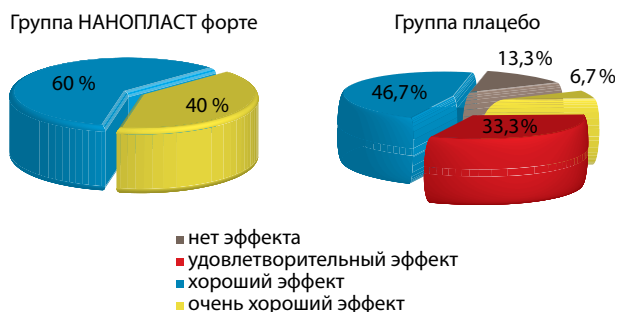


Рис. 4. Сравнительный анализ общей оценки эффективности медицинского изделия врачом

достигнут у 53,4 %, у 33,3 % – удовлетворительный эффект, а у 13,3 % больных эффекта не было (статистически значимые различия в группах согласно критерию χ^2 Пирсона, $p = 0,001$) (рис. 4).

Интенсивность боли при ходьбе к 10-му дню в группе НАНОПЛАСТ форте и в группе плацебо статистически значимо уменьшилась по ВАШ до медиан 20 и 40 баллов соответственно ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Необходимо отметить, что более

Таблица 2. Результаты изменения интенсивности боли в покое и при ходьбе

Параметр	Группа НАНОПЛАСТ форте (n = 30)	Группа плацебо (n = 30)
Оценка боли при движении, исходно, мм	70 ± 11	68 ± 9
Оценка боли при движении, 10-й день, мм	20 ± 9	40 ± 14
Оценка боли в покое, исходно, мм	62 ± 13	52 ± 15
Оценка боли в покое, 10-й день, мм	17 ± 9	35 ± 12

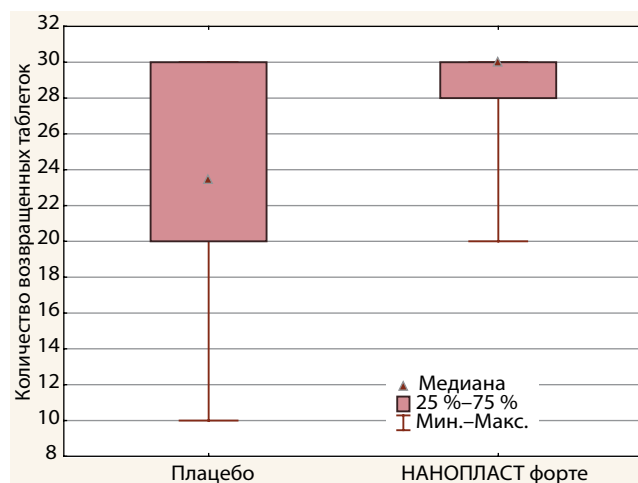


Рис. 5. Медианы количества возвращенных таблеток нестероидных противовоспалительных препаратов

выраженные изменения произошли в группе НАНОПЛАСТ форте ($p < 0,05$, критерий Манна–Уитни). Интенсивность боли в покое также статистически значимо уменьшилась к 10-му дню в группе НАНОПЛАСТ форте и группе плацебо до медиан 17 и 35 баллов по ВАШ соответственно ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона). Статистические результаты изменения интенсивности боли в покое и при ходьбе представлены в табл. 2. Данные показатели свидетельствуют о том, что при проведении локальной терапии болевого синдрома в значительной части случаев удалось достичь ожидаемого анальгетического эффекта.

Медиана количества возвращенных таблеток составила 30 в 1-й группе и 24 – во 2-й ($p < 0,05$, критерий χ^2 Пирсона) (рис. 5). В нашем исследовании потребность в дополнительном приеме НПВП была статистически значимо меньше в группе НАНОПЛАСТ форте по сравнению с группой плацебо (рис. 6).

Хорошая и очень хорошая переносимость лечения как пациентом, так и врачом в группе НАНОПЛАСТ форте

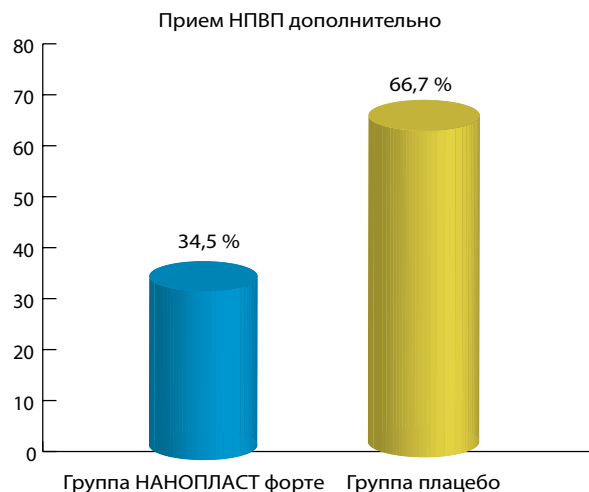


Рис. 6. Потребность в дополнительном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)

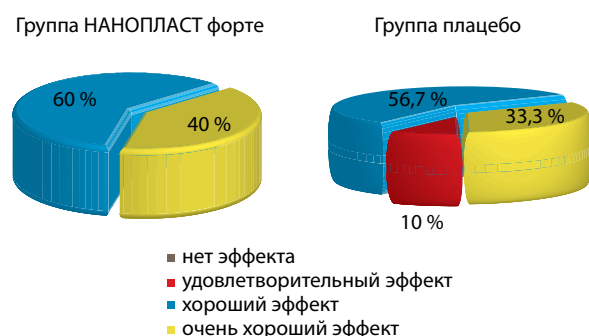


Рис. 7. Оценка переносимости лечебного изделия в группах НАНОПЛАСТ форте и плацебо пациентом

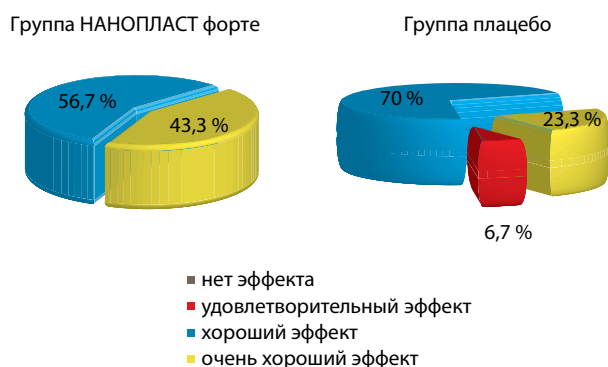


Рис. 8. Оценка переносимости лечебного изделия в группах НАНОПЛАСТ форте и плацебо врачом

установлена у 100 %, в группе плацебо высокая переносимость пациентом отмечалась в 93,3 % случаев, врачом — в 90,0 %, удовлетворительная — у 6,7 % больных по мнению пациента и у 10,0 % больных по мнению врача (рис. 7, 8).

Все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений не отмечено как в группе плацебо, так и в группе активного лечения. Отличительной характеристикой лечебного пластыря

НАНОПЛАСТ форте является отсутствие в его составе лекарственных компонентов, потенциально способных вызвать системные нежелательные явления, как, например, в пластырях, содержащих анестетики или НПВП.

Обсуждение

Проведено исследование эффективности и переносимости лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте. Обследованы 60 пациентов со спондилоартрозом, осложненным болевым синдромом в спине. Показано статистически значимое положительное влияние терапии пластырем НАНОПЛАСТ форте на интенсивность боли по ВАШ в покое и при ходьбе. Полученные данные согласуются с результатами другого исследования, проведенного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», в которое были включены 120 больных остеоартрозом коленного сустава с I–III рентгенологическими стадиями по Kellgren и Lawrence, показавшее при общей оценке эффективности пластыря НАНОПЛАСТ форте в основной группе у 82 % пациентов значительное улучшение [10].

Вопрос тактики лечения в свете эффективности и безопасности применяемых лекарственных средств до сих пор остается актуальным. В связи с тем, что НПВП имеют неблагоприятный гастроинтестинальный, кардио- и нефротоксичный эффекты, снижение потребности в их использовании является важной задачей [6–8]. Выявлено, что на фоне использования пластыря НАНОПЛАСТ форте снижается суточная потребность в НПВП. Аналогичные результаты были также получены в работе Е.С. Цветковой и Л.Н. Денисова. Показано, что отмена и уменьшение дозы НПВП происходили чаще в группе больных, применявших активный НАНОПЛАСТ форте, чем в группе плацебо ($p = 0,007$, точный критерий Фишера) [10]. Полученные результаты демонстрируют возможности комбинированной терапии, когда, влияя на болевой синдром комплексно, повышается эффективность проводимой терапии, уменьшаются сроки выздоровления.

В период лечения нежелательных явлений не отмечено. Хорошая фиксация, отсутствие местных реакций в месте прикрепления пластыря при достаточной эффективности увеличивали приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Установленная высокая анальгетическая активность лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте способствует улучшению функциональной активности пациентов с болевым синдромом в спине. Выявленное статистически значимое снижение числа пациентов, принимавших НПВП, на фоне применения лечебного пластыря НАНОПЛАСТ форте позволяет рекомендовать его как эффективный метод локальной терапии при болях в спине.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дорсопатии — новый взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология 2010;4(1):28–31. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Dorsopathy is a new approach to the problem of diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology* 2010;4(1):28–31. (In Russ.)].
2. Шостак Н.А. Алгология как междисциплинарная проблема современной медицины. Клиницист 2008;(1):4–9. [Shostak N.A. Algologia as an interdisciplinary problem in modern medicine. *Klinitsist* = *Clinician* 2008;(1):4–9. (In Russ.)].
3. Nijs J., Apeldoorn A., Hallegraeff H. et al. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain Physician* 2015;18(3):333–46. PMID: 26000680.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в нижней части спины: дифференциальная диагностика и лечение. Лечебное дело 2015;(2):77–82. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Pain in lower back: differential diagnosis and treatment. *Lechebnoe delo* = *Medicine* 2015;(2):77–82. (In Russ.)].
5. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Кондрашов А.А. Проблема кардиобезопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Терапевтический архив 2016;88(5):113–7. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Kondrashov A.A. The problem of cardiometabolic non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2016;88(5):113–7. (In Russ.)].
6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines “Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology* 2015;9(1):4–23. (In Russ.)].
7. Lanza F.L. A review of gastric ulcer and gastroduodenal injury in normal volunteers receiving aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;163:24–31. PMID: 2683026.
8. Ананьева Л.П., Панасюк Е.Ю., Денисов Л.Н., Кузин А.В. Боли в нижней части спины в практике ревматолога, локальная терапия Версатисом. Справочник поликлинического врача 2007;(9):43–6. [Anan'eva L.P., Panasyuk E.Yu., Denisov L.N., Kuzin A.V. Pain in the lower back in a rheumatologist's practice, local therapy by Versatis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* = *Handbook of Outpatient Physician* 2007;(9):43–6. (In Russ.)].
9. Evans J.M., MacDonald T.M. Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? *Drugs Aging* 1996;9(2):101–8. PMID: 8820796.
10. Цветкова Е.А., Денисов Л.Н. Новое направление локального лечения остеоартроза коленных суставов. Клиницист 2014;(2):51–4. [Tsvetkova E.A., Denisov L.N. New direction for local treatment of osteoarthritis of the knee. *Klinitsist* = *Clinician* 2014;(2):51–4. (In Russ.)].