

СРОССИЙСКИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВРАЧ

МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Главный редактор:

профессор д. м. н. О. Ю. Кузнецова (Санкт-Петербург, Россия)

Заместитель главного редактора:

профессор д. м. н. Н. Н. Гурин (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия:

профессор д. м. н. В. П. Алферов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. К. В. Логунов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. П. Медведев (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. В. Н. Петров (Санкт-Петербург, Россия)

д. м. н. С. Л. Плавинский (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Ф. П. Романюк (Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. Е. В. Фролова (Санкт-Петербург, Россия)

доцент д. м. н. Е. Ф. Онищенко (Санкт-Петербург, Россия)

доцент к. м. н. А. Л. Шишков (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет:

академик РАН профессор д. м. н. И. Н. Денисов (Москва, Россия) — председатель
академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор д. м. н. В. И. Мазуров
(Санкт-Петербург, Россия)

профессор д. м. н. А. А. Абдуллаев (Махачкала, Россия)

профессор д. м. н. Б. В. Агафонов (Москва, Россия)

профессор д. м. н. Б. Г. Головской (Пермь, Россия)

профессор д. м. н. Б. Л. Мовшович (Самара, Россия)

профессор доктор философии Д. Джогерст (Айова-Сити, США)

академик РАН профессор д. м. н. Ю. Д. Игнатов (Санкт-Петербург, Россия)

профессор доктор философии П. Мак-Крори (Лондон, Великобритания)

профессор д. м. н. О. М. Лесняк (Санкт-Петербург, Россия)

доктор философии П. Тун (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Л. Соусгейт (Лондон, Великобритания)

профессор доктор философии Э. Свонсон (Айова-Сити, США)

Ответственный секретарь:

к. м. н. И. Е. Моисеева (Санкт-Петербург, Россия)

**Журнал включен в список изданий, рекомендованных ВАК для публикаций
материалов кандидатских и докторских диссертаций (редакция 22.10.2010 г.)
по 18 специальностям (см. сайт www.szgmu.ru)**

**Информация о журнале размещается в Реферативном журнале
и базах данных ВИНТИ РАН, на сайте elibrary.ru**

Адрес редакции:

194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,
кафедра семейной медицины

Телефон: (812) 598-93-20, 598-52-22, эл. адрес: fammedmapo@yandex.ru

Подписной индекс по каталогу «Роспечать» 29950

Том 19

2—2015

ВЫПУСКАЕТСЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНО



**Журнал является
официальным печатным изданием
Российской ассоциации
врачей общей практики**

С обложки журнала на вас смотрит одна из удивительных российских женщин, прекрасный облик которой запечатлела кисть Карла Брюллова. Немецкая принцесса Фридерика-Шарлотта-Мария Вюртембергская была выбрана в невесты младшему брату Императора Александра I Великому князю Михаилу. Она приняла православие и была наречена Еленой Павловной. Юная принцесса была не только красива, но умна и образованна. Она была олицетворением идеала прекрасной жены, матери и хозяйки аристократического дома. Ею были открыты в Петербурге Повивальный институт, училище Святой Елены, Консерватория, Крестовоздвиженская община сестер милосердия, Елизаветинская детская больница. Елена Павловна была учредительницей и Клинического института (далее Институт для усовершенствования врачей, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ныне Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова). К сожалению, Елена Павловна не дождала до открытия Института. Дело ее рук продолжила дочь Екатерина Михайловна, по инициативе которой Институту было присвоено имя матери.

На портрете Елена Павловна изображена с дочерью Марией. Нам хотелось, чтобы этот семейный портрет не только стал олицетворением журнала, но и напомнил уважаемому читателю небольшой, но прекрасный эпизод из отечественной истории.

The cover depicts a beautiful portrait by Karl Brullov of a well-known woman in Russian history. German Princess Frederik-Sharlotte-Marie Wuertemberg, wife of Prince Mikhail, the younger brother of Russian emperor Alexander I, became Elena Pavlovna when she accepted Orthodoxy. Being young, pretty and highly educated, she became the symbol of the ideal wife, mother and salon hostess. She was the founder of Obstetrics House, St. Helen Courses, Conservatoire Hall, and the St. Cross Nursing Society and the Elisabeth Hospital for Children. She was also the founder of the Clinical Institute (later called the Institute for Postgraduate Education of Doctors) now known as the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Unfortunately, Elena Pavlovna died long before the Institute was opened to the public but her daughter, Ekaterina Mikhaylovna, brought her mother's initiatives to life and insisted on naming the Institute after her mother.

This portrait shows Elena Pavlovna with her young daughter Maria. We believe that this beautiful picture captures the essence of our journal and should also remind our readers of a wonderful episode from our national history.

Клинические рекомендации

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ
И ПРОФИЛАКТИКЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ
В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Д. В. Кандыба 4

Лекция

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В ГРУДИ
В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ.
ЧАСТЬ 2. ИБС: ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ
ОБСЛЕДОВАНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ
ДИАГНОСТИКА

*О. Ю. Кузнецова, И. Е. Моисеева,
Т. А. Дубикайтис* 18

Оригинальные научные исследования

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ
ПРИ АНОМАЛИИ АРНОЛЬДА—КИАРИ
В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

*Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер,
М. М. Петрова* 29

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
ФЕРМЕНТИРОВАННЫХ КИСЛОМОЛОЧНЫХ
ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

*О. Ю. Носкова, М. С. Григорович,
М. Д. Ардатская* 32

Случай из практики

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ
НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ В ПРАКТИКЕ
СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Г. В. Киселева, Ф. Ислам 37

Clinical guidelines

CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSTIC,
TREATMENT AND PROPHYLACTIC
OF HEADACHE IN GENERAL PRACTICE

D. V. Kandyba 4

Lecture

CHEST PAIN MANAGEMENT IN GENERAL
PRACTICE. PART 2. ISCHEMIC HEART DISEASE:
INSTRUMENTAL EXAMINATION
AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

*O. Yu. Kuznetsova, I. E. Moiseeva,
T. A. Dubikaitis* 18

Original data

HEADACHE CHARACTERISTICS AT ARNOLD—
CHIARI MALFORMATION IN DIFFERENT AGES

*E. A. Kantimirova, N. A. Shnayder,
M. M. Petrova* 29

PROSPECTS OF USING OF NEW FERMENTED
SOUR MILK FOOD PRODUCTS IN HEALTHY
INFANTS

*O. Y. Noskova, M. S. Grigorovich,
M. D. Ardatskaya* 32

Clinical case

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COMBINED
COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY
IN NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENT
IN GENERAL PRACTICE

G. V. Kiseleva, F. Islam 37

УДК 614.25:616.857-07-08

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГОЛОВНОЙ БОЛИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Д. В. Кандыба

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL GUIDELINES ON DIAGNOSTIC, TREATMENT AND PROPHYLACTIC OF HEADACHE IN GENERAL PRACTICE

D. V. Kandyba

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Д. В. Кандыба, 2015 г.

В клинических рекомендациях представлены классификация и эпидемиология головной боли, даны характеристики различных видов головной боли и описаны принципы ведения пациентов с головной болью в условиях общей врачебной практики.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, общая врачебная практика.

The guidelines present the classification and epidemiology of headache, characteristics of different types of headache and principles of clinical management of patients with headache in general practice.

Keywords: headache, migraine, tension headache, cluster headache, general practice.

1. Определение и общая характеристика. Головная боль является одной из самых частых жалоб пациентов в амбулаторной практике семейного врача и невролога. Головной болью (ГБ) является любая боль и/или чувство дискомфорта, локализованные в области головы, а именно сверху от бровей и до нижней затылочной области. Лицевой болью являются болевые ощущения в области лица, а именно книзу от бровей и до края нижней челюсти. Чаще всего источником болевых ощущений в области головы могут быть следующие структуры: крупные сосуды основания мозга, базальные отделы твердой и мягкой мозговых оболочек, венозные синусы и черепные нервы, содержащие сенсорные волокна (тройничный, языкоглоточный, блуждающий), а также экстракраниальные структуры (мышцы, кожа, слизистые оболочки, вегетативные ганглии, первый и второй шейные спинномозговые корешки). Вещество (паренхима) головного мозга, эпендима и сосудистые сплетения желудочков мозга, кости черепа с их диплоическими венами лишены ноцицепции и не могут служить источником болевых ощущений.

2. Классификация. Международное общество по изучению ГБ — International Headache Society (IHS) в 1988 г. предложило международную классификацию ГБ (цефалгий), краниальных невралгий и лицевых болей (прозопалгий) в которой все ГБ разделяются на первичные и вторичные. В 2004 г. вышло второе дополненное издание

международной классификации ГБ, которая выделяет более 160 разновидностей цефалгий.

Первичные ГБ наблюдаются значительно чаще и являются следствием идиопатических расстройств вазомоторной и нервной регуляции при отсутствии анатомических изменений краниальных структур. Это самостоятельные нозологические формы, в которых головная боль — это первичная и основная жалоба. Вторичные или симптоматические ГБ, причиной которых являются какие-либо специфические заболевания, возникают вследствие поражения краниальных структур (черепно-мозговая травма, сосудистая патология мозга, опухоли и инфекции головного мозга). Диагноз вторичной ГБ устанавливается в том случае, если ГБ впервые появляется в тесной связи с другим заболеванием и облегчается при лечении или спонтанной ремиссии этого заболевания.

Краткая классификация головной боли.

I. Первичные ГБ:

1. Мигрень;
2. ГБ напряжения;
3. Пучковая (кластерная) ГБ и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии;
4. Другие первичные ГБ.

II. Вторичные ГБ:

1. Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи;
2. Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями;

Clinical guidelines

3. Головные боли, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника;

4. Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой;

5. Головные боли, связанные с инфекциями;

6. Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза;

7. Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, но-

совой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица;

8. Головные боли, связанные с психическими заболеваниями.

III. Краниальные невралгии, центральные и первичные лицевые боли и другие головные боли:

1. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли;

2. Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

Международная классификация головной боли (2-е издание, 2004, сокр.)

Код МКБ-10	Код МКБ-10NA ВОЗ	Диагноз
1.	[G43]	Мигрень
1.1.	[G43.0]	Мигрень без ауры
1.2.	[G43.1]	Мигрень с аурой
1.3.	[G43.82]	Периодические синдромы детского возраста — предшественники мигрени
1.4.	[G43.81]	Ретинальная мигрень
1.5.	[G43.3]	Осложнения мигрени
1.6.	[G43.83]	Возможная мигрень
2.	[G44.2]	Головная боль напряжения
2.1.	[G44.2]	Нечастая эпизодическая головная боль напряжения
2.2.	[G44.2]	Частая эпизодическая головная боль напряжения
2.3.	[G44.2]	Хроническая головная боль напряжения
2.4.	[G44.28]	Возможная головная боль напряжения
3.	[G44.0]	Пучковая (кластерная) головная боль и другие тригеминальные вегетативные (автономные) цефалгии
3.1.	[G44.0]	Пучковая головная боль
3.2.	[G44.03]	Пароксизмальная гемикрания
3.3.	[G44.08]	Кратковременные односторонние невралгические головные боли с инъекцией конъюнктивы и слезотечением [Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)]
3.4.	[G44.08]	Возможные тригеминальные вегетативные цефалгии
4.	[G44.80]	Другие первичные головные боли
4.1.	[G44.800]	Первичная колющая (stabbing) головная боль
4.2.	[G44.803]	Первичная кашлевая головная боль
4.3.	[G44.804]	Первичная головная боль при физическом напряжении
4.4.	[G44.805]	Первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью
4.5.	[G44.08]	Гипническая головная боль (hypnic headache)
4.6.	[G44.08]	Первичная громоподобная головная боль (thunderclap headache)
4.7.	[G44.08]	Гемикрания континуа (hemicrania continua)
4.8.	[G44.2]	Новая ежедневная (изначально) персистирующая головная боль (New daily-persistent headache (NDPH))
5.	[G44.88]	Головные боли, связанные с травмой головы и/или шеи
5.1.	[G44.880]	Острая посттравматическая головная боль
5.2.	[G44.3]	Хроническая посттравматическая головная боль
5.3.	[G44.841]	Острая головная боль, связанная с хлыстовой травмой
5.4.	[G44.841]	Хроническая головная боль, связанная с хлыстовой травмой
5.5.	[G44.88]	Головная боль, связанная с травматической внутричерепной гематомой
5.6.	[G44.88]	Головные боли, связанные с другими травмами головы и/или шеи
5.7.	[G44.88]	Головная боль после краниотомии
6.	[G44.81]	Головные боли, связанные с поражениями сосудов головного мозга и шеи
6.1.	[G44.810]	Головная боль, связанная с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой
6.2.	[G44.810]	Головная боль, связанная с нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием

Клинические рекомендации

6.3.	[G44.811]	Головная боль, связанная с неразорвавшейся сосудистой мальформацией
6.4.	[G44.812]	Головные боли, связанные с артериитами
6.5.	[G44.810]	Боли, связанные с каротидными или вертебральными артериями
6.6.	[G44.810]	Головная боль, связанная с тромбозом церебральных вен
6.7.	[G44.81]	Головные боли, связанные с другими внутричерепными сосудистыми процессами
7.	[G44.82]	Головные боли, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями
7.1.	[G44.820]	Головная боль, связанная с высоким давлением ликвора
7.2.	[G44.820]	Головная боль, связанная с низким давлением ликвора
7.3.	[G44.82]	Головные боли, связанные с неинфекционными воспалительными заболеваниями
7.4.	[G44.822]	Головные боли, связанные с внутричерепной опухолью
7.5.	[G44.824]	Головная боль, связанная с инъекцией в оболочечное пространство
7.6.	[G44.82]	Головная боль, связанная с эпилептическим припадком
7.7.	[G44.82]	Головная боль, связанная с мальформацией Кьяри I типа
7.8.	[G44.82]	Синдром транзиторной головной боли с неврологическими проявлениями и лимфоцитозом ликвора [Syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL)]
7.9.	[G44.82]	Головные боли, связанные с другими несосудистыми внутричерепными поражениями
8.	[G44.4 или G44.83]	Головные боли, связанные с различными веществами или их отменой
8.1.	[G44.40]	Головная боль, связанная с острым или длительным воздействием веществ
8.2.	[G44.41 или G44.83]	Головная боль при избыточном применении лекарственных препаратов (абузусная головная боль)
8.3.	[G44.4]	Головная боль как побочный эффект длительного приема лекарственных препаратов
8.4.	[G44.83]	Головная боль, связанная с отменой препаратов
9.		Головные боли, связанные с инфекциями
9.1.	[G44.821]	Головная боль, связанная с внутричерепной инфекцией
9.2.	[G44.881]	Головные боли, связанные с системными инфекциями
9.3.	[G44.821]	Головная боль, связанная со СПИДом/ВИЧ-инфекцией
9.4.	[G44.821 или G44.881]	Хроническая постинфекционная головная боль
10.	[G44.882]	Головные боли, связанные с нарушением гомеостаза
10.1.	[G44.882]	Головная боль, связанная с гипоксией и/или гиперкапнией
10.2.	[G44.882]	Головная боль при гемодиализе
10.3.	[G44.813]	Головная боль, связанная с артериальной гипертензией
10.4.	[G44.882]	Головная боль, связанная с гипотиреозом
10.5.	[G44.882]	Головная боль, связанная с голодом
10.6.	[G44.882]	Головная боль при заболеваниях сердца (ишемии миокарда)
10.7.	[G44.882]	Головные боли, связанные с другими нарушениями гомеостаза
11.	[G44.84]	Головные и лицевые боли, связанные с патологией черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица
11.1.	[G44.840]	Головная боль, связанная с патологией костей черепа
11.2.	[G44.841]	Головная боль, связанная с патологией в области шеи
11.3.	[G44.843]	Головная боль, связанная с патологией глаз
11.4.	[G44.844]	Головная боль, связанная с патологией ушей
11.5.	[G44.845]	Головная боль, связанная с патологией носовых пазух
11.6.	[G44.846]	Головная боль, связанная с патологией зубов, челюстей и связанных с ними структур
11.7.	[G44.846]	Головная или лицевая боль, связанная с патологией височно-нижнечелюстного сустава
11.8.	[G44.84]	Головная боль, связанная с другими патологическими процессами в области черепа, шеи, глаз, ушей, носа, пазух, зубов, ротовой полости или других структурах черепа и шеи
12.	[R51]	Головные боли, связанные с психическими заболеваниями
12.1.	[R51]	Головная боль, связанная с соматизированными расстройствами
12.2.	[R51]	Головная боль, связанная с психотическими нарушениями
13.	[G44.847, G44.848 или G44.85]	Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли

Clinical guidelines

13.1.	[G44.847]	Тригеминальная невралгия
13.2.	[G44.847]	Глоссофарингеальная невралгия
13.3.	[G44.847]	Невралгия промежуточного нерва
13.4.	[G44.847]	Невралгия верхнего нерва гортани
13.5.	[G44.847]	Назоцилиарная невралгия
13.6.	[G44.847]	Супраорбитальная невралгия
13.7.	[G44.847]	Невралгии других ветвей тройничного нерва
13.8.	[G44.847]	Невралгия затылочного нерва (окципитальная невралгия)
13.9.	[G44.851]	Шейно-язычный синдром
13.10.	[G44.801]	Головная боль, связанная с внешним сдавлением
13.11.	[G44.802]	Головная боль, связанная с холодowymi стимулами
13.12.	[G44.848]	Постоянная боль, вызванная компрессией, раздражением или растяжением краниальных нервов или верхних шейных корешков структурными повреждениями
13.13.	[G44.848]	Неврит зрительного нерва
13.14.	[G44.848]	Диабетическая невропатия зрительного нерва
13.15.	[G44.881 или G44.847]	Головная или лицевая боль, связанная с острой инфекцией опоясывающего лишая (herpes zoster)
13.16.	[G44.850]	Синдром Толоса—Ханта
13.17.	[G43.80]	Офтальмоплегическая «мигрень»
13.18.	[G44.810 или G44.847]	Центральные лицевые боли
13.19.	[G44.847]	Другие краниальные невралгии или другие центральные лицевые боли
14.	[R51]	Другие головные боли, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли
14.1.	[R51]	Головные боли, полностью не подпадающие под диагностические критерии
14.2.	[R51]	Неустановленные (неклассифицируемые) головные боли

3. Эпидемиология. Первичные ГБ в амбулаторной практике составляют 95–98%, в то время как вторичные ГБ отмечаются значительно реже, а именно в 2–5% случаев.

Распространенность ГБ напряжения в течение жизни (life prevalence) в общей популяции по данным различных исследований варьирует от 30 до 78%, а среди других форм ГБ ей принадлежит ведущее место (до 85%), при этом у женщин она встречается в 3 раза чаще. По данным британских эпидемиологических исследований, эпизодическая ГБ напряжения отмечается практически у 80% жителей Великобритании. При этом большинство людей относятся к этому как к варианту нормы, используют простые анальгетики и не обращаются к врачу.

По данным эпидемиологических исследований, проведенным в Дании, частота встречаемости ГБ напряжения в течение жизни составляет 78%. При этом наиболее распространенной оказалась эпизодическая нечастая ГБ напряжения (1 день в месяц или реже), не нуждавшаяся в назначении медикаментов. У 24–37% популяции отмечалась ГБ напряжения несколько раз в месяц, у 10% — каждую неделю, а 2–3% в популяции имели хроническую ГБ напряжения, обычно длящуюся большую часть времени жизни.

Распространенность мигрени по различным эпидемиологическим исследованиям колеблется у женщин от 11% до 25% (чаще 17–18,2%), у мужчин — от 4% до 10% (чаще 6–6,5%). С учетом диа-

гностических критериев IHS распространенность мигрени в США составляет 17,6% среди женщин и 6% среди мужчин. Среди жителей США, страдающих мигренью, 25% испытывают ≥ 1 атаки в неделю, 37% — от 1 до 3 атак в месяц, остальные 38% — более 1 сильной атаки в месяц. Во время мигренозной атаки снижение трудоспособности и социальной активности отмечают 90% пациентов, у 53% — полностью нарушается трудоспособность и они вынуждены находиться в постели в течение всего приступа. Мигрень встречается у 15% взрослого населения Великобритании, женщин больше, чем мужчин в соотношении 3 : 1.

Мигрень без ауры встречается почти в 80% всех случаев мигренозных приступов, мигрень с аурой — в 15–18% всех мигренозных атак. Пик заболеваемости у мальчиков приходится на возраст 5 лет для мигрени с аурой и на 10–11 лет для мигрени без ауры. У девочек эти показатели равны соответственно 12–13 и 14–17 годам.

Частота кластерной (пучковой) ГБ в популяции невысока и составляет 0,5–1%. Распространенность кластерной ГБ в Великобритании составляет 0,05%, абзусной ГБ — 2%.

От 4 до 6% населения развитых стран жалуются на хронические ГБ, а в специализированных центрах по лечению цефалгий доля таких больных варьирует от 35 до 85%.

4. Обследование пациента с головной болью. При сборе анамнеза у пациента с ГБ необходимо уточнить следующие моменты:

- 1) отягощенность семейного анамнеза по ГБ;
- 2) возраст начала ГБ, частота и длительность приступов;
- 3) характеристики ГБ: локализация, постоянная или пароксизмальная, время начала ГБ в течение дня, скорость нарастания, характер боли, провоцирующие факторы, длительность приступа, сопутствующие проявления;

4) интенсивность ГБ и функциональные ограничения;

5) лечебные и профилактические меры, выполняемые пациентом с ГБ: частота применения, доза и эффективность лекарственных противоболевых средств;

6) наличие других симптомов (вне приступа ГБ): нарушение памяти, неврологические симптомы, нейропсихологические расстройства, эпилептические припадки, синкопальные эпизоды, общие симптомы (утомляемость, снижение массы тела, симптомы сердечно-сосудистых заболеваний);

7) оценка личности пациента (характер, профессия, курение, употребление алкоголя и наркотиков, применяемые лекарственные препараты).

Основные вопросы, адресуемые пациенту с ГБ:

1. Сколько разновидностей ГБ Вы испытываете? (следует подробно расспросить о каждой из них).

2. Время возникновения и продолжительность ГБ:

2.1. Почему Вы обратились к врачу именно сейчас?

2.2. Как давно начались у Вас ГБ?

2.3. Как часто они возникают?

2.4. Какой бывает боль: эпизодической или хронической (постоянная или почти постоянная)?

2.5. Как долго она длится?

3. Характер ГБ:

3.1. Интенсивность.

3.2. Характер (качество) боли.

3.3. Локализация и распространение.

3.4. Предвестники (продром).

3.5. Сопутствующие симптомы.

3.6. Состояние после приступа ГБ (постдром).

4. Причины ГБ:

4.1. Предрасполагающие факторы.

4.2. Факторы, усугубляющие и облегчающие ГБ.

4.3. История похожих ГБ в семье.

5. Влияние ГБ на пациента и принимаемые меры:

5.1. Поведение пациента во время приступа ГБ.

5.2. Степень нарушения повседневной активности и работоспособности во время приступа.

5.3. Что Вы принимаете от ГБ и насколько это эффективно?

6. Состояние между приступами:

6.1. Сохраняются ли какие-либо симптомы или самочувствие нормальное?

6.2. Другие сопутствующие (коморбидные) нарушения.

6.3. Эмоциональное состояние.

У пациентов с первичной ГБ проводится только общесоматическое физикальное и клиническое неврологическое обследование. Диагноз первичных форм ГБ базируется исключительно на данных жалоб, анамнеза и клинического осмотра.

Общесоматическое физикальное обследование пациента с ГБ: осмотр и пальпация головы с целью определения признаков травмы, мышечно-сухожильных уплотнений, исследование объема движений в шейном отделе позвоночника, определение болезненных триггерных зон в мышцах шейно-воротниковой зоны, определение пульсации и болезненных уплотнений в области поверхностной височной и сонных артерий, аускультация сонных артерий, исследование полости рта, языка, нёба, височно-нижнечелюстных суставов, глаз, ушей, шейных лимфоузлов, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, измерение температуры тела.

Клиническое неврологическое обследование включает оценку уровня сознания, менингеальных симптомов, признаков повышения внутричерепного давления и нарушения венозного оттока из полости черепа, дисфункций вегетативной нервной системы, нейропсихологического статуса, высших корковых функций, черепных нервов, очаговой неврологической симптоматики (обследование пирамидной, экстрапирамидной, мозжечковой, чувствительной и сегментарной систем, а также функции периферической нервной системы).

Российским обществом по изучению ГБ (<http://headache-society.ru>) разработаны и рекомендуются к использованию в клинической практике «дневник головной боли» и «дневник сопутствующих симптомов», в которых пациент ежедневно отмечает различные характеристики ГБ, сопутствующих симптомов и общего самочувствия.

Для объективизации ГБ в амбулаторных условиях служат различные визуальные аналоговые шкалы (оценка выраженности боли по 10- или 100-балльной шкале-линейке) и специальные опросники (комплексный болевой опросник, опросник Освестри, Мак-Гилловский опросник, опросник QVM — оценка качества жизни при мигрени), позволяющие оценить интенсивность боли и степень функциональных ограничений, вызванных болевым синдромом.

Большое количество шкал и опросников (HART Index — ответ на лечение ГБ, Migraine-ACT — оценка терапии приступов мигрени, Leeds Dependence Questionnaire — Лидский опросник зависимости от анальгетиков, Индекс HIT-6 — влияние ГБ на повседневную активность, Индекс HALT — оценка времени, потерянного из-за ГБ) несомненно помогают пациенту и врачу оценить

индивидуальные особенности клинических проявлений и степень влияния ГБ на различные показатели качества жизни, что в конечном итоге обеспечивает приверженность к терапии и ее эффективность.

У пациентов с вторичной ГБ после консультации специалиста (невролог), по показаниям проводятся дополнительные обследования: эхоэнцефалоскопия, электроэнцефалография, ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование сосудов шеи и головного мозга, рентгенография (череп, шейного отдела позвоночника), нейровизуализация (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), магнитно-резонансная или рентгенконтрастная ангиография. У пациента может быть одновременно несколько типов ГБ, что определяется несколькими диагнозами, выставляемыми в порядке их значимости для пациента.

5. Тактика ведения. Первичные ГБ успешно лечатся врачом общей практики. При наличии у пациента нескольких типов ГБ для уточнения их природы предлагается вести дневник цефалгий. Дневник ГБ дисциплинирует пациента и помогает ему отличать один тип ГБ от другого. Врачу такой дневник полезен для постановки диагноза и объективной оценки количества обезболивающих препаратов, используемых пациентом с ГБ.

Основные этапы диагностики и лечения ГБ можно представить следующим образом:

- 1) тщательный активный сбор анамнеза и жалоб с выделением ведущих симптомов;
- 2) определение спектра сопутствующих симптомов;
- 3) группировка симптомов в синдромы с определением этиопатогенетических факторов;
- 4) постановка предварительного или синдромального диагноза (при первичных ГБ возможно определение нозологии);
- 5) проведение инструментальных и дополнительных методов обследования с проведением дифференциального диагноза (особенно при вторичных ГБ);
- 6) определение нозологического диагноза;
- 7) формирование индивидуальной комплексной схемы лечения;
- 8) динамическое наблюдение и определение профилактической тактики.

Лечение у невролога показано в следующих случаях: неэффективность лечения первичной ГБ, необходимость подбора профилактического лечения ГБ, вторичные ГБ. В рекомендациях Европейской федерации ГБ приводятся следующие основания для консультации врача-невролога:

- 1) диагноз неясен даже после полного обследования;
- 2) диагноз кластерной ГБ (в большинстве случаев лучше, если таких пациентов ведут специалисты по ГБ);

3) подозрение на вторичную ГБ, как проявление серьезного заболевания или необходимость в проведении дополнительных исследований для исключения серьезной патологии;

4) любой случай вновь возникшей или нехарактерной для данного пациента ГБ;

5) настораживающие симптомы в анамнезе или выявленные при объективном осмотре: впервые возникшая громоподобная ГБ (интенсивная ГБ с острым или «взрывоподобным» началом); впервые возникшая ГБ у пациента старше 50 лет; впервые возникшая ГБ у ребенка до 10 лет; впервые возникшая ГБ у пациента с онкологическим заболеванием, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитом в анамнезе;

6) атипичная мигренозная аура, в особенности: длительность ауры больше часа; аура, проявляющаяся двигательной слабостью; аура без ГБ у пациента без мигрени с аурой в анамнезе; аура, впервые возникшая на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов;

7) прогрессирующее ухудшение ГБ на протяжении нескольких недель и дольше;

8) ГБ, связанная с изменением позы, которое приводит к снижению или повышению давления ликвора;

9) ГБ в сочетании с лихорадкой неясного генеза;

10) ГБ в сочетании с неврологической симптоматикой неясного генеза;

11) резистентность к проводимому лечению;

12) коморбидные нарушения, требующие консультации специалиста;

13) наличие факторов риска ишемической болезни сердца может быть показанием для консультации кардиолога перед назначением триптанов.

При выявлении индикаторов серьезного заболевания у пациента с острой ГБ, необходима немедленная консультация невролога и госпитализация пациента в стационар для проведения тщательного и неотложного обследования пациента, а также своевременного дифференцированного лечения.

Признаки серьезного заболевания (сигналы опасности) при ГБ:

1) внезапное появление сильной «громоподобной» ГБ;

2) внезапно изменились характер и частота приступов хронической ГБ или они стали значительно интенсивнее (по оценке больного — это самая интенсивная ГБ, которую он когда-либо испытывал);

3) появление постоянной и прогрессивно усиливающейся ГБ у пациента старше 50 лет;

4) постоянная ГБ с тошнотой, усиливающаяся ночью и утром, или меняющаяся при изменении положения головы, усиливающаяся при нагрузках, связанных с повышением внутричерепного давления (физическое напряжение, кашель, чихание);

Клинические рекомендации

5) ГБ сочетается с внезапным развитием любой очаговой неврологической симптоматики или угнетением сознания;

6) острая ГБ сочетается с менингеальным синдромом и лихорадкой;

7) интенсивная ГБ развивается через несколько часов, суток или недель после травмы головы;

8) ГБ с атипичной аурой (продолжительностью более 1 ч или с симптомами слабости в конечностях);

9) аура, впервые возникшая на фоне приема гормональных контрацептивов;

10) впервые возникшая ГБ у пациента с раковым процессом, ВИЧ-инфекцией или иммунодефицитным состоянием в анамнезе;

11) впервые возникшая ГБ у ребенка.

6. **Мигрень** представляет собой заболевание, обусловленное наследственно детерминированной дисфункцией вазомоторной регуляции, проявляющееся преимущественно в виде периодически повторяющихся приступов пульсирующей ГБ, нередко в одной половине головы, с началом заболевания чаще в юношеском возрасте. По распространенности мигрень занимает второе место после ГБ напряжения. Начало заболевания чаще отмечается в юношеском возрасте. Приступы мигренозной ГБ обычно впервые проявляется в возрасте от 10 до 20 лет. В возрасте 35–45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55–60 лет у большинства больных мигрень прекращается. У 60–70% больных мигрень имеет наследственный характер. Если приступы мигрени были у матери, то риск заболевания составляет 72%, если у отца — 30%.

6.1. *Диагностические критерии мигрени без ауры (МКГБ-2, 2004)*

А — Не менее 5 приступов, которые отвечают критериям В, С, D.

В — Приступы ГБ продолжаются от 4 до 72 ч (у детей до 15 лет — 2–48 ч) — в отсутствие лечения или при его неэффективности.

С — ГБ присущи не менее двух из следующих признаков: односторонняя локализация, чередование сторон; пульсирующий характер; средняя или значительная степень выраженности (затрудняет или делает невозможной повседневную активность); усиление при подъеме по лестнице, физической нагрузке.

D — ГБ сопровождается как минимум одним из следующих симптомов: тошнота, рвота, светобоязнь (фотофобия), шумобоязнь (фонофобия).

6.2. *Диагностические критерии мигрени с аурой (МКГБ-2, 2004)*

А. По меньшей мере 2 приступа, отвечающие критериям В–D.

В. Аура включает по меньшей мере один из следующих симптомов и не включает двигательную слабость:

1) полностью обратимые зрительные симптомы, в том числе позитивные (мерцающие пятна или полосы) и/или негативные (нарушение зрения);

2) полностью обратимые чувствительные симптомы, в том числе позитивные (ощущение покалывания) и/или негативные (онемение);

3) полностью обратимые нарушения речи.

С. По меньшей мере два из нижеперечисленных:

1) гомонимные зрительные нарушения и/или односторонние чувствительные симптомы;

2) как минимум один симптом ауры постепенно развивается на протяжении ≥ 5 мин и/или различные симптомы ауры возникают последовательно на протяжении ≥ 5 мин;

3) каждый симптом имеет продолжительность ≥ 5 мин, но ≤ 60 мин.

D. Головная боль, соответствующая критериям В–D для мигрени без ауры, начинается во время ауры или в течение 60 мин после ее начала.

E. Не связана с другими причинами (нарушениями).

Для оценки функциональных ограничений, вызванных мигренью, используется опросник (шкала) MIDAS (migraine disability assessment scale).

Вопрос	Количество дней
1. Сколько дней за последние 3 мес. Вы отсутствовали на работе или в школе из-за головной боли?	
2. В течение скольких дней за последние 3 мес. эффективность Вашей работы или учебы была снижена из-за головной боли в 2 раза и более?	
3. Сколько дней за последние 3 мес. Вы не могли из-за головной боли выполнять свои домашние обязанности?	
4. Сколько дней за последние 3 мес. эффективность выполнения Вами домашних обязанностей была снижена в 2 раза или более (включая дни, отраженные в вопросе 3)?	
5. Сколько дней за последние 3 мес. Вы не могли из-за головной боли полноценно осуществлять семейную, социальную активность и проводить досуг?	
Оценка функциональных ограничений	Общее количество дней
I. Функциональное ограничение отсутствует или незначительное	0–5
II. Умеренное функциональное ограничение	6–10
III. Выраженное функциональное ограничение	11–20
IV. Резко выраженное функциональное ограничение	>21

Схема. Опросник (шкала) MIDAS (migraine disability assessment scale).

6.3. *Клинические фазы приступа мигрени (у части больных отмечаются только некоторые из этих фаз):*

1) продромальная фаза (1–3 ч): раздражительность, беспокойство, сонливость, астенизация, эмоциональная лабильность, повышение чувствительности к свету и запахам, анорексия или булимия;

2) аура (не более 1 ч): фокальные, как правило однотипные, неврологические симптомы в виде преходящих зрительных, сенсорных, вестибулярных, двигательных расстройств;

3) фаза ГБ со светобоязнью и фотобоязнью, тошнотой или рвотой (4–72 ч): во время приступа пульсирующей интенсивной ГБ пациенты стараются уединиться в темное и тихое помещение, лучше чувствуют лежа, стянув голову полотенцем или сжимая ее руками;

4) постдромальная фаза (до 24 ч): постепенное уменьшение ГБ, которая нередко из пульсирующей трансформируется в давящую или ноющую, повышение сонливости с длительным сном, повышенная утомляемость, снижение аппетита, усиление диуреза.

6.4. *Аура мигренозного приступа:*

1) аура мигрени представляет собой локальные неврологические симптомы (предвестники), которые нарастают на протяжении 5–20 мин и длятся не более 60 мин;

2) чаще ГБ возникает через 30–60 мин от начала ауры (может возникать перед аурой или одновременно с ней);

3) возникновение ауры обусловлено феноменом распространяющейся депрессии Лео с преходящей ишемией коры или ствола головного мозга.

6.5. *Факторы риска (триггеры) развития приступов мигрени:*

1) гормональные: менструация, овуляция, применение оральных контрацептивов, использование гормональной заместительной терапии;

2) диетические: алкоголь (сухое красное вино, шампанское, пиво), пицца, богатая нитритами, моносодовый глутамат, аспартам, шоколад, какао, орехи, яйца, сельдерей, выдержанный сыр, пропущенный прием пищи;

3) средовые: яркий свет, сверкающие огни, визуальная стимуляция, флуоресцентное освещение, запахи, изменения погоды;

4) психогенные: стресс, послестрессовый период (выходные или отпуск), тревога, беспокойство, депрессия;

5) лекарственные препараты: нитроглицерин, гистамин, резерпин, ранитидин, гидралазин, эстроген.

6) связанные со сном: недостаток сна, пересыпание;

7) разнообразные: черепно-мозговая травма, физическое напряжение, переутомление, хронические заболевания.

6.6. *Лечение мигрени.* В лечении приступа мигрени используется два основных принципа: дифференцированный подход в зависимости от интенсивности и выраженности головной боли и поэтапный переход к более мощным и специфичным анальгетикам. Этапный подход подразумевает начало лечения с обычных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. При их неэффективности на втором этапе переходят к комбинированным препаратам. Третий этап противомигренозной терапии включает применение агонистов 5HT₁-рецепторов: эрготамин, дигидроэрготамин, триптаны. Возможен выбор тактики лечения мигрени в зависимости от выраженности головной боли и выявленной степени функциональных ограничений по опроснику MIDAS. При I степени функциональных ограничений (MIDAS) в лечении используются простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (профилактика — изменение образа жизни, ограничение мигренозных триггеров). При II степени используются комбинированные анальгетики и агонисты серотониновых рецепторов (возможна медикаментозная профилактика). При III и IV степенях используют агонисты серотониновых рецепторов (обязательная медикаментозная профилактика).

В лечении (купировании приступа) мигрени слабой и умеренной интенсивности ГБ (не более 7 баллов по визуальной аналоговой шкале), продолжительностью приступа не более 1 сут, используют следующие лекарственные средства:

1) нестероидные противовоспалительные средства и простые анальгетики (применять один из препаратов не более 10 дней в месяц, после еды, при необходимости с гастропротекторами):

— аспирин таб. 500 мг, до 1000 мг/сут;

— парацетамол таб. 500 мг, до 1000 мг/сут;

— напроксен таб. 250 мг, до 500 мг/сут;

— кеторолак таб. 10 мг, до 30 мг/сут; 1 ампл. 30 мг в/м, макс. 2 р/сут;

— диклофенак таб. 50 мг, 100 мг, до 100 мг/сут; ампл. 3 мл 75 мг в/м;

2) комбинированные анальгетики (регулярно не применять из-за риска возникновения абюзусной ГБ, не более 7 дней в месяц):

— седальгин-нео (парацетамол + метамизол натрия + кофеин + кодеина фосфат + фенobarбитал) — однократно, максимально 6 таб./сут;

— солпадеин (парацетамол + кодеин + кофеин) — однократно, макс. 4 таб./сут;

— мигренол пм (парацетамол + дифенгидрамин) — по 2 таб. каждые 6 ч, не более 8 таб./сут;

— пенталгин н (напроксен + метамизол натрия + кодеин + кофеин + фенobarбитал) — по 1 таб. 2–3 раза в сутки после еды;

— саридон (кофеин + парацетамол + пропиофеназол) — по 1–2 таб., до 6 таб./сут.

В лечении (купировании приступа) мигрени с большой интенсивностью ГБ (более 8 баллов по

визуальной аналоговой шкале), значительной продолжительностью приступа (более 24 ч), используются следующие лекарственные средства:

1) **триптаны** (противопоказаны при: базилярной и гемиплегической мигрени, приеме эрготамина, ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических артерий, гипертонической болезни, цереброваскулярной болезни с риском ишемического инсульта):

— суматриптан (амигрен, сумамигрен) — таб. 50 и 100 мг (начало действия через 30 мин) макс. 4 таб./сут; назальный спрей (20 мг — действие через 15–20 мин); ампулы 6 мг янтарной соли суматриптана в 0,5 мл дистиллированной воды, п/к 1 амп. 6 мг (действие через 10 мин);

— золмитриптан (зомиг) таб. 2,5 мг и 5 мг, по 1 таб. каждые 2 ч, макс. 5 мг однократно и 15 мг/сут;

— наратриптан (нарамиг) таб. 2,5 мг, по 1 таб. каждые 4 ч, макс 5 мг/сут;

— элетриптан (релпакс) таб. 20 мг, 40 мг, 80 мг, по 1 таб. каждые 2 ч, макс. 160 мг/сут;

2) **противорвотные средства** (при интенсивных приступах мигрени с многократной рвотой):

— метоклопрамид (церукал) таб. 10 мг, макс. 3 р/сут до еды; ампулы по 2 мл (10 мг) 0,5% р-р в/м 1–2 р/сут;

— домперидон (мотилиум) таб. 10 мг, макс. 3 р/сут за 15–30 мин до еды.

В лечении интенсивного приступа мигрени, рефрактерного к терапии используются: дигидроэрготамин 0,5 мл в/в за 2–3 мин, через 30 мин возможно дополнительное ведение еще 0,5 мл в/в медленно; нейролептик прохлорперазин (метеразин) таб. 5 мг или 5 мг в/в однократно, или церукал 2 мл (10 мг) в/м.

Развитие осложнений мигрени в виде мигренозного статуса или мигренозного инфаркта является абсолютным показанием к госпитализации пациента в стационар с проведением невровизуализации и всех необходимых мер интенсивной терапии.

6.7. Профилактика мигрени. Проводится только при частоте приступов более двух в месяц и тяжелых приступах. По данным отечественных публикаций, в профилактике приступов мигренозной ГБ нуждаются около 10–20% пациентов, страдающих различными формами мигрени. Согласно американским эпидемиологическим исследованиям от 2012 г., около 38% лиц страдающих мигренью нуждаются в использовании профилактического лечения и только 3–13% проводят медикаментозную профилактику мигрени.

Основными показаниями для проведения курсов профилактики мигрени являются следующие клинические события: интенсивные приступы мигрени продолжительностью более 24 ч с выраженными функциональными ограничениями и дезадаптацией в течение трех и более дней в месяц,

продолжительная аура, осложнения мигрени (мигренозный инфаркт, мигренозный статус) в анамнезе, гемиплегическая мигрень, базилярная мигрень, мигренозные эквиваленты, неэффективность средств для купирования приступов или наличие противопоказаний к ним.

В медикаментозной профилактике мигрени используется индивидуально подобранная монотерапия с постепенным наращиванием дозы до получения клинического эффекта. Если в течение трех месяцев частота и интенсивность приступов мигрени не снижается на 50% и более, то переходят к использованию препарата другой фармакологической группы или к комбинированному лечению двумя препаратами при отсутствии побочных эффектов. Важнейшим аспектом профилактики приступов мигрени является соблюдение пациентом рекомендаций по изменению образа жизни: соблюдать диету с низким содержанием тирамина, нормализовать режим питания, сна и физических нагрузок, ограничить курение и прием алкоголя, для женщин не использовать гормональные контрацептивы, ограничить или исключить воздействие яркого света, резких запахов, интенсивного шума, увеличить потребление магния с пищей.

По данным научно-доказательной медицины (уровень доказательности А) в профилактике мигрени наиболее эффективны следующие препараты: 1) противоэпилептические препараты: дивалпрокс натрия (депакот), вальпроат натрия (депакин), топирамат; 2) β-адреноблокаторы: метопролол, пропранолол, тимолол; 3) триптаны: фроватриптан (фровамигран) — для профилактики менструальной мигрени.

По данным литературы, для профилактики приступов мигрени могут использоваться следующие группы лекарственных препаратов:

1. Антидепрессанты:

— амитриптилин (трициклический антидепрессант) таб. 10 и 25 мг, от 10 мг до 100 мг/сут — «вечерний»;

— пароксетин (паксил, рексетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина) таб. 20 мг утром, макс. 40 мг/сут — «утренний»;

— флуоксетин (прозак — селективный ингибитор обратного захвата серотонина) таб. 20 мг утром и 20 мг днем, до 80 мг/сут;

— венлафаксин (велаксин, эфевелон — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) таб. 37,5 мг и 75 мг, макс 150 мг/сут.

2. Антиконвульсанты:

— вальпроат натрия (депакин) таб. 300 и 500 мг, до 1500 мг/сут;

— габапентин (нейронтин, тебантин) капс. 100 и 300 мг, до 900 мг/сут;

— топирамат (топамакс) таб. 25 и 100 мг, капс. 15, 25, 50 мг, 25–50 мг/сут, на ночь.

3. Бета-адреноблокаторы:

- метопролол по 50–100 мг 2–3 раза в сутки;
- пропранолол по 20–40 мг 3 раза в сутки.

4. Блокаторы кальциевых каналов:

- нимодипин по 30 мг 3 раза в сутки;
- верапамил по 40 мг 2–3 раза в сутки, до 160 мг/сут.

5. Нестероидные противовоспалительные средства (используются чаще для кратковременной профилактики ГБ, при «менструальной» мигрени — за 5–7 дней до и в первые дни цикла, а также при сочетании мигрени с цервикогенной или артрогенной болью):

- ацетилсалициловая кислота по 125–300 мг ежедневно в два приема;
- напроксен по 250–500 мг 2 раза в сутки.

6. Немедикаментозные методики: диета, идентификация и устранение триггеров, регулярные аэробные физические упражнения, методики релаксации, биологическая обратная связь, игло-рефлексотерапия, психотерапия.

6.8. Показания для направления пациента к неврологу:

- 1) мигрень с пролонгированной аурой (аура более 1 ч);
- 2) наличие одной из следующих форм мигрени: семейная гемиплегическая, базилярная, офтальмоплегическая, ретинальная;
- 3) неэффективность терапии приступов мигрени;
- 4) длительность приступов мигрени более 24 ч;
- 5) хроническая форма мигрени;
- 6) мигрень с частыми приступами (более 3-х в месяц), при которых не меняется сторона ГБ;
- 7) подбор профилактической терапии (особенно таких средств как антиконвульсанты и антагонисты серотонина);
- 8) сочетание мигрени и очаговой неврологической симптоматики в межприступный период.

7. **Головная боль напряжения** представляет собой вид ГБ, которая связана с нервным напряжением, тревогой и другими невротами, часто сочетающаяся с хроническим сокращением мышц скальпа, жевательных мышц и мышц шейно-воротниковой области. В литературе встречаются различные синонимы ГБ напряжения: ГБ мышечного напряжения, тензионная ГБ, психомиогенная ГБ, стрессорная ГБ, миалгическая ГБ, эссенциальная (идиопатическая) ГБ. Данный вид ГБ часто сопутствует состоянию физического и умственного утомления, психоэмоционального перенапряжения и чаще отмечается у лиц, деятельность которых сопряжена с длительной концентрацией внимания, эмоциональным напряжением в сочетании с гиподинамией. При этом заболевании ГБ обычно: непароксизмальная, монотонная, симметричная, сдавливающая, умеренной интенсивности, двусторонняя, не сопровождается тошнотой и рвотой, может сопровож-

даться фото- и фонофобией. В нейропсихологическом статусе, для эпизодической ГБ напряжения характерно преобладание тревоги, а при ее хронической форме — депрессии.

7.1. Диагностические критерии ГБ напряжения:

А. Не менее 10 эпизодов ГБ, которые соответствуют критериям В–D и отмечались менее 180 дней в году (эпизодическая) и более 15 дней в месяц на протяжении минимум 6 месяцев (хроническая).

В. Эпизод ГБ продолжается от 30 мин до 7 дней.

С. ГБ присущи как минимум два из следующих признаков:

- по характеру ГБ давящая, сжимающая, не пульсирующая, монотонная;
- интенсивность ГБ от легкой до средней и повседневная активность не нарушена;
- по локализации ГБ двусторонняя и диффузная;
- ГБ не усиливается при напряжении, ходьбе и подъеме по лестнице.

Д. Оба следующих признака:

- отсутствует тошнота и рвота (может появляться анорексия);
- только один из симптомов: фото- или фонофобия.

Е. Не менее одного из следующих признаков:

- анамнез и результаты осмотра не выявляют других известных причин ГБ;
- или они могут быть исключены с помощью дополнительных методов исследования;
- если и имеется другая форма ГБ, то она отличается от ГБ напряжения, а ее появление и причины не совпадают с ней по времени.

7.2. Дополнительные диагностические критерии ГБ напряжения:

- 1) рисунок ГБ по типу «обруча» или «каска»;
- 2) слабая или умеренная интенсивность ГБ (до 6 баллов по визуальной аналоговой шкале);
- 3) облегчение ГБ при положительных эмоциях и в состоянии психологического расслабления;
- 4) усиление ГБ на фоне эмоциональных переживаний (острый или хронический стресс).

7.3. Основные факторы хронизации ГБ напряжения:

- 1) психогенный фактор (хронический стресс, депрессия, тревога, болевое поведение, снижение болевого порога);
- 2) абюзусный фактор (злоупотребление обезболивающими препаратами);
- 3) мышечный фактор (позиционное статическое напряжение при длительном вынужденном положении шеи и головы, гиподинамия, хроническое мышечное напряжение).

7.4. Лечение ГБ напряжения.

Основные принципы лечения ГБ напряжения можно представить в виде следующих тезисов:

1) лечение и профилактика эмоционально-личностных нарушений: депрессии, тревоги, фобий, соматоформных расстройств и др.;

2) лечение и профилактика мышечного напряжения (напряжения перикраниальных мышц);

3) купирование и предотвращение лекарственного абзуса.

Основные методики лечения ГБ напряжения и группы лекарственных средств перечислены ниже:

1) лечение и профилактика немедикаментозными средствами: регулярные физические упражнения и лечебная физкультура, психотерапия, методики биологической обратной связи, массаж скальпа и шейно-воротниковой области, мануальная терапия, постизометрическая релаксация, физиотерапия, иглорефлексотерапия;

2) нестероидные противовоспалительные средства (применять один из препаратов не более 10 дней в месяц, после еды, при необходимости с гастропротекторами):

— аспирин таб. 500 мг, до 1000 мг/сут;

— парацетамол таб. 500 мг, до 1000 мг/сут;

— ибупрофен таб. 200, 400 мг, до 400 мг/сут;

— напроксен таб. 250 мг, до 750 мг/сут;

— кетопрофен (кетонал капс. 50 и 100 мг, артрозилен капс. 320 мг) капс. 50 мг, таб. 100 мг, амп. 2 мл (100 мг) в/м; лечебная доза 100 мг — 2–3 р/сут во время еды; поддерживающая доза 150 мг/сут, макс. 5 дней;

— диклофенак таб. 50 мг, 100 мг, до 100 мг/сут; амп. 3 мл (75 мг) в/м;

— кеторолак 1 амп. 30 мг, макс. 2 р/сут в/м (при продолжительных и интенсивных приступах);

3) миорелаксанты (при сочетании головной боли с напряжением мышц скальпа, жевательных или шейно-воротниковых мышц):

— сирдалуд (тизанидин) таб. 2 мг, 4 мг, до 8 мг/сут;

— баклофен таб. 10 мг, 25 мг, до 100 мг/сут;

— мидокалм (толперизон) др. 50 и 150 мг, до 300 мг/сут.

4) антидепрессанты (при верифицированных депрессивных расстройствах, индивидуально подбирается один из препаратов, курс лечения 3–6 мес, начало эффекта через 2 нед):

— amitриптилин таб. 10 и 25 мг, до 100 мг/сут — «вечерний»;

— циталопрам (опра, ципраamil, прам) таб. 20 мг, 40 мг, до 60 мг/сут;

— флуоксетин (прозак) таб. 20 мг утром и 20 мг днем, до 80 мг/сут;

— пароксетин (рексетин, паксил) таб. 20 мг, до 40 мг/сут;

5) анксиолитики (при верифицированных тревожных расстройствах, индивидуально подбирается один из препаратов, курс лечения 1–3 мес):

— афобазол таб. 5 мг и 10 мг, до 30 мг/сут;

— атаракс таб. 25 мг, до 50 мг/сут;

— грандаксин таб. 50 мг, до 150 мг/сут.

7.5. Показания для направления к неврологу:

1) неэффективность терапии;

2) хроническая ГБ напряжения;

3) сочетание хронической ГБ напряжения и хронической мигрени;

4) сочетание ГБ напряжения с очаговыми неврологическими симптомами;

5) появление впервые возникшей и нетипичной для пациента ГБ, сопровождающейся новыми симптомами;

6) необходимость в подборе профилактического лечения.

8. Кластерная головная боль. Кластерная или пучковая ГБ является редкой формой сосудистой ГБ, которая чаще (в 80% случаев) поражает мужчин в возрасте 30–40 лет. У 5% пациентов заболевание носит наследственный характер. При этом заболевании ГБ возникает сериями (кластерами, пучками) приступов, по несколько раз в день (ежедневно) в течение 4–8 нед. Длится приступ от 15 мин до 2 ч и характеризуется очень интенсивной острой болью. Один из приступов обязательно развивается ночью в одно и то же время. Отмечается 6–8 приступов в сутки на протяжении от 2 нед до 3 мес. У 10–15% пациентов отмечается хроническое течение кластерной ГБ без ремиссий, у 27% развивается лишь один эпизод пучковой ГБ. Из-за невыносимой боли у большого числа пациентов во время приступа кластерной ГБ появляется двигательное беспокойство, агрессия, ажитация. В литературе описаны попытки суицида во время приступов кластерной ГБ. Во время болевого «пучка» ГБ всегда возникает с одной и той же стороны.

Межприступный период, иногда длящийся годами, не сопровождается ГБ и другими неврологическими симптомами. Чаще атаки кластерной боли возникают весной и осенью, без какого-либо провоцирующего фактора. Отмечаются следующие основные характеристики болевого синдрома и сопровождающих симптомов: строго односторонняя жгучая и пульсирующая боль, начинающаяся с орбитальной области, возникновение приступов часто в одно и то же время, усиление моторики кишечника перед приступом, покраснение глаза и слезотечение на стороне ГБ, покраснение гомолатеральной половины лица «красная мигрень».

Провоцирующие факторы кластерной ГБ: нарушения привычного суточного ритма (смена часовых поясов при воздушных перелетах, бессонные ночи, суточный график работы); прием алкоголя, гистамина или нитроглицерина.

Синонимы кластерной ГБ, встречающиеся в литературе: Cluster headache, периодическая мигренозная невралгия Харриса, эритропрозопалгия Бинга, невралгия Бинга—Хортонa, пучковая ГБ, эритромеалгия головы, гистаминная цефалгия.

8.1. Диагностические критерии кластерной головной боли:

А. По крайней мере 5 приступов боли, соответствующих критериям Б–Г.

Б. Сильная односторонняя боль в глазничной, надглазничной или височной области, продолжающаяся без лечения от 15 до 180 мин.

В. Наличие одного из следующих симптомов на стороне ГБ: покраснение глаза, слезотечение, заложенность носа, ринорея, потливость лба и лица, сужение зрачка, птоз, отек века, чувство беспокойства (невозможность находиться в покое) или агитация.

Г. Частота приступов колеблется от одного раза в два дня до восьми раз в сутки.

Д. Допускается, по крайней мере, одно из следующих: 1) данные анамнеза, соматического и неврологического обследования исключают другие заболевания, вызывающие иной тип ГБ или краνιαльную невралгию; 2) заболевание предполагается, но оно исключается соответствующим обследованием; 3) заболевание имеется, но приступы пучковой ГБ не связаны с ним.

8.2. Лечение кластерной ГБ:

1) кеторолак 1 амп. 30 мг в/м, макс. 2 р/сут (или артрозилен амп. 2 мл — 100 мг в/м);

2) элетриптан (релпакс) таб. 80 мг, до 160 мг/сут. (или дигидроэргота мин амп. 1 мл 0,1% р-ра, п/к 0,5 мл 1–2 р/сут; или суматриптан 1 амп. 6 мг в 0,5 мл дистиллированной воды п/к);

3) в лечении затяжного приступа кластерной ГБ или хронической формы используется преднизолон 75 мг в/в или дексаметазон 8 мг в/в 1 р/сут, 3–4 дня; возможно пероральное использование преднизолона в дозе 40–60 мг/сут в течение 7–14 дней;

4) закапывание в нос 4% р-ра лидокаина; процедуру можно повторить не ранее, чем через 20 мин;

5) ингаляция 100% кислорода, 10–15 л/мин, в течение 10–20 мин;

6) хирургическое лечение: радиочастотная термокоагуляция тригеминального ганглия, радиочастотная ризотомия, микроваскулярная декомпрессия, нейростимуляция (глубокая стимуляция задней гипоталамической области, стимуляция большого затылочного и блуждающего нерва).

Согласно европейским рекомендациям, препаратами выбора в лечении кластерной ГБ являются: ингаляция 100% кислорода со скоростью 7 л/мин в течение 15 мин и инъекция суматриптана 6 мг подкожно.

8.3. Профилактика приступов кластерной ГБ включает исключение триггеров, провоцирующих приступ кластерной ГБ: курение табака, алкоголь, нитроглицерин. По данным научно-доказательной медицины (уровень доказательности А) в профилактике кластерной ГБ наиболее эффективны следующие препараты: верапамил,

карбонат лития, метисергид, эрготамин, топирамат, габапентин.

Профилактика приступов кластерной ГБ включает в себя:

1) сочетанное использование антигистаминных средств: антагонист H₁-рецепторов супрастин (хлорпирамин) таб. 25 мг или амп. 2% 2 мл + антагонист H₂-рецепторов циметидин таб. 200 мг, во время еды, обед + вечер — курс 6–8 нед;

2) антисеротониновые средства: метисергид таб. 2 мг, до 4 мг/сут; лизурид таб. 0,025 мг, до 3 таб./сут; пизотифен таб. 0,5 мг, до 3 таб./сут;

3) антагонисты кальциевых каналов: верапамил таб. 40 и 80 мг, до 120–160 мг/сут;

4) исключение триггеров, провоцирующих приступ кластерной ГБ: курение табака, алкоголь, нитроглицерин;

5) антиконвульсанты: вальпроевая кислота по 600–2000 мг в сутки, топирамат по 50–100 мг в сутки, габапентин по 1800–2400 мг в сутки.

При подозрении на кластерную ГБ пациент должен быть направлен к неврологу для проведения лечения и длительного наблюдения.

8.4. Хроническая пароксизмальная гемикрания является вариантом пучковой ГБ, возникает преимущественно у женщин и отличается более кратковременной продолжительностью приступов. Диагноз устанавливается, если зафиксировано не менее 20 стереотипных приступов односторонней ГБ, возникающих ежедневно от 6 до 15 раз в сутки, продолжающихся 5–30 мин и сопровождающихся по крайней мере одним из следующих вегетативных симптомов на стороне боли: слезотечением, ринореей, заложенностью носа, покраснением глаза, птозом, отеком века. Отличительная особенность хронической пароксизмальной гемикрании и одновременно ее важный диагностический критерий это положительный эффект от лечения индометацином.

Диагностические критерии хронической пароксизмальной гемикрании:

1) приступы жгучей, сверлящей, всегда односторонней ГБ глазничной, лобно-височной локализации (иногда гемикрания);

2) приступы ГБ непродолжительны (от 2 до 30 мин), повторяются 10–16 раз в сутки и возникают ежедневно на протяжении многих месяцев;

3) встречается преимущественно у женщин (8 : 1);

4) высокая чувствительность к индометацину;

5) часто ГБ сопутствуют вегетативные симптомы: симптом Горнера, покраснение глаза и слезотечение, заложенность половины носа, ипсилатеральная потливость лба и лица, ипсилатеральный отек век.

В лечении хронической пароксизмальной гемикрании используется индометацин таб. 25 мг — 3 р/сут, до 150 мг/сут, или метиндол таб. 75 мг

ретард 1 р/сут, до 150 мг/сут. После прекращения приступов ГБ для профилактики используется поддерживающая доза индометацина 12,5–25 мг/сут, которую применяют в течение 2–3 мес (при отсутствии противопоказаний по желудочно-кишечному тракту).

9. Краткие клинические характеристики основных и наиболее серьезных вторичных головных болей:

1) субарахноидальное кровоизлияние — внезапная острая, интенсивная, диффузная ГБ, значительное повышение АД, рвота, менингеальный синдром, угнетение сознания;

2) внутримозговое кровоизлияние — острая односторонняя, давящая или распирающая ГБ на протяжении дней, очаговые неврологические симптомы, повышение АД, рвота, угнетение сознания;

3) спонтанная диссекция сонной или позвоночной артерии — острая колющая, сжимающая, нередко пульсирующая боль в шейно-лицевой и височной области, в шейно-затылочной области, часто развивается после резкого движения головой, синдром Горнера, пульсирующий шум в ушах, потеря сознания, развитие острого ишемического нарушения мозгового кровообращения;

4) менингит — диффузная распирающая ГБ, усиливается при пробах, повышающих внутричерепное давление, менингеальный синдром, лихорадка, рвота, угнетение сознания, лейкоцитоз и повышение СОЭ;

5) энцефалит — диффузная и локализованная ГБ, угнетение сознания, очаговые неврологические симптомы, судорожные приступы, лейкоцитоз и повышение СОЭ, отсутствие менингеальных симптомов, изменение психического статуса;

6) тромбоз мозговых вен и синусов — постепенно нарастает тупая распирающая или давящая ГБ, увеличение боли при физической нагрузке и в положении лежа, тошнота или рвота, менингеальные симптомы, застойные диски зрительных нервов, повышение температуры тела, увеличение СОЭ, угнетение сознания, судорожные приступы, очаговые неврологические симптомы, при инфекционном венозном тромбозе отмечается внезапное ухудшение клинического состояния и появление постоянной ГБ на фоне очага инфекции (околоносовые пазухи, среднее ухо, орбита, кожа носогубного треугольника);

7) внутричерепной объемный процесс (опухоль) — чаще диффузная постоянная распирающая гипертензионно-гидроцефальная ГБ, усиливается ночью и лежа, при натуживании и кашле, застойные явления на глазном дне, тошнота или рвота в сочетании с увеличением интенсивности боли, прогрессирующее постепенное увеличение количества и выраженности очаговых неврологических симптомов.

При выявлении врачом общей практики клинических ситуаций, которые сопровождаются характеристиками, указанными выше, целесообразна консультация невролога и госпитализация.

Литература

1. Амелин А. В., Игнатов Ю. Д., Скоромец А. А. Мигрень: патогенез, клиника, лечение. — СПб., 2001. — 200 с.
2. Есин О. Р., Наприенко М. В., Есин Р. Г. Современные принципы лечения головной боли напряжения (обзор) // Медицинский альманах. — 2011. — № 1. — С. 121–125.
3. Есин О. Р., Наприенко М. В., Есин Р. Г. Мигрень: основные принципы лечения и профилактики // Клиницист. — 2011. — № 4. — С. 10–17.
4. Избранные лекции по семейной медицине / Под редакцией О. Ю. Кузнецовой. — СПб., 2008. — 727 с.
5. Кадьков А. С., Шахпаронова Н. В., Манвелов Л. С. Справочник по головной боли. — М., 2005. — 170 с.
6. Кадьков А. С., Шахпаронова Н. В. Мигрень и ее лечение // Русский медицинский журнал. — 2009. — Т. 17. — № 20. — С. 1305–1307.
7. Кандьба Д. В. Головные и лицевые боли в амбулаторной практике. Учебное пособие. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 103 с.
8. Мументалер М., Маттле Х. Головная и лицевая боль // Неврология / Под ред. О. С. Левина. — М., 2007. — С. 752–785.
9. Неврология: национальное руководство / Под редакцией Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1040 с.
10. Осипова В. В., Табеева Г. Р. Первичные головные боли. — Москва, 2007. — 60 с.
11. Осипова В. В. Головная боль напряжения. Практическое руководство для врачей. — М., 2009. — 40 с.
12. Осипова В. В. Дисфункция перикраниальных мышц при первичной головной боли и ее коррекция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 4. — С. 29–36.
13. Стайнер Т. Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике. Практическое руководство для врачей / Пер. с англ. Ю. Э. Азимовой, В. В. Осиповой. — М., 2010. — 37 с.

Clinical guidelines

14. Тарасова С. В., Амелин А. В., Скоромец А. А. Распространенность и выявляемость первичных форм хронической ежедневной головной боли // Казанский медицинский журнал. — 2008. — Т. 89. — № 4. — С. 427–431.
15. Турбина Л. Г. Диагностика и лечение головных болей в работе семейного врача // Альманах клинической медицины. — 2004. — № 7. — С. 263–274.
16. Beithon J., Gallenberg M., Johnson K. et al. Health Care Guideline. Diagnosis and Treatment of Headache. Institute for Clinical Systems Improvement. Updated January 2013. — www.icsi.org. — 91 p.
17. Blumenfeld A., Bender S. D., Glassman B., Malizia D. Bruxism, Temporomandibular Dysfunction, Tension Type Headache, and Migraine: A Comment // Headache. — 2012. — Vol. 51. — P. 1549–1550.
18. *Diagnosis and management of headaches in young people and adults.* Issued: September 2012. Clinical guideline National Institute for Health and Clinical Excellence. — www.guidance.nice.org.uk. — 38 p.
19. *Diagnosis and management of headache in adults.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A national clinical guideline. — November 2008. — www.sign.ac.uk. — 88 p.
20. Dodick D. W. Chronic daily headache // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — № 8. — P. 884.
21. Ducros A., Romatet S., Marc T., Allaf B. Use of Antimigraine Treatments by General Practitioners // Headache. — 2011. — Vol. 51. — P. 1122–1131.
22. Evers S., Afra J., Frese A. et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force // European Journal of Neurology. — 2009. — Vol. 16. — P. 968–981.
23. International Headache Society Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition // Cephalalgia. — 2004. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. 1–160.
24. MacGregor E. A., Steiner T. J., Davies P. T. et al. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. — British Association for the Study of Headache, 2010. — www.bash.org.uk — 53 p.
25. Maya A., Leoneb M., Linded M. et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias // European Journal of Neurology. — 2006. — Vol. 13. — P. 1066–1077.
26. Silberstein S. D., Holland S., Freitag F. et al. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society // Neurology. — 2012. — Vol. 78. — P. 1337–1345.
27. Todd D., Rozen M. D., Royce S., Fishman B. A. Cluster Headache in the United States of America: Demographics, Clinical Characteristics, Triggers, Suicidality, and Personal Burden // Headache. — 2012. — Vol. 52. — P. 99–113.

Информация об авторе:

Кандыба Дмитрий Викторович — д. м. н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Адрес для контактов:
kandiba_d@mail.ru

УДК 614.25:616.12-005.4-072

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В ГРУДИ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ. ЧАСТЬ 2. ИБС: ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

О. Ю. Кузнецова, И. Е. Моисеева, Т. А. Дубикайтис

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

CHEST PAIN MANAGEMENT IN GENERAL PRACTICE. PART 2. ISCHEMIC HEART DISEASE: INSTRUMENTAL EXAMINATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.

O. Yu. Kuznetsova, I. E. Moiseeva, T. A. Dubikaitis

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© О. Ю. Кузнецова, И. Е. Моисеева, Т. А. Дубикайтис, 2015 г.

Стабильная стенокардия — заболевание с потенциально неблагоприятным прогнозом, поэтому жалобы на боль в груди у пациента, не имеющего показаний к экстренной госпитализации, требуют исключения ишемической болезни сердца. В данной статье представлены современные подходы к инструментальной диагностике стабильной стенокардии, а также описаны принципы дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: боль в груди, стабильная стенокардия, дифференциальный диагноз.

Stable ischemic heart disease is associated with a high risk of mortality, morbidity and disability if not treated. Chest pain in patients who do not need to be hospitalized urgently require prompt angina pectoris exclusion. In this article some current algorithms for stable angina examination and differential diagnosis are presented.

Keywords: chest pain, stable angina, differential diagnosis.

При отсутствии показаний к экстренной госпитализации у пациента с жалобами на боль в груди необходимо рассмотреть патологические состояния, требующие обследования в ограниченные сроки.

В данной статье представлены современные подходы к обследованию пациентов при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Стабильная стенокардия является причиной болей в груди у пациентов, обращающихся за помощью в амбулаторное медицинское учреждение, всего в 10% случаев [1]. Однако учитывая потен-

циально неблагоприятный прогноз заболевания при отсутствии лечения, следует обязательно рассмотреть ИБС как причину болей в груди.

На сегодняшний день существует несколько направлений в лечении ишемической болезни сердца: назначение антиангинальной терапии; коррекция модифицируемых факторов риска (табл. 1); хирургическое лечение. Медикаментозное и немедикаментозное лечение, а также вторичная профилактика ИБС, могут существенно снизить заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца, но только при условии

Таблица 1

Факторы риска ИБС [2]

Потенциально модифицируемые	Немодифицируемые
Дислипидемия	Возраст
Сахарный диабет	Пол
Гипертензия	Семейный анамнез (наследственность)
Хронические заболевания почек	Этническое происхождение
Гиподинамия	
Диета	
Ожирение/метаболический синдром	
Депрессия, тревога	

Lecture

раннего выявления заболевания, своевременного назначения терапии и длительного соблюдения пациентами соответствующих рекомендаций. В связи с этим при подозрении на ИБС необходимо не только верифицировать диагноз, но и вы-

явить имеющиеся факторы риска. Кроме того, диагностические мероприятия должны быть направлены на исключение ряда сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут ухудшать прогноз ИБС (схемы 1–3).

Гемоглобин	Толерантность к глюкозе (по показаниям)
Гормоны щитовидной железы	Креатинин
Анализ крови клинический	АЛТ, АСТ, билирубин
Сахар крови натощак	Липиды крови (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП)
Гликированный гемоглобин	

Схема 1. Лабораторная диагностика при ведении пациентов с подозрением на ИБС [2–5]

Снижение поступления кислорода		Повышение потребности миокарда в кислороде
Анемия	Интерстициальный легочный фиброз	Гипер/гипотермия
Гипоксемия	Обструктивное сонное апноэ	Гипертиреоз
Пневмония	Серповидноклеточная анемия	Влияние симпатомиметиков
Астма	Влияние симпатомиметиков (кокаин)	Гипертензия
ХОБЛ	Вязкость крови (полицитемия, лейкопения, тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия)	Тревожность
Легочная гипертензия		Увеличенный сердечный выброс (артерио-венозные фистулы)

Схема 2. Экстракардиальные факторы, усугубляющие ишемию миокарда [2]

Снижение поступления кислорода	Повышение потребности в кислороде
Аортальный стеноз	Гипертрофия левого желудочка
Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)	Аортальный стеноз
Обструктивная болезнь коронарных артерий	Гипертрофическая кардиомиопатия
Микрососудистая болезнь коронарных артерий	Дилатационная кардиомиопатия
Спазм коронарных артерий	Тахикардия (желудочковая/суправентрикулярная)

Схема 3. Кардиальные факторы, способствующие ишемии миокарда [2]

Многие данные инструментального и лабораторного обследования потребуются не только для верификации диагноза, но и для оценки прогноза. От прогноза будут зависеть интенсивность терапевтических мероприятий и показания к инвазивному обследованию с последующим хирургическим лечением. *Учитывая возможности современной кардиохирургии и быстрый эффект от хирургического вмешательства, обследование должно быть ориентировано в первую очередь на выявление пациентов высокого риска.*

Вместе с тем, важно учитывать, что хирургической коррекции подлежит только обструктивная (эпикардиальная) ишемическая болезнь сердца. Формы клинических вариантов стабильной ИБС представлены в приложении I [4]. Согласно текущим клиническим рекомендациям [2–5] обследование должно состоять из трех этапов: 1 этап — оценка претестовой вероятности стенозирующего поражения коронарных артерий; 2 этап — неинвазивное обследование для верификации диагноза при ведении пациентов с промежуточной претестовой вероятностью наличия заболевания; 3 этап — стратификация риска неблагоприятных исходов (ОИМ/смерть).

Оценка претестовой вероятности обструктивной ИБС. Смысл претестовой оценки заключается в том, что если вероятность наличия заболевания очень высокая (превышает 85–90%), то верификация диагноза неинвазивными методами не имеет смысла в связи с высоким риском получить ложноотрицательный результат. Это особенно важно учитывать при использовании методик с невысокой чувствительностью. И наоборот, если вероятность наличия заболевания очень низкая (ниже 10–15%), то высок риск получить ложноположительный результат, особенно при использовании методов с невысокой специфичностью. Таким образом, выбор метода неинвазивной диагностики должен проводиться с учетом чувствительности и специфичности конкретных методик, а также вероятности наличия заболевания.

Претестовая оценка вероятности обструктивной ИБС базируется на характеристиках болевых ощущений. Типичность болевых эпизодов определяют по трем параметрам: локализация; провоцирующий фактор; эффект от приема нитроглицерина или от прекращения воздействия провоцирующего фактора. Затем по таблице определяют вероятность обструктивной ИБС (табл. 2).

Вероятность наличия обструктивной ИБС в отдельных группах пациентов, % [5]

Возраст, лет	Неангинозная боль в груди				Атипичная стенокардия				Типичная стенокардия			
	мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
	ФР-	ФР+	ФР-	ФР+	ФР-	ФР+	ФР-	ФР+	ФР-	ФР+	ФР-	ФР+
31–40	3	35	1	19	8	59	2	39	30	88	10	78
41–50	9	47	2	22	21	70	5	43	51	92	20	79
51–60	23	59	4	25	45	79	10	47	80	95	38	82
61–70	49	69	9	29	71	86	20	51	93	97	56	84

Примечание.

Для мужчин в возрасте старше 70 лет с типичной и атипичной симптоматикой вероятность превысит 90%.

Для женщин старше 70 лет предположительный процент находится в диапазоне 61–90% за исключением женщин с факторами риска ИБС и с типичными симптомами (риск превышает 90%).

«ФР+» имеются факторы риска ИБС: диабет, курение, гиперлипидемия (общий холестерин свыше 6,47 ммоль/л).

«ФР-» факторов риска ИБС: диабет, курение, гиперлипидемия (общий холестерин свыше 6,47 ммоль/л) не выявлено.

В выделенном цветом столбце представлены группы пациентов, которым не показано рутинное обследование на предмет наличия стенокардии напряжения¹.

NB!

Представленные показатели могут несколько превышать реальные результаты, если будут использоваться в амбулаторной практике.

При наличии изменений на ЭКГ в виде изменений реполяризации (ST-T) или зубца Q, вероятность будет выше приведенных цифр.

К типичным характеристикам ангинозной (стенокардитической) боли относят:

— характерное сжимающее чувство дискомфорта спереди в груди, или в области шеи, или в нижней челюсти, или в плечах [5], а также в эпигастриальной области, в руках или в межлопаточном пространстве [3];

— провоцирующий фактор — физическое [5] или эмоциональное напряжение [3],

— условия, при которых боль исчезает в течение нескольких минут: прием нитроглицерина или отдых [2–4].

Боль в груди принято считать типичной ангинозной в том случае, если присутствуют все три признака. Боль принято считать атипичной ангинозной в том случае, если присутствуют только два признака из трех. Боль принято считать нестенокардитической (неангинозной) в том случае, если имеется один признак или нет ни одного.

Важно отметить, что используемая шкала оценки претестовой вероятности обструктивной ИБС не применяется для диагностики у обследуемого больного острого коронарного синдрома, вторичной стенокардии, микрососудистой стенокардии, а также вазоспастической стенокардии.

При типичной симптоматике стенокардии напряжения и высокой претестовой вероятности ИБС (свыше 85–90%) дальнейшее обследование для инструментального подтверждения переходящей ишемии на фоне нагрузки (ВЭМ, тредмил-тест и другие пробы с нагрузкой) нецелесообразно, следует приступить к лечению стенокардии

напряжения согласно принятым протоколам. В некоторых случаях такое обследование назначают для стратификации риска.

При низкой претестовой вероятности ИБС (ниже 10–15%) необходимо рассмотреть другие причины болей в грудной клетке: вторичную стенокардию, микрососудистую стенокардию, а также экстракардиальные патологические состояния. Тем не менее, даже при низкой претестовой вероятности заболевания обследование следует провести при наличии прочих признаков высокого риска обструктивной ИБС. К этим признакам относят: семейную дислипидемию, заболевание почек с почечной недостаточностью, заболевания щитовидной железы с развитием гипотиреоза, васкулиты, пороки сердца, кардиомиопатии, плохо контролируемый сахарный диабет и артериальную гипертензию со злокачественным течением. Кроме того, к признакам высокого риска следует отнести состояния, свидетельствующие об уже имеющемся атеросклеротическом поражении сосудов: острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, атеросклеротическое поражение сонных артерий по данным УЗИ; изменения на ЭКГ в состоянии покоя; снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Важно отметить, что при ведении пациенток женского пола следует учитывать определенные особенности. Известно, что у женщин в патогенезе ИБС нередко играют роль одновременно все

¹Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов, обследование должно проводиться в соответствии с показателями претестовой вероятности ИБС во всех группах, включая группу пациентов с неангинозным характером болей.

три механизма нарушения коронарного кровотока: обструктивное поражение коронарных артерий (КА), эндотелиальная дисфункция и дисфункция микроциркуляторной части сосудистого русла; при этом нередко обструктивное поражение присоединяется позднее. Женщины часто имеют другой характер и локализацию болей (за пределами непосредственно грудной клетки); ишемические симптомы у женщин чаще спровоцированы эмоциональным стрессом или ментальным напряжением и реже — физической активностью. Женщины нередко предъявляют жалобы на дискомфорт в эпигастральной области, сопровождающийся тошнотой или рвотой, болевые ощущения у них чаще имеют иррадиацию в руки, шею, межлопаточное пространство, кроме того, ишемия миокарда зачастую сопровождается одышкой и слабостью [6]. Также отмечается, что симптоматика более разнообразна и может развиваться как на фоне физического напряжения, так и в состоянии покоя, что делает ее неспецифической и требует более детального обследования как для верификации ИБС, так и для проведения дифференциальной диагностики. Подчеркивается, что без подтверждения диагноза назначать терапию женщинам не рекомендуется. Также при обследовании женщин детородного возраста нужно помнить о том, что возможно использование только ЭКГ, МРТ, стресс-эхокардиографии; при отсутствии возможности использования этих методик диагноз ставят клинически [6].

Неинвазивное обследование с целью верификации диагноза. Для инструментального подтверждения диагноза ИБС в настоящее время используют инвазивные и неинвазивные методики. Инвазивная коронароангиография показана преимущественно в тех случаях, когда планируется хирургическое лечение. Во всех остальных ситуациях используют неинвазивные методы. В целом подтвердить диагноз можно с помощью регистрации ЭКГ в момент выполнения нагрузки по характерным изменениям реполяризации; а также с помощью оценки сократительной способности и/или перфузии отдельных сегментов миокарда при использовании визуализирующих методик (перфузионная сцинтиграфия, МРТ, стресс-эхокардиография). КТ коронароангиография позволяет выявить значимые стенозы коронарных артерий неинвазивно.

Преимуществом традиционно используемых велоэргометрии (ВЭМ) или тредмил-теста является широкая доступность, относительная безопасность и простота метода. Однако ВЭМ/тредмил как методы диагностики обструктивной ИБС [6] обладают невысокими показателями чувствительности (45–50%) при относительно приемлемом показателе специфичности (85–90%) [3]. Поэтому верификация ишемии с помощью ЭКГ

с нагрузкой не является предпочтительным методом при промежуточно-высокой вероятности (65–85%) обструктивной ИБС, так как риск ложноотрицательного результата достаточно велик, а обследование пациентов группы высокого риска должно проводиться в ограниченные сроки [3].

При вероятности наличия заболевания 15–65% проведение велоэргометрии или тредмила с записью ЭКГ возможно (класс рекомендации I, доказательность B), хотя обследование с использованием более современных и точных методик, основанных на визуализации миокарда, предпочтительнее. Так чувствительность и специфичность стресс-эхокардиографии с нагрузкой составляет 80–85 и 80–88% соответственно, а чувствительность и специфичность перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой составляет 73–92 и 63–87% соответственно [3]. Поэтому при необходимости скорейшего обследования пациента предпочтительнее уже на начальных этапах диагностики использовать именно эти методики, если они доступны (класс рекомендации I, доказательность B) [3]. Проба с нагрузкой при использовании визуализирующих методик рекомендуется всем пациентам с претестовой вероятностью обструктивной ИБС от 65 до 85%, а также в тех случаях, когда ФВ ЛЖ менее 50% у пациентов без типичной стенокардии (класс рекомендации I, доказательность B). Использование визуализирующих методик также рекомендуется пациентам с исходно измененной ЭКГ (класс рекомендации I, доказательность B).

Кроме того, для обследования группы пациентов с промежуточно-низкой претестовой вероятностью обструктивной ИБС (10–30%) может быть сразу предложена неинвазивная коронароангиография с применением компьютерной томографии (КТ) [5]. Чувствительность неинвазивной КТ-коронароангиографии составляет 95–99%, а следовательно, вероятность ложноотрицательных результатов очень мала; однако специфичность метода составляет всего 64–83%, следовательно, положительный результат может оказаться ложноположительным и требует верификации с помощью других методик.

Ни один из неинвазивных методов обследования не обладает 100% точностью, поэтому при получении неожиданных результатов, противоречащих представлению о заболевании конкретного пациента, показано дополнительное обследование с применением методик, обладающих более высокой точностью, включая коронароангиографию (КАГ).

Однако важно учитывать, что инвазивная КАГ показана пациентам высокого (иногда среднего, при неэффективности лечения) риска, и в основном в тех случаях, когда планируется хирургическое лечение. Более подробно отдельные методы неинвазивного инструментального обследования представлены в табл. 2.

Стратификация риска неблагоприятных исходов по результатам неинвазивного обследования. К признакам высокого риска по данным ВЭМ/тредмила относят следующие параметры [2–4]: показатель по шкале Дьюка (табл. 3) — 11 и менее; депрессия сегмента *S-T* до 2 мм и более или формирование депрессии при незначительных нагрузках; депрессия *S-T*, сохраняющаяся в восстановительном периоде; элевация сегмента *S-T*; развитие желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков на фоне выполнения нагрузки; устойчивое снижение систолического АД более, чем на 10 мм рт. ст. или отсутствие физиологического прироста АД свыше 120 мм рт. ст. При ведении пациентов со средним риском по шкале Дьюка (от -11 до 4) целесообразно провести дополнительное неинвазивное обследование (например, сцинтиграфию миокарда) для более точной стратификации риска [6].

Признаки высокого риска по результатам обследования с оценкой перфузии миокарда [2]: снижение фракции выброса (ФВ $\leq 35-40\%$) при отсутствии некоронарогенных причин; снижение перфузии в состоянии покоя в зоне, достигающей 10% объема миокарда и более у пациентов без инфаркта миокарда (текущего или в анамнезе); тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса $< 45\%$ или снижение фракции выброса на 10% и более от исходного значения), вызванная пробой с нагрузкой; снижение перфузии на фоне нагрузки в зоне, составляющей 10% объема миокарда и более, или признаки множественного сосудистого поражения; дилатация левого желудочка, вызванная нагрузкой; повышенный захват радиопрепарата легочной тканью.

Признаки высокого риска по данным стресс-эхокардиографии: распространенные нарушения сократительной способности миокарда (≥ 3 сегментов) или в зоне кровоснабжения двух и более магистральных артерий [2], а также появление признаков ишемии миокарда на фоне небольших нагрузок; увеличение конечно-систолического размера левого желудочка на фоне нагрузки; ишемия правого желудочка; снижение фракции выброса на фоне выполнения пробы с нагрузкой [6].

Признаки высокого риска по данным эхокардиографии: фракция выброса в состоянии покоя $\leq 40\%$.

Признаки высокого риска по данным КТ КАГ: многососудистое обструктивное поражение КА; стеноз основного ствола левой коронарной артерии.

Признаки высокого риска являются показанием к консультации специалистов для решения вопроса об оперативном лечении.

Дифференциальная диагностика. При исходно низкой претестовой вероятности обструктивной ИБС, а также при отсутствии клинических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии стабильной ишемической болезни сердца и других заболеваний сердца, следует рассмотреть экстракардиальные причины болей в груди.

Заболевания костно-мышечной системы

Переломы ребер или позвонков — имеется анамнестическая связь возникновения боли с травмой;

— при переломах ребер боли тупые в покое, острые, режущие — при вдохе;

— боль усиливается при дыхании, движениях;

— ограничение движений грудной клетки на стороне поражения;

— болезненная пальпация области перелома;

— рентгенологические признаки перелома ребер.

Остеохондроз позвоночника

— локализация боли зависит от локализации поражения (шейный, грудной или поясничный отдел позвоночника);

— отмечается усиление боли после длительного пребывания в одной позе и/или при движениях;

— боль может иррадиировать по ходу корешков или носить опоясывающий характер по типу межреберной невралгии;

— часто выявляется болезненность при пальпации остистых отростков позвонков, паравертебральных точек на уровне пораженного отдела;

— напряжение мышц спины и шеи;

— положительные симптомы натяжения корешков;

— рентгенологические признаки дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника.

Костохондрит / синдром Титце

— боль и припухлость в области реберно-грудных сочленений (чаще — II–III ребра, реже — I и IV);

Таблица 3

Признаки высокого риска по результатам ВЭМ/Тредмила с верификацией ишемии по результатам ЭКГ (шкала Дьюка) [6]

Количество баллов	Риск
5 и более	Низкий
от -10 до 4	Средний
-11 и менее	Высокий

Примечание. Количество баллов = время выполнения нагрузки (в минутах) – (5 × отклонение сегмента *ST* в мм) – (4 × индекс стенокардии).

Индекс стенокардии: 0 — нет стенокардии; 1 — не лимитирующая стенокардия; 2 — лимитирующая стенокардия.

— болезненность при пальпации реберно-грудных сочленений;

— иногда — чувство стеснения в груди вследствие спазма мышц;

— боль может быть колющей или ноющей, длится несколько часов или дней;

— боль может усиливаться при кашле, смехе, глубоко дыхании.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Эзофагоспазм

— боль за грудиной, иногда очень интенсивная, с иррадиацией в челюсть, шею, спину;

— длительность боли в среднем от 5–10 мин до 1 ч;

— характерна связь с приемом пищи, возникновение боли при глотании;

— боль может купироваться приемом нитроглицерина.

Эзофагит / гастроэзофагеальный рефлюкс

— характерно возникновение боли в момент приема пищи или после еды, отмечается связь болевых ощущений с актом глотания;

— обычная продолжительность болевого приступа от 5 мин до 1 ч;

— боль может иррадиировать в спину, межлопаточную область;

— усиление боли отмечается при наклоне туловища вперед, в горизонтальном положении, при приеме алкоголя, курении;

— прием антацидов облегчает болевые ощущения;

— сопутствующие симптомы: изжога, отрыжка, ночной кашель, дискомфорт в эпигастральной области.

Аэрофагия

— возникает при избыточном заглатывании воздуха во время приема пищи;

— сопровождается чувством распирания в эпигастрии, ощущением нехватки воздуха;

— симптомы исчезают после отрыжки.

Рак пищевода

— возможны загрудинные боли, усиливающиеся при глотании;

— ощущение «застревания» пищевого комка.

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

— боли локализуются в области нижней трети грудины, иррадиируют в левое плечо;

— характерно ощущение жжения в пищеводе, гиперсаливация, отрыжка воздухом или съеденной пищей;

— боль усиливается после приема пищи, в положении лежа.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

— характерна боль в эпигастрии и за грудиной;

— отмечается связь боли с приемом пищи;

— прием антацидов может купировать боль.

Заболевания желчного пузыря

— боль, как правило тупая, локализуется в правом подреберье, может иррадиировать в шею, правое плечо, правую лопатку;

— может отмечаться связь боли с приемом пищи, особенно жирной.

Панкреатит

— интенсивная длительная боль в эпигастрии, иррадиирующая в спину, левую лопатку;

— связь боли с употреблением алкоголя и/или нарушениями диеты.

Другие заболевания

Опоясывающий герпес

— резко выраженная жгучая боль с локализацией по ходу чувствительных нервов, предшествующая появлению специфических высыпаний;

— интоксикация, лихорадка.

Межреберная невралгия

— интенсивная боль по ходу межреберных нервов, болезненность при пальпации межреберий;

— боль усиливается при дыхании, движениях;

— возможны гипо- или гиперестезия зон иннервации.

Нейроциркуляторная дистония

— тупая, ноющая или колющая разлитая боль в левой половине грудной клетки или локальная боль в области верхушки сердца, «прострелы»;

— связь боли с физической нагрузкой неотчетливая, иногда нагрузка облегчает боль;

— часто боль возникает на фоне эмоциональных нагрузок, при усталости;

— боли может сопутствовать тревожно-депрессивное состояние, сердцебиения, ощущение «дурноты», «тоскливые вздохи», неудовлетворенность выдохом;

— характерны жалобы на плохую переносимость душных помещений;

— лабильность пульса и АД, лабильность зубцов *T* и сегмент *ST* при функциональных ЭКГ-пробах.

Депрессия

— ноющие, давящие боли, ощущение дискомфорта в грудной клетке;

— отсутствие связи боли с физическими нагрузками, движением, приемом пищи;

— эффект от анальгетиков незначительный или отсутствует;

— сопутствующие симптомы: снижение настроения, бессонница, нарушения аппетита, слабость, утомляемость.

Заключение. Разнообразие симптоматики отдельных клинических форм стабильной ИБС требует тщательного рассмотрения жалоб пациентов и использования соответствующих методов инструментальной диагностики.

При определении показаний к хирургическому лечению выбор метода должен зависеть от претестовой вероятности обструктивной ИБС и доступности конкретной методики. При веде-

нии пациентов высокого риска диагноз следует подтвердить или опровергнуть в ограниченные сроки.

Ранняя диагностика ишемической болезни сердца позволяет своевременно назначить оптимальную медикаментозную терапию и в ряде

случаев отсрочить или избежать дорогостоящего планового и экстренного кардиохирургического лечения. Поэтому обследование должно быть ориентировано на раннюю диагностику всех форм стабильной ИБС и выявление факторов риска развития атеросклероза.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Клинические формы стабильной ИБС [4]

1. Эпикардиальная (обструктивная) ишемическая болезнь — проявляется классической стенокардией напряжения.

2. Вазоспастическая (вариантная) стенокардия или стенокардия Принцметала.

3. Микрососудистая стенокардия/дисфункция (синдром X).

4. Ишемическая КМП (проявляется развитием сердечной недостаточности, не рассматривается в статье).

Несмотря на то, что обследование пациентов с подозрением на ИБС ориентировано в первую очередь на выявление обструктивной ИБС, диагностика микрососудистой стенокардии и вазоспастической также важна [7–12]. Эти состояния не являются редкими и зачастую предшествуют развитию обструктивной формы заболевания. ИБС без значимых стенозов эпикардиальных коронарных артерий может развиваться и у женщин, и у мужчин, хотя у мужчин встречается реже. Так, при анализе распространенности обструктивных изменений КА было установлено, что 24% мужчин и 48% женщин с ИБС не имеют значимых стенозов по результатам инвазивной КАГ [7]. Вазоспастическая реакция в ответ на пробу с ацетилхолином, сопровождающаяся сужением эпикардиальных отделов КА была обнаружена у одной трети таких пациентов; и еще у одной трети пациентов была выявлена микрососудистая вазоспастическая реакция [7,12].

Микрососудистая стенокардия (синдром X) — заболевание, проявляющееся симптоматикой стенокардии, а также формированием ишемических изменений на фоне проведения проб с нагрузкой при отсутствии значимых стенозов коронарных артерий. Считалось, что пациенты с диагнозом синдрома X имеют хороший прогноз в связи с отсутствием обструктивных изменений в эпикардиальных отделах коронарных артерий по результатам КАГ. Характерные для ишемии миокарда относительно типичные симптомы связывали с повышенной болевой чувствительностью, а признаки ишемии миокарда при выполнении нагрузочных проб следствием поражения дистальных отделов коронарных артерий, которое невозможно определить на КАГ. В 1985 г. появился термин «микрососудистая стенокардия» (МСС), так как

было доказано, что в основе патогенеза лежит реально существующее поражение коронарных артерий, но не эпикардиальных (как при обычной стенокардии), а дистальных, с диаметром менее 500 мкм [11, 12]. По данным исследований ИБС без обструктивных изменений в эпикардиальных отделах коронарных артерий сопряжена с 5-летним риском неблагоприятных исходов (смерть, ОИМ, ОНМК) и составляет 2% для женщин (по сравнению с 0,4% в популяции без ИБС), и 6% для мужчин (по сравнению с 1,2% в популяции без ИБС) [4].

В течение последних двух десятилетий более детально изучались особенности патогенеза ИБС, и было установлено, что гемодинамически значимые стенозы в эпикардиальных отделах коронарных сосудов — это не единственный механизм развития ИБС (рис. 1). Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов приводит к ремоделированию стенки сосуда [10]. От типа ремоделирования будет зависеть патогенез ИБС и особенности симптоматики.

Первый тип ремоделирования, констриктивный, приводит к формированию бляшки, уменьшающей просвет коронарного сосуда. Другой тип, экстенсивный, приводит к формированию **плоской** бляшки, не суживающей коронарный сосуд, растущей снаружи от просвета, а значит и незаметной при выполнении обычной инвазивной КАГ [10]. Считается, что экстенсивный тип ремоделирования обычно формируется при поражении дистальных отделов коронарных сосудов и чаще развивается у женщин [6]. Важно отметить, что плоская бляшка также может быть субстратом для формирования тромба в КА с последующим развитием острого коронарного синдрома.

Более детальное изучение биохимических и гистологических факторов, определяющих развитие МСС, показало разнородность механизмов, способствующих развитию ишемии миокарда. Традиционно к факторам, способствующим развитию МСС относили артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию и курение. Но считается, что причины и механизмы этого состояния изучены недостаточно. Кроме эндотелиальной дисфункции, вклад в развитие ишемии вносит дисфункция гладких клеток со-

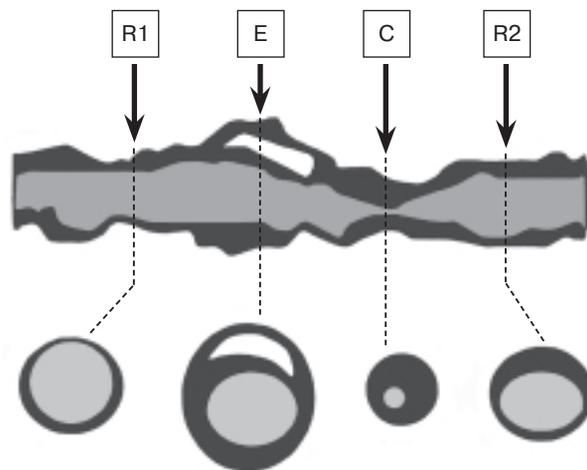


Рис. Виды ремоделирования: E — экспансивное ремоделирование; C — констриктивное ремоделирование; R1 — неизменный сосуд проксимальнее пораженного участка; R2 — неизменный сосуд дистальнее пораженного участка [10]

судистой стенки, приводящая к избыточной вазоконстрикции, и неспособности сосуда к дилатации в ответ на продукцию вазоактивных веществ, которые в норме должны привести к расширению сосуда и увеличению поступления крови к миокарду в момент увеличения потребности в кислороде.

При постановке диагноза МСС методом исключения необходимы данные инвазивной КАГ, так как о синдроме X говорят при отсутствии стенозирующего поражения КА. На практике, в связи с тем, что КАГ принято проводить в основном в группе высокого риска, диагностировать МСС можно по клиническим проявлениям микрососудистой стенокардии и результатам соответствующих данных неинвазивного обследования.

К *клиническим особенностям* относят следующие признаки: боль персистирует в течение нескольких минут несмотря на прекращение напряжения; эффект от приема нитратов слабый или замедленный; провоцирующим фактором может быть не только физическое, но и эмоциональное/ментальное напряжение; боль нередко возникает в состоянии физического покоя даже при стабильном течении [3].

Особенности инструментального обследования. Микрососудистый характер поражения определяет рассеянное и диффузное распределение очень небольших зон ишемии, плотность которых выше в субэндокардиальной области [8, 11]. Это отличает микрососудистое поражение от эпикардиального, при котором ишемии подвергается весь участок миокарда, получающий кровоснабжение от стенозированного сосуда, то есть прослеживается очаговость изменений. Поэтому у больных с обструктивной ИБС при проведении стресс-эхокардиографии можно обнаружить зоны гипокинезии, соответствующие зоне кровоснабжения поврежденной артерии, а у больных с микрососудистым поражением рассеянный ха-

рактер маленьких зон поражения обычно не приводит к формированию зон гипокинезии, так как сокращение будет обеспечено окружающими участками миокарда, не затронутыми ишемией; при этом на ЭКГ можно будет обнаружить изменения реполяризации, характерные для субэндокардиального ишемического повреждения в виде депрессии сегмента ST [11]. Исключение составляют тяжелые случаи — высокая плотность микрососудистого поражения приводит к утрате рассеянного характера распределения зон ишемии. Такое поражение скорее будет сопровождаться глобальным снижением сократительной способности миокарда. Кроме того, при прогрессировании МСС появляются признаки диастолической дисфункции миокарда [3].

Таким образом, при обследовании пациента с микрососудистой стенокардией электрокардиографические данные пробы с физической нагрузкой могут оказаться более информативными, чем данные стресс-эхокардиографии. Существует даже предположение о существовании альтернативного каскада ишемии миокарда [9]. Согласно этой теории при развитии ишемии на фоне воздействия провоцирующих факторов изменения на ЭКГ предшествуют изменениям на эхокардиограмме [9].

Вместе с тем, микрососудистое повреждение можно подтвердить более объективно, в частности, при использовании специальных дополнительных методик в момент проведения КАГ, а экспансивное ремоделирование можно выявить с помощью внутрисосудистого ультразвука. Некоторые данные позитронно-эмиссионной томографии также позволяют установить факт наличия микрососудистого поражения неинвазивно с высокой степенью точности. Однако в подавляющем большинстве случаев необходимости в использовании таких дорогостоящих методик не возникает [4].

Таким образом, диагноз можно установить клинически и/или при наличии положительных результатов проб с нагрузками. Для микрососудистой стенокардии характерны: ишемические изменения на ЭКГ в момент выполнения пробы с нагрузкой при отсутствии ишемических изменений по данным стресс-эхокардиографии, признаки нарушений перфузии можно обнаружить приблизительно в 50% случаев. Следует учитывать, что явно положительный результат ВЭМ пробы не следует считать ложноположительным у пациентов с отрицательными результатами стресс-эхокардиографии [12]. Стресс-эхокардиография обладает более высокой точностью при обследовании пациентов с обструктивным поражением КА [3].

Стенокардия Принцметала. Боль в груди имеет типичную локализацию (за грудиной), обычно

возникает в состоянии покоя, но иногда может развиваться на фоне выполнения физических нагрузок. Приступы обычно возникают ночью и в предутренние часы. Если боль очень сильная — показана госпитализация.

Боль проходит на фоне приема нитратов в течение нескольких минут [3]. При суточном мониторинговании ЭКГ можно наблюдать кратковременные эпизоды элевации сегмента *S-T*, для регистрации изменений нередко требуется повторное мониторирование.

По данным КАГ можно определить фокальный спазм на уровне эпикардальных отделов коронарных артерий в ответ на проведение пробы с ацетилхолином, сопровождающийся элевацией сегмента *S-T*.

Нередко на фоне приступа развиваются желудочковые нарушения ритма [3].

Таблица 4

Инструментальные методы обследования [3]

Метод	Особенности метода
ЭКГ в состоянии покоя	Можно обнаружить признаки перенесенного ОИМ, порока сердца, гипертрофических изменений. Можно выявить отклонения, которые будут препятствовать использованию ЭКГ в качестве метода для верификации ишемии при проведении проб с нагрузкой: — Нарушения внутрижелудочковой проводимости (блокада ЛНПГ, блокада ПНПГ) — Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта — Стимулируемый ритм желудочков — Перенесенный в прошлом ОИМ с формированием комплексов <i>QS</i> — Прием препаратов дигиталиса с формированием депрессии сегмента <i>ST</i> — Неспецифические изменения реполяризации со смещением сегмента <i>ST</i> на 1 мм выше или ниже изолинии — Для женщин смещение на 0,5 мм может стать препятствием для верификации транзиторной ишемии по данным ЭКГ [6] — Фибрилляция/трепетание предсердий — Частая желудочковая экстрасистолия NB: Отсутствие отклонений в состоянии покоя не исключает тяжелой ИБС
Эхокардиография в состоянии покоя	Позволяет исключить: — наличие порока сердца — наличие кардиомиопатии Позволяет обнаружить признаки перенесенных в прошлом инфарктов миокарда (зоны гипо- и дискинезии) Позволяет оценить сократительную способность миокарда в состоянии покоя (оценка прогноза при ИБС)
МРТ сердца в состоянии покоя при отсутствии возможности использовать Эхо-КГ	Позволяет исключить структурные изменения сердца и оценить сократительную способность левого желудочка. Используют при отсутствии противопоказаний к МРТ и при невозможности использовать эхокардиографию обычно вследствие ограниченного акустического окна
Суточное мониторирование ЭКГ	Обычно используют с целью диагностики вазоспастической стенокардии и обследования пациентов с аритмиями. Вместе с тем, можно выявить признаки безболевой ишемии, а также характерные для стенокардии изменения реполяризации
Рентгенография грудной клетки	Не дает диагностической и прогностической информации при стабильной стенокардии. Позволяет обнаружить признаки отека легких или заболевания легких как сопутствующую патологию или альтернативную причину болей в груди
ВЭМ/тредмил с ЭКГ	Тест используют для верификации диагноза; оценки эффективности медикаментозной терапии; для расчета нагрузки при ЛФК и оценки прогноза Оценивают смещение сегмента <i>ST</i> ; учащение пульса; нарастание АД; появление симптоматики; появление аритмии Результат может быть неинформативным при остановке проведения пробы до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений из-за возникновения ортопедических и прочих некардиальных проблем, а также в случаях, когда появившиеся изменения на ЭКГ неспецифичны В этих случаях проводят неинвазивное исследование с визуализацией или используют фармакологические пробы вместо проб с нагрузкой или КТ КАГ

Метод	Особенности метода
Стресс эхокардиография	Предпочтительнее проба с нагрузкой, при наличии ортопедических заболеваний и/или зон дискинезии для оценки жизнеспособности миокарда — фармакологическая проба. Ограничение: субоптимальное акустическое окно
Однофотонная эмиссионная КТ (перфузионная скintiграфия миокарда)	Используют для того, чтобы получить изображение поглощения радиопрепарата отдельными сегментами, которое отражает относительный региональный поток крови в миокарде. Миокардиальная гипоперфузия проявляется сниженным поглощением радиопрепарата во время нагрузки по сравнению с поглощением в состоянии покоя. Фармакологические препараты (аденозин, добутамин) используют как препарат, провоцирующий возникновение ишемии при неспособности больного к выполнению физических нагрузок. Для оценки кровотока используют радиопрепараты: Таллиум-201 (реже используется — высокий уровень радиации) или Технеций-99 (применяют чаще). Ограничения: у пациенток женского пола молочные железы могут создавать артефакт, снижающий специфичность методики
Позитронно-эмиссионная томография	Лучше перфузионной скintiграфии в плане качества изображения, определенности в интерпретации и диагностической точности. Однако скintiграфия доступнее и дешевле, чем ПЭТ и соответствующие радиопрепараты (рубидий, N-13-аммоний для оценки кровотока, фтор-дезоксиглюкоза для оценки метаболизма). ПЭТ обладает уникальной возможностью рассчитывать ток крови в мл/мин, что позволяет установить микрососудистое поражение; может быть выполнена оценка резерва миокардиального кровотока
Магнитно-резонансная томография (МРТ)	МРТ с добутамином может быть использована в случаях, когда проведение стресс-эхокардиографии невозможно (чаще по причине субоптимального акустического окна). При использовании гадолиния в качестве маркера кровотока можно провести оценку сегментарных и фокальных дефектов миокардиальной перфузии; также как и сниженный глобальный и региональный миокардиальный кровоток. Это позволяет оценить наличие микрососудистой дисфункции. Ограничения: метод дорогой и трудоемкий [8]
Мультиспиральная компьютерная томография сердца с коронарографией (КТ КАГ)	Введение контрастного вещества при проведении КТ КАГ позволяет визуализировать просвет коронарной артерии. Адекватная технология (64 среза и более) и отбор пациентов — необходимые условия. Исследование может быть назначено пациентам без ожирения, с синусовым ритмом, с ЧСС 65 импульсов в минуту и менее (можно при приеме бета-адреноблокаторов), способным задерживать дыхание, без почечной недостаточности и без аллергии на контрастное вещество; со степенью кальциноза не более 400 по шкале Агатсона. Количество кальцинированных участков коррелирует с выраженностью атеросклероза, но не со степенью стеноза КА. Исследование менее надежно у пациентов со стентами. Методика позволяет оценить только наличие обструктивной ИБС. Ввиду невысокой специфичности при положительном результате требуется дополнительное обследование. При обследовании женщин детородного возраста следует помнить об облучении. Исследование чаще назначают лицам с низкой вероятностью обструктивной ИБС для исключения диагноза, а также при противоречивых результатах неинвазивных исследований, если инвазивная КАГ не показана. Исследование не позволяет оценить функциональные особенности КА. КТ КАГ м. б. первым методом в списке инструментальных исследований
Мультиспиральная КТ — определение содержания кальция	Позволяет определить выраженность отложений кальция в коронарных сосудах. Кальцинированные участки обычно измеряют количественно, используя шкалу Агатсона. Количество кальция коррелирует с выраженностью атеросклероза коронарных артерий, однако, корреляция со степенью сужения коронарного сосуда очень невелика

Литература

1. Gill R. S., Collins J. S., Talley N. J. Management of noncardiac chest pain in women // *Women's Health*. — 2012. — Vol. 8. — № 2. — P. 131–145.
2. Mancini G. B., Gosselin G., Chow B. et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease // *Can. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 30. — № 8. — P. 837–849.
3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003.
4. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/ANGINA2013_Stable_Coronary_Artery_Disease_web_addenda.pdf. — Последнее посещение сайта 25.09.2015 г.

5. *Chest pain of recent onset Assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin.* Issued: March 2010 NICE clinical guideline 95 <http://www.nice.org.uk/guidance/CG95>. — Последнее посещение сайта 25.09.2015 г.

6. *Mieres J. H., Gulati M., Bairey Merz N. et al.* American Heart Association Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology; Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association // *Circulation*. — 2014. — Vol. 130. — № 4. — P. 350–379.

7. *Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al.* High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries The ACOVA Study (Abnormal COronary VASomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 59. — № 7. — P. 655–662.

8. *Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management* // *Circulation*. — 2010. — Vol. 121. — P. 2317–2325.

9. *Picano E.* The alternative «ischemic» cascade in coronary microvascular disease // *Cardiologia*. — 1999. — Vol. 44. — № 9. — P. 791–795.

10. *Pasterkamp G., Galis Z. S., de Kleijn D. P.* Expansive Arterial Remodeling: Location, Location, Location // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 650–657.

11. *Crea F., Camici P. G., Bairey Merz C. N.* Coronary microvascular dysfunction: an update // *Eur. Heart J.* — 2014. — 35. — № 17. — P. 1101–1111.

12. *Herrmann J. 1., Kaski J. C., Lerman A.* Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — № 22. — P. 2771–2782b.

Информация об авторах:

Кузнецова Ольга Юрьевна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Моисеева Ирина Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Дубикайтис Татьяна Александровна — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Адрес для контактов: fammedmapo@yandex.ru

УДК 616.831.71-009.7

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ АНОМАЛИИ АРНОЛЬДА—КИАРИ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Е. А. Кантимирова, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова
ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

HEADACHE CHARACTERISTICS AT ARNOLD-CHIARI MALFORMATION IN DIFFERENT AGES

E. A. Kantimirova, N. A. Shnyder, M. M. Petrova
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Аномалия Арнольда—Киари — это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, влияющих на структурные взаимоотношения между мозжечком, стволом мозга, верхними шейными отделами спинного мозга и костями основания черепа. Головная боль при аномалии Арнольда—Киари обусловлена недостаточностью венозного оттока и повышением внутричерепного давления. Авторами отмечено, что частота встречаемости головной боли при аномалии Арнольда—Киари имеет статистически значимую тенденцию к повышению в зависимости от степени пролапса миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие (от 0 до 1 типа) и пола — преимущественно у лиц женского пола, при этом не связано с повышением артериального давления.

Ключевые слова: аномалия Арнольда—Киари, головная боль, артериальная гипертензия, детский возраст, юношеский возраст, взрослые

Arnold-Chiari malformation is a group of the congenital anomalies of the hindbrain, affecting the structural relationship between the cerebellum, brain stem, the upper cervical spinal cord and the bones of the skull base. Headache with Arnold-Chiari malformation is caused by failure of venous outflow and increased intracranial pressure. Authors is noted that the frequency of occurrence of a headache at Arnold-Chiari malformation has a statistically significant tendency to increase depending on the degree of the prolapse tonsils in the foramen magnum (0 to type 1) and floor - preferably in females, with no associated with elevated blood pressure.

Keywords: Arnold-Chiari malformation, headache, hypertension, childhood, adolescence, adult.

Введение. Одной из частых жалоб пациентов на приеме у врача общей практики является головная боль. Появление головной боли (цефалгии) зачастую расценивается самими пациентами и врачами как проявление повышения артериального давления (АД) или головная боль напряжения. В клинической практике часто переоценивают роль этих состояний как причины головной боли, что приводит порой к диагностическим ошибкам и неправильной врачебной тактике. Особенно часто диагностические ошибки возникают при так называемой «типичной» головной боли. Это головная боль, которая чаще возникает ночью или рано утром, после пробуждения (больной просыпается с головной болью). Боль обычно бывает не очень интенсивной и ощущается больными как тяжесть или распирающие в затылке, в области лба или по всей голове («тупая» головная боль). Иногда головная боль несколько усиливается при сильном кашле, наклоне головы, натуживании, а также в горизонтальном положении. Больные могут отмечать перманентные и пароксизмальные вегетативные наруше-

ния, гипервентиляционный синдром, нарушен ночной сон [1]. Боль может сопровождаться небольшой пастозностью век, лица. В течение дня боли обычно проходят самостоятельно. В ряде случаев (но не всегда!) головная боль такого характера может быть ассоциирована с повышенными цифрами АД, а именно диастолического (выше 120 мм рт. ст.). Необходимо помнить, что такой характер головной боли является ведущими при аномалии Арнольда—Киари (ААК) и обусловлен недостаточностью венозного оттока и повышением внутричерепного давления.

ААК — это группа врожденных аномалий развития заднего мозга, влияющих на структурные взаимоотношения между мозжечком, стволом мозга, верхними шейными отделами спинного мозга и костями основания черепа [2, 3]. При ААК низко расположенные миндалины мозжечка затрудняют свободную циркуляцию спинномозговой жидкости между головным и спинным мозгом [4]. По некоторым данным, данная аномалия встречается у женщин в три раза чаще, чем у мужчин [5].

Цель: изучение частоты встречаемости и клинических особенностей головной боли при аномалии Арнольда—Киари 0-го и 1-го типов в зависимости от пола и возраста наблюдаемых пациентов в амбулаторной практике невролога.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии института последипломного образования, кафедры поликлинической терапии с курсом семейной медицины института последипломного образования, и Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования центра мозга (НЦ УК) ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск) в рамках комплексных исследований по теме № 210-16 «Эпидемиологические, генетические и нейрофизиологические аспекты заболеваний нервной системы (центральной, периферической и вегетативной) и превентивная медицина» (номер государственной регистрации 0120.0807480). Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета.

Проанализирована случайная выборка амбулаторных карт пациентов, обращавшихся за неврологической помощью в период с 2008 по 2014 г. Таким образом, временной срез проведенного исследования составил 6 лет. Всего проанализировано 2039 амбулаторных карт. Согласно критериям включения и исключения, перечисленным ниже, было выбрано 70 из 2039 случаев ААК (3,4%). *Критерии включения:* нейрорадиологически верифицированная ААК 0 типа и 1 типа; мужской и женский пол, возраст пациентов от 1 года и старше. *Критерии исключения:* предположительный диагноз ААК, радиологически не подтвержденный; другие врожденные пороки головного мозга. Методы диагностики: клинический неврологический, нейрорадиологический (магнитно-резонансная томография — МРТ — головного мозга 1,5 Тесла, фазово-контрастная ликворография).

Статистическая обработка базы данных проводилась согласно требованиям, предъявляемым к статистическому анализу биомедицинских данных, с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 7.0 [StatSoft, USA], SPSS 22.0. Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартной ошибки. Вид распределения определялся с помощью критерия Шапиро—Уилкса. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представлены медианами и квартилями — Me [Q25; Q75]. Для сравнения параметрических (количество нормально распределенных признаков) данных в группах наблюдения применяли t-критерий Стьюдента и Фишера. В качестве характеристики границ ожидаемых отклонений рассчитывался 95% до-

верительный интервал (ДИ). Межгрупповое сравнение значимости при непараметрическом распределении, связанных клинических и параклинических параметров проводилось с помощью парного критерия Уилкоксона, а при несвязных выборках — критерия Манна—Уитни. Критический уровень значимости тестов определен при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Общая выборка пациентов составила 70 человек в возрасте от 4 до 64 лет, медиана возраста — 25 [17; 34] лет, в том числе: 30 (42,8 ± 7,1%) лиц мужского пола и 40 (57,2 ± 7,1%) лиц женского пола. Согласно международной возрастной периодизации распределение наблюдаемых больных с ААК было следующим.

1 группа — детский возраст (от периода новорожденности до 13 лет 11 мес) — 13 из 70 (18,5%) человек. Возраст детей с ААК варьировал от 4 лет до 13 лет, медиана возраста составила 10 [9; 12] лет. Распределение по полу: 7 (53,8%) девочек, медиана возраста 12 [10; 12] лет, и 6 (46,2%) мальчиков, медиана возраста — 8,5 [5; 9] лет.

2 группа — юношеский возраст (от 14 лет до 20 лет 11 мес) — 11 из 70 (15,7%) человек, возраст которых варьировал от 14 до 20 лет, медиана возраста составила 17 [16; 19] лет. Распределение по полу: 3 (27,3%) девушки, медиана возраста — 18 [16; 19] лет, и 8 (72,7%) юношей, медиана возраста — 17 лет [15,5; 19,5] лет.

3 группа — взрослые (от 21 года и старше): 46 из 70 (65,7%) человек, возраст которых варьировал от 21 года до 64 лет, медиана возраста составила 30,5 [25; 47] лет. Распределение по полу: 30 (65,2%) женщин, медиана возраста — 30 [26; 47] лет, и 16 (34,8%) мужчин, медиана возраста — 31,5 [24; 42,5] лет.

Цефалгический синдром разной степени выраженности наблюдался у 26 из 70 (37,1%) пациентов.

В первой возрастной группе (детский возраст) различия по частоте встречаемости головной боли были статистически значимыми. При ААК 0 типа у 1 из 7 девочек отмечалась умеренная головная боль (14,3%), у 1 из 6 мальчиков — выраженная головная боль (16,7%). При ААК 1 типа жалобы на легкую головную боль предъявляли 2 из 7 девочек (28,6%), на умеренную — 1 из 7 (14,3%), у мальчиков головная боль не отмечена.

Во второй возрастной группе (юношеский возраст) отмечалось значимое увеличение жалоб на умеренную головную боль у юношей как при ААК 0 типа — 1 из 8 (12,5%), так при ААК 1 типа 2 из 8 (25%), девушки жалобы на головную боль при обоих типах ААК не отмечали.

В третьей возрастной группе (взрослые) жалобы на головную боль при ААК 0 типа чаще предъявляли мужчины — легкая головная боль 1 из 16 (6,2), у женщин — не отмечалась, умерен-

ная головная боль у мужчин и женщин в 3 из 16 (18,8%) и 2 из 20 (6,7%) соответственно, выраженная головная боль не наблюдалась. При ААК 1 типа головная боль у мужчин головная боль не наблюдалась, у женщин легкая у 4 из 30 (13,3%), умеренная — 5 из 30 (16,6%), выраженная — 3 из 30 (10%).

В целом отмечено повышение частоты головной боли при ААК у лиц женского пола в 18 из 40 случаев (45%) по сравнению с лицами мужского пола — 8 из 30 (26,6%), при этом при увеличении степени пролапса миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие отмечалось значимое увеличение частоты головной боли у лиц женского пола: при ААК 0 типа головная боль у мужчин диагностирована в 1 из 30 случаев (3,3%), у женщин — 3 из 40 случаев (7,5%), при ААК 1 типа — у мужчин в 2 из 30 случаев (6,7%), у женщин 15 из 40 случаев (37,5%). Повышение же артериаль-

ного давления отмечалось только у 2 из 30 (6,7%), лиц мужского пола. У данных пациентов отмечалось повышение систолического артериального давления до II степени.

Выводы. Таким образом, результаты данного пилотного исследования показали, что частота встречаемости головной боли при ААК имеет статистически значимую тенденцию к повышению в зависимости от степени пролапса миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие (от 0 до 1 типа) и пола (преимущественно у лиц женского пола), при этом не связана с повышением артериального давления. Наличие головной боли «типичного» характера, требует настороженности врачей различных специальностей в плане исключения пороков развития ЦНС — аномалии Арнольда—Киари, и требует разработки современных алгоритмов дифференциальной диагностики.

Литература

1. Гнездилов А. В., Авакян Г. Н., Сыровегин А. В., Загорулько А. В., Медведева Л. А. Эффективность мексидола в снижении головных болей напряжения // Сибирское медицинское обозрение. — 2004. — Т. 30. — № 1. — С. 48–50.
2. Milhorat T. M., Nishikawa M., Kula R. W., Dlugacz. Y. D. Mechanisms of cerebellar tonsil herniation in patients with Chiari malformations as a guide to clinical management // Acta Neurochir. — 2010. — V. 152. — P. 1117–1127.
3. Кантимирова Е. А., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Алексеева О. В., Петрова М. М. Случай апноэ сна у ребенка при аномалии Арнольда—Киари // Тезисы научно-практической конференции День педиатра ФМБА России, Железнодорожск, 18–19 сентября 2014 // Вестник Клинической больницы № 51. — 2014. — Т. 5. — № 4(2). — С. 59–60.
4. Клинико-томографические соотношения при синдроме Арнольда—Киари Латышева В. Я., Олизарович М. В., Филлюстин А. Е., Гурко Н. А. // Международный неврологический журнал. — 2011. — Т. 7. — № 45. — С. 6–11.
5. Speer M. C., Enterline D. S., Mehlretter L. et al. Chiari type I malformation with or without syringomyelia: prevalence and genetics // J Genet Couns. — 2003. — V. 12. — P. 297–311.

Сведения об авторах:

Кантимирова Елена Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, врач терапевт-сомнолог неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. E-mail: kantilea@mail.ru

Шнайдер Наталья Алексеевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. E-mail: naschnaider@yandex.ru

Петрова Марина Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. E-mail: stk99@yandex.ru

УДК 613.287-053.2:637.146

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ФЕРМЕНТИРОВАННЫХ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ

О. Ю. Носкова¹, М. С. Григорович¹, М. Д. Ардатская²,

¹ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, Киров, Россия;

²ООО «Уни-мед», Москва, Россия

THE PROSPECTS OF USING NEW FERMENTED SOUR MILK FOOD PRODUCTS WITH HEALTHY INFANTS

O. Y. Noskova¹, M. S. Grigorovich¹, M. D. Ardatskaya²

¹Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia;

²Limited liability company «Uni-med», Moscow, Russia

© О. Ю. Носкова, М. С. Григорович, М. Д. Ардатская, 2015 г.

В статье представлены результаты работы по оценке влияния кисломолочных продуктов питания, ферментированных и неферментированных пробиотиками, на антропометрические данные, общеклинические параметры и показатели функциональной активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста. По результатам первичного обследования в выборку вошли 103 ребенка, которые были разделены на группы: группа детей, получавших ферментированные пробиотиками (*Bifidobacterium longum*, *Streptococcus termophilus*) продукты (1-я группа, n = 36, получала биоряженку, 2-я группа, n = 34 — биопростоквашу), группу сравнения, n = 33, дети которой получали неферментированный детский кефир. Результаты исследований в динамике через 4 нед показали, что прием всех кисломолочных продуктов сопровождается положительной адекватной прибавкой массы и роста за период наблюдения и не вызывает нарушений показателей красного роста крови. Но именно ферментированные пробиотиками продукты оказывают достоверно значимое положительно влияние на показатели метаболической активности кишечной микробиоты — короткоцепочечные жирные кислоты в кале — в отличие от группы сравнения.

Ключевые слова: дети раннего возраста, короткоцепочечные жирные кислоты в кале, кисломолочные продукты прикорма.

The article presents the results of the evaluation of the influence of fermented and non-fermented sour milk food products with probiotics on anthropometric data, general clinical parameters and indicators of the functional activity of intestine microbiota in infants. Based on the results of initial examination 103 children were chosen and divided into the following groups: the main group receiving products fermented with probiotics (*Bifidobacterium longum*, *Streptococcus termophilus*) (subgroup 1, n = 36, received bioryazhenka, subgroup 2, n = 34, received bioprostokvasha); the control group received non-fermented baby kefir. The results of research in dynamics in 4 weeks showed that intake of all sour milk products was accompanied with positive adequate growth in height and weight (within the period of observation) and doesn't cause disturbances in indicators of red blood cells and hemoglobin. But it's the fermented with probiotics products have a sufficient positive influence on the metabolic activity of intestine microbiota — short-chained fatty acids in feces — in contrast to the control group.

Keywords: infants, short-chained fatty acids in feces, sour-milk feeding up properties.

Актуальность. По данным многочисленных исследований установлено, что в основе роста частоты патологических состояний инфекционного и неинфекционного генеза лежат нарушения регулирования обмена веществ на уровне эпигенетических процессов в периоде раннего развития [1–3]. Эпигенетические реакции связаны с экспрессией генов и последующим синтезом белковых молекул, оказывающих разноплановое влияние на функционирование макроорганизма [1, 2, 4]. Научно обоснован тот факт, что определяющим

этапом эпигенетического программирования, зависящим в первую очередь от питания матери во время беременности, характера вскармливания и питания ребенка в первые 2 года жизни, а также от состояния микробиоценоза, является первая тысяча дней онтогенетического развития макроорганизма [1–3, 5]. Исследования последствий нарушения питания на ранних этапах онтогенеза позволили сформулировать концепцию метаболического импринтинга — «программирования» питанием. Характер питания оказывает

существенное влияние на состав и функциональную активность микробиоценозов. Установлено, что на протяжении жизни человека кишечная микробиота путем выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) оказывает регулирующее влияние на все функции и системы организма, включая эпигенетические механизмы [3, 6, 7]. Нарушения характера питания, формирование неоптимального состава микробиоты в критические периоды раннего развития определяют направленность процессов эпигенетического программирования, имеющих долговременные последствия для здоровья и жизни человека [1]. Учитывая вышесказанное, поиск путей оптимизации питания и становления кишечного нормобиоценоза в первые годы жизни ребенка сохраняет свою актуальность и приобретает новое значение для формирования здоровья в последующие периоды жизни. Представляет интерес и возможность персонализированного подбора продуктов функционального питания с целью коррекции микробиоты [1, 3, 4, 8, 9].

Цель исследования: оценка влияния кисломолочных продуктов, ферментированных и неферментированных пробиотиками, на антропометрические данные, общеклинические параметры и показатели функциональной активности кишечной микробиоты у детей раннего возраста.

Материалы и методы. Первоначально под наблюдением находились 130 здоровых детей в возрасте 8–12 мес. Открытое проспективное клиническое наблюдение, одобренное локальным этическим комитетом Кировской ГМА (выписка из протокола № 12-11 от 06.06.2012), проводилось на клинической базе ГБОУ ВПО Кировская ГМА — в детском поликлиническом отделении № 2 КОГБУЗ «Кировский детский городской клинический лечебно-диагностический центр» г. Кирова. С учетом критериев включения (наличие письменного согласия родителей на участие в исследовании, отсутствие острых инфекционных заболеваний в течение 30 дней до начала исследования) и исключения (непереносимость белка коровьего молока в анамнезе, положительный тест на лактазную недостаточность по методике Бенедикта; наличие анемии; наличие симптомов нарушений пищеварения к моменту исследования; развитие острых инфекционных заболеваний в период получения исследуемых продуктов, отказ от приема продукта) после первичного обследования 107 детей случайным методом были разделены на группы. Основную группу составили 70 детей, которые получали ферментированные пробиотическими штаммами (*Bifidobacterium longum*, *Streptococcus termophilus*) кисломолочные продукты функционального питания: 1-я группа, $n = 36$, получала продукт на основе топленого молока — биоряженку, 2-я группа, $n = 34$, — на основе высоко-пастеризованного

молока — биопростоквашу [10]. Группа сравнения включала 37 детей, получавших неферментированный пробиотиками детский кефир. Известно, что ферментированные биопродукты за счет активности заквасочных культур (*Bifidobacterium longum*, *Streptococcus termophilus*) и ферментирования (сбраживания) ими молочного белка и сахара не только обогащаются продуктами метаболизма пробиотических штаммов, но и в отличие от традиционного кефира (который заквашивается кефирным грибом, имеющим аллергический потенциал) имеют невысокую кислотность, приближенную к адаптированным продуктам (кислотность кефира — 110 0Т, ферментированных продуктов — 60–80 0Т) [10, 11]. Это обеспечивает высокие органолептические и функционально-пробиотические свойства биопродуктов при отличной переносимости в сравнении с традиционным кефиром [11]. На протяжении 4 нед наблюдавшиеся во всех группах дети получали кисломолочные продукты прикорма в соответствии с Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2011 г.) — ежедневно однократно по 150 мл. Все группы были сопоставимы по виду вскармливания, антропометрическим данным и количеству принятого продукта за период исследования. В ходе наблюдения за детьми в динамике оценивали антропометрические параметры, данные общеклинических исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма), состояние функциональной активности микробиоты по уровню и спектру КЖК в кале методом газожидкостной хроматографии с расчетом анаэробного индекса (АИ) (проф. М. Д. Ардатская) [12]. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10. Рассчитывались показатели: среднее значение, доверительный интервал и среднее квадратичное стандартное отклонение для вероятной ошибки 95% ($p < 0,05$), стандартная ошибка среднего арифметического, критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высоко достоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В процессе наблюдения в 1-й и 2-й группах детей отказов от приема продуктов не было, дети с удовольствием принимали биоряженку и биопростоквашу соответственно, в то время как 4 ребенка группы сравнения в процессе исследования были исключены из наблюдения по причине отказа принимать продукт из-за особенностей его органолептических свойств (кислый вкус). Во всех группах при дальнейшем динамическом наблюдении ни у одного ребенка не было зарегистрировано каких-либо патологических клинических проявлений со стороны органов и систем (изменение кож-

ных покровов, стула и др.), связанных с приемом данных продуктов. Оценка массо-ростовых показателей ($n = 102$) свидетельствовала о физиологической прибавке массы и роста за период наблюдения во всех группах [13].

При анализе показателей периферической крови ($n = 97$) во всех исследуемых группах при различных видах вскармливания (подгруппа А — на грудном вскармливании, подгруппа Б — на

смешанном и искусственном вскармливании) уровни гемоглобина и эритроцитов на фоне приема продуктов прикорма находились в пределах границ возрастной нормы ($p > 0,05$) (табл.) [13, 14]. По результатам динамики параметров лейкоцитарной формулы крови, общего анализа мочи и копроцитограммы на фоне приема исследуемых продуктов не было выявлено каких-либо нежелательных реакций со стороны органов и систем.

Таблица № 1

Содержание эритроцитов и гемоглобина в крови у детей на фоне приема кисломолочного прикорма в зависимости от вида вскармливания, $n = 97$ ($M \pm m$, $p > 0,05$ при сравнении внутри подгрупп в динамике)

Группы	Подгруппы*	Эритроциты, $10^{12}/л$		Гемоглобин, г/л	
		до приема	после приема	до приема	после приема
1-я группа, $n = 35$	Подгруппа А, $n = 16$	$4,6 \pm 0,08$	$4,58 \pm 0,06$	$117,94 \pm 0,05$	$116,19 \pm 0,96$
	Подгруппа Б, $n = 19$	$4,61 \pm 0,06$	$4,62 \pm 0,06$	$124,37 \pm 1,36$	$120,89 \pm 1,58$
2-я группа, $n = 30$	Подгруппа А, $n = 15$	$4,68 \pm 0,07$	$4,54 \pm 0,05$	$120,6 \pm 1,58$	$120,0 \pm 1,5$
	Подгруппа Б, $n = 15$	$4,68 \pm 0,06$	$4,55 \pm 0,06$	$122,93 \pm 1,37$	$119,73 \pm 1,53$
Группа сравнения, $n = 32$	Подгруппа А, $n = 18$	$4,63 \pm 0,07$	$4,7 \pm 0,07$	$120,11 \pm 1,4$	$120,06 \pm 1,44$
	Подгруппа Б, $n = 14$	$4,41 \pm 0,07$	$4,54 \pm 0,08$	$121,43 \pm 1,5$	$122,29 \pm 1,55$

Примечание: *Подгруппа А — дети на грудном вскармливании, подгруппа Б — на смешанном и искусственном вскармливании.

При первичной оценке спектра КЖК ($n = 103$) у 70% детей отмечался анаэробный тип нарушений с достоверным повышением содержания пропионовой (С3) и масляной (С4) кислот ($p < 0,05$), со снижением уксусной (С2) кислоты ($p < 0,05$); тенденцией к снижению суммарного абсолютного содержания кислот (САСК) ($p > 0,05$) и отклонением АИ в область отрицательных значений ($p < 0,05$) в сравнении с референсными показателями. У остальных 30% детей зарегистрирован аэробный тип изменений и, наряду с выраженной тенденцией к снижению САСК ($p > 0,05$), отмечено достоверное повышение относительного количества С2, и смещение АИ в область слабо отрицательных значений ($p < 0,05$). Отдельного внимания заслуживает оценка изоформ КЖК, свидетельствующих об активации протеолитической флоры, метаболизирующей белки, что является одним негативных проявлений дисбиотических состояний [15]. Уровень суммарного относительного содержания изокасилов (СОСiСн) у детей при анаэробном типе имел тенденцию к снижению, при аэробном отмечалось достоверное повышение данного параметра; при обоих типах метаболического профиля отмечалось резкое увеличение отношения абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (iC5/C5) (рис. 1). При повторном исследовании наблюдалось восстановление уровня КЖК во всех группах, с более выраженной достоверной положительной динамикой

в 1-й и 2-й группах, отличающиеся по значимости в зависимости от исходного типа профиля КЖК и принимаемого продукта. В 1-й группе наблюдалась более значимая динамика при «аэробном» типе, во 2-й группе — при «анаэробном» типе по следующим показателям: повышение САС КЖК (до $4,05 \pm 1,44$ мг/г в 1-й группе; до $4,58 \pm 1,38$ мг/г во 2-й группе); восстановление С2, С3 и С4 кислот до нормальных значений в обоих случаях ($p > 0,05$), тенденцией к нормализации АИ ($-0,280 \pm 0,019$ ед. в 1-й группе, $-0,333 \pm 0,019$ ед. во 2-й группе). В группе сравнения отмечалась незначительное повышение САСК, тенденция к снижению С2 и повышению долей С3 и С4 кислот ($p > 0,05$), изменение АИ в сторону нормальных значений в динамике недостоверно, значение АИ не достигает целевых значений ($p < 0,05$). По результатам оценки состояния протеолитической флоры после приема продуктов выявлено, что уровень СОСiСн при анаэробном и аэробном типах в 1-й и 2-й группах имел более выраженную тенденцию к восстановлению показателя до референсных значений в отличие от группы сравнения. Оценка показателя iC5/C5 (рис. 1) при обоих типах показала, что в 1-й и 2-й группах имела место достоверная положительная динамика в отличие от группы сравнения (достигающая референсных значений при аэробном типе).

Заключение. Проведенное динамическое клиническое наблюдение показало, что ферменти-

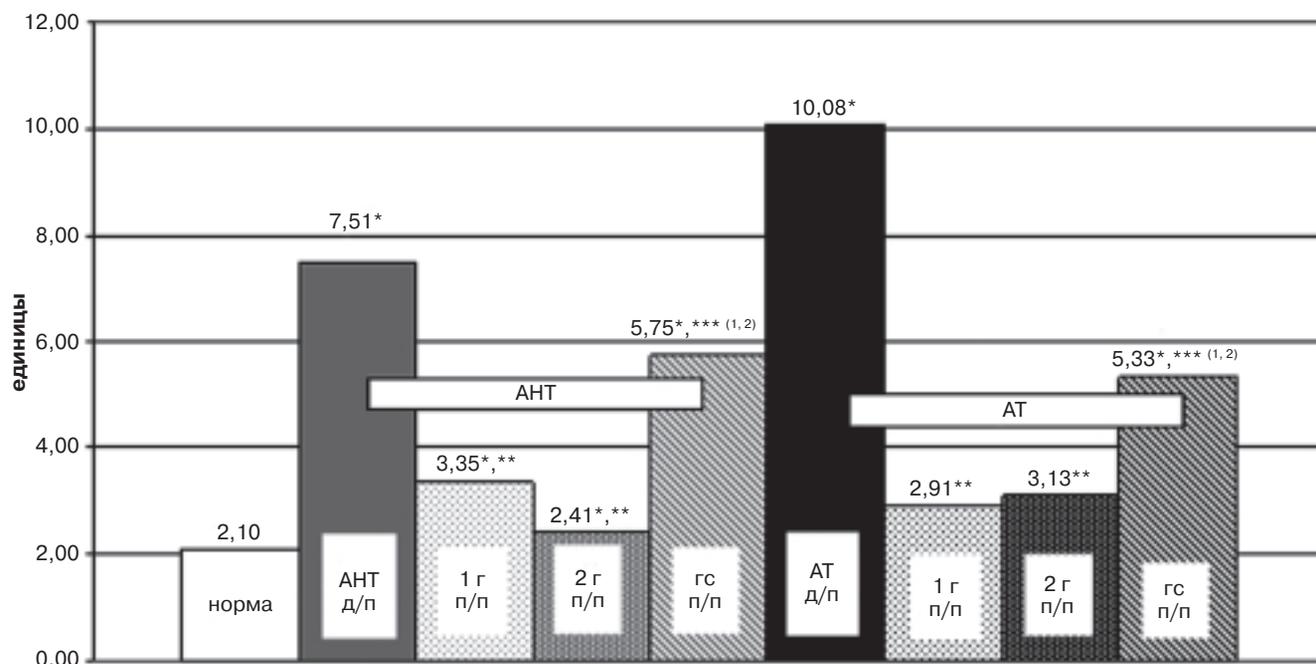


Рис. 1. Отношение iC5/C5 в кале у детей при анаэробном и аэробном типах метаболических профилей микробиоты в зависимости от свойств кисломолочного прикорма в динамике исследования

Примечание: 1г — 1-я группа, 2г — 2-я группа, гс — группа сравнения, изоC5/C5 — отношение абсолютного содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте; д/п — до приема, п/п — после приема; АНТ — анаэробный тип метаболического профиля короткоцепочечных жирных кислот в кале; АТ — аэробный тип метаболического профиля короткоцепочечных жирных кислот в кале; р < 0,05: * — при сравнении показателей с нормой (референсными значениями), ** — при сравнении показателей на фоне приема продуктов прикорма, *** при сравнении показателей на фоне приема продуктов прикорма между группами.

рованные пробиотиками и неферментированные кисломолочные продукты у детей раннего возраста оказывают положительное влияние на физическое развитие детей и на общеклинические показатели. Однако именно продукты функционального питания, ферментированные *B. longum* и *St. termophilus*, оказывают достоверно значимое положительное влияние на становление процессов метаболической активности кишечной

микробиоты у детей в виде нормализации уровня и спектра КЖК, не наблюдавшееся на фоне неферментированного продукта. При этом оценка спектра КЖК позволяет более персонально подойти к подбору функционального продукта питания в зависимости от типа метаболического профиля (биопростокваша оптимальна при «анаэробном» типе, а биоряженка — при «аэробном» типе нарушений активности микробиоты).

Литература

1. Шендеров Б. А. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике хронических соматических заболеваний // Вопросы диетологии. — 2015. — № 1. — С. 23–22.
2. Щеплягина Л. А., Нетребенко О. К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) // Лечение и профилактика. — 2012. — № 2. — С. 7–16.
3. Licciardi P. V., Wong S.-S., Tang M. L. K., Karagiannis T. C. Epigenome targeting by probiotic metabolites. — Gut Pathogens. — 2010. — P. 2–24.
4. Шендеров Б. А. Роль питания и кишечной микрофлоры в программировании и реализации эпигенома здоровых и больных людей // Вестник восстановительной медицины. — 2012. — № 3. — Т. 49. — С. 102–107.
5. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // Педиатрическая фармакология. — 2015. — № 1. — С. 38–45.
6. Licciardi P. V., Ververis K., Karagiannis T. C. Histone Deacetylase Inhibition and Dietary Short-Chain Fatty Acids. — Allergy. — 2011. — № 6. — P. 1–8.
7. Микробиология: фундаментальные и прикладные проблемы / Под ред. Н. Н. Плужникова, Я. А. Накатиса, О. Г. Хурцилавы. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. — 304 с.

Оригинальные научные исследования

8. *Saimine S., Isolauri E., Saimine E.* Clinical use of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges // *Antonie Van Leeuwenhoek*. — 1996. — № 70. — P. 347–355.

9. *Guerin-Danan C., Chabanet C., Pedone C., Popot F., Vaissade P., Bouley C.* Milk fermented with yogurt cultures and *Lactobacillus casei* compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants 1–3 // *Am J Clin Nutr*. — 1998. — № 67. — P. 7–111.

10. ГОСТ Р 52349-2005 «Продукты пищевые функциональные. Термины и определения».

11. *Технический* регламент Таможенного союза «О безопасности молока молочной продукции» (ТР ТС 033/2013).

12. *Ардатская М. Д.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. — М., 2003. — С. 45.

13. *Справочник* врача-педиатра. Под ред. А. Г. Румянцева, А. В. Картелишева, В. М. Чернова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 688 с.

14. *Кильдиярова Р. Р.* Лабораторные и функциональные исследования в практике педиатра: Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 160 с.

15. *Малкоч А. В., Бельмер С. В., Ардатская М. Д.* Функциональные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и кишечная микрофлора // *Педиатрическая фармакология*. — 2009. — № 5. — С. 70–75.

Информация об авторах

Носкова Ольга Юрьевна — ассистент кафедры семейной медицины и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-диетолог КОГБУЗ «Кировский детский городской клинический лечебно-диагностический центр»

Григорович Марина Сергеевна — д. м. н. доцент, заведующий кафедрой семейной медицины и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ардатская Мария Дмитриевна — д. м. н. профессор, генеральный директор ООО «Уни-мед», г. Москва

Адрес для контактов: olgan-82@mail.ru

УДК 614.25:616-006.441-07-08:615.28

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Г. В. Киселева, Ф. Ислам

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COMBINED COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENT IN GENERAL PRACTICE

G. V. Kiseleva, F. Islam

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Г. В. Киселева, Ф. Ислам, 2015 г.

В статье представлен клинический случай наблюдения пациентки с токсической кардиомиопатией и орофарингеальным кандидозом на фоне химиотерапии антибиотиком антрациклинового ряда (доксорибуцином).

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, антрациклины, токсическая кардиомиопатия, орофарингеальный кандидоз.

The article presents the observation of patients with toxic cardiomyopathy and oropharyngeal candidiasis after chemotherapy with anthracyclines, particularly with «doxorubicin»

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, anthracyclines, toxic cardiomyopathy, oropharyngeal candidiasis, doxorubicin.

Введение. Неходжкинские лимфомы — это группа заболеваний, характеризующихся моноклональной пролиферацией атипичных лимфоидных клеток в лимфатических зонах [1].

Значительное увеличение заболеваемости неходжкинской лимфомой произошло в течение последних 4 лет. Количество заболевших увеличилось более чем на 80% по сравнению с 1973 г. В 2001 г. По оценкам специалистов зарегистрировано 56 200 новых случаев, из которых 26 300 закончились летальным исходом.

Большинство неходжкинских лимфом (от 80 до 85%) происходят из В-клеток, в остальных случаях источником опухоли являются Т-клетки или натуральные киллеры.

Причина возникновения неходжкинских лимфом неизвестна, хотя имеются убедительные признаки вирусной природы заболевания (например, вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы человека, вирус Эпштейна—Барр, ВИЧ). Факторами риска развития неходжкинских лимфом являются иммунодефицитное состояние (вторичная посттрансплантационная иммуносупрессия, СПИД, первичные иммунные заболевания, терапия иммуносупрессорами), воздействие некоторых химических соединений.

У многих больных заболевание манифестирует бессимптомной периферической лимфаденопатией. Увеличение лимфатических узлов явля-

ется наиболее распространенным проявлением лимфомы. Симптомы могут также включать лихорадку, ночную потливость, потерю веса и хроническую усталость.

Гистологическими критериями диагностики при биопсии являются нарушение нормальной структуры лимфатического узла и инвазия капсулы, а также обнаружение в расположенной рядом жировой ткани характерных опухолевых клеток. Иммунофенотипирование позволяет выявить природу клеток, идентифицирует специфические подтипы, а также определяет прогноз и тактику ведения больного.

Наличие панлейкоцитарного антигена CD45 помогает исключить метастатический рак, который нередко обнаруживается при дифференциальной диагностике недифференцированных типов рака.

Лечение неходжкинской лимфомы значительно варьирует в зависимости от клеточного типа лимфомы.

Химиотерапия является краеугольным камнем лечения лимфом. Комбинированные схемы сочетают в себе использование антибиотиков антрациклинового ряда (антрациклинов) и глюкокортикостероидов. Однако использование данного метода лечения часто сопровождается развитием нежелательных побочных эффектов. В данной статье мы рассмотрим только два наиболее часто

встречающихся из них, это кардиотоксический эффект и оральная кандидоз.

Антибиотики антрациклинового ряда, такие как доксорубин и идарубин, остаются важным классом химиотерапевтических агентов. К сожалению, возможность их эффективного применения ограничивается суммарной дозой, при которой развивается кардиотоксичность, приводящая к возникновению необратимой сердечной недостаточности.

Антрациклиновые антибиотики появились в 1950-х гг., когда из почвенной бактерии *Streptomyces peucetius* был выделен доксирубин [2].

Несмотря на то, доксорубин стал одним из наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, было отмечено, что его использование часто провоцировало развитие сердечной недостаточности [3, 4].

Последующие исследования, связанные с оценкой изменений фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне химиотерапии антрациклинами, подтвердили совокупное дозозависимое снижение ФВ ЛЖ, особенно при суммарных дозах доксорубина более 350 мг/м^2 [5, 6].

По влиянию на кардиомиоциты токсический эффект можно разделить на два основных типа [7]. Тип I кардиотоксичности вызван смертью кардиомиоцитов, вследствие некроза или апоптоза. Тип II кардиотоксичности вызван дисфункцией кардиомиоцитов. Понимание этиологии токсического эффекта позволило развить превентивные стратегии направленные на предотвращение нежелательных эффектов.

Как было отмечено выше, наибольшим фактором риска развития антрациклиновой кардиотоксичности, является увеличение суммарной дозы препарата. Другими факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, предварительная медиастинальная лучевая терапия и артериальная гипертензия [4].

Основными препаратами для предупреждения нежелательных токсических влияний на кардиомиоциты является группа бета-адреноблокаторов [8, 9].

В недавнем исследовании пациентов с уменьшением ФВ $\leq 45\%$, вызванной антрациклинами, лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами привело к нормализации фракции выброса левого желудочка у 42% больных [10]. Эти респонденты имели более высокие показатели ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой [10]. Это особенно важно в свете последних данных о том, что только 31% пациентов, получавших химиотерапию, с бессимптомным снижением фракции выброса левого желудочка, получают ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину, 35% пациентов получают терапию только бета-блокаторами [11].

Рекомендуется до начала лечения в план об-

следования онкологических пациентов включить ЭхоКГ с определением показателей систолической функции ЛЖ и структурно-функциональных характеристик ЛЖ. Для ранней диагностики кардиомиопатии, индуцированной доксорубином, рекомендуется мониторинг систолической функции ЛЖ каждые два цикла ПХТ по завершении лучевой терапии. Развитие концентрической гипертрофии следует считать дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у данной группы больных [12].

Ко второму не менее важному осложнению химиотерапии относят оральную кандидоз, он не является прямым следствием применения доксирубина, здесь провоцирующим фактором будет ослабление иммунной системы [13]. Данное осложнение значительно ухудшает качество жизни пациентов и часто приводит к развитию кандидозного эзофагита.

Проблема тяжелых грибковых инфекций состоит в том, что они трудно поддаются лечению и могут приводить к летальному исходу. Было обнаружено, что смертность при инвазивных кандидозных инфекциях составляет 34% [14].

Оральная кандидоз является наиболее частым осложнением химиотерапии, связанным с применением кортикостероидов. Симптомы проявляются через 5–10 дней от начала химиотерапии и длятся 7–14 дней. Пациенты обычно жалуются на: боли в полости рта при глотании, во время питья, приема пищи, беседы. Покраснение слизистых полости рта и невозможность выполнения гигиенических процедур, таких как ежедневная чистка зубов. Диагностика проводится с помощью микроскопии мазков со слизистых.

Есть 5 основных направлений лечения оральных кандидозов:

— Применение местных антибактериальных и противогрибковых полосканий.

— Использование местных анестетиков, таких как 2% р-р лидокаина [15].

— Применение противогрибковых препаратов орально.

— Использование обволакивающих средств, таких как Альмагель, перед каждым приемом пищи.

— Использование ингибиторов протонной помпы у пациентов с ранее выявленными гастропатиями.

История болезни. Пациентка М., 68 лет, обратилась к семейному врачу с жалобами на увеличение пахового лимфоузла слева. Пациентка обследована: выполнена биопсия пахового лимфоузла с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием материала. По данным гистологии: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (70%) и фолликулярная лимфома 3b ст. (30%). По данным ПЭТ-КТ признаков накопления РФП не было. Перед началом

химиотерапии выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование. По данным исследования на момент начала химиотерапии ФВ ЛЖ составляла 69%. Имелось утолщение межжелудочковой перегородки миокарда, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Ранее пациентка наблюдалась у семейного врача с диагнозом: ИБС. Вазоспастическая стенокардия?

На фоне антиэметика (метоклопромида) выполнен 1 цикл химиотерапии, включающий доксорубин 79 мг/мл и преднизолон 100 мг в сутки в составе схемы СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг, преднизолон 100 мг). На введение доксорубина пациентка отмечала учащение частоты приступов загрудинных болей, учащение сердцебиения, появление одышки при незначительных физических нагрузках — спокойная ходьба по ровной поверхности. Через 6 дней от начала химиотерапии появились боли в горле при глотании, самостоятельное использование местных симптоматических препаратов эффекта не приносило.

По данным ЭКГ после первого курса химиотерапии отмечалось ухудшение процессов реполяризации, достоверных признаков ишемии не обнаружено. По Эхо-КГ: снижение ФВ ЛЖ до 60%.

При микроскопии соскобов со слизистых полости рта: сплошной сливной рост *Candida albicans*. При микроскопическом исследовании соскоба с пищевода при ФГДС данных за кандидозный эзофагит не получено. Пациентке назначен флуконазол в дозировке 150 мг 1 раз в сутки, местно полоскания полости рта с нистатином и использование препарата Альмагель перед каждым приемом пищи. Данная терапия имела выраженный положительный клинический эффект.

Также для предупреждения возможных токсических влияний химиотерапии на миокард рекомендовано начать прием периндоприла и бисопролола. Учитывая стабильность состояния и хорошую переносимость бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, отсутствие признаков очагового поражения миокарда и нарушений ритма, отсутствие в анамнезе достоверной ИБС, рекомендовано продолжение химиотерапии со снижением дозировки химиопрепаратов на 25%. Несмотря на изменение схемы химиотерапии, пациентку беспокоили учащенные боли за грудиной, отеки на лице. Уровень тропонина в крови при проведении и первого, и второго курса химиотерапии не повышался. По Эхо-КГ ФВ ЛЖ составляла 61%, зон локальной ишемии не выявлено, давление в ЛА не повышалось. Учитывая плохую переносимость схемы R-СНОР, пациентка направлена на пересмотр схемы химиотерапии с индивидуальным подбором дозировки доксорубина.

Заключение. Антрациклиновые антибиотики по-прежнему остаются важным классом препаратов в лечении рака и одновременно проблематичным химиотерапевтическим средством, учитывая их кардиотоксические эффекты. Тщательный мониторинг побочных эффектов важен для уменьшения риска кардиотоксичности, так же как скорейшая реализация кардиопротекторного лечения, особенно у лиц с повышенным риском развития дисфункции левого желудочка в ответ на антрациклины. Так же не менее важно отметить, что на фоне иммуносупрессии у ряда пациентов часто развиваются грибковые поражения слизистых, что значительно ухудшает качество жизни и может привести к нежелательным осложнениям и даже к развитию летального исхода.

Литература

1. Armitage J. O. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — № 14. — P. 1023–1030.
2. Di Marco A., Cassinelli G., Arcamone F. The discovery of daunorubicin // *Cancer. Treat. Rep.* — 1981. — Vol. 4. — № 65. — P. 3–8.
3. Lefrak E. A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J. A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity // *Cancer.* — 1973. — Vol. 32. — № 2. — P. 302–314.
4. Von Hoff D. D., Layard M. W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* — 1979. — Vol. 91. — № 5. — P. 710.
5. Alexander J., Dainiak N., Berger H. J. et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — № 6. — P. 278–283.
6. Buzdar A. U., Marcus C., Smith T. L. et al. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55. — № 12. — P. 2761–2765.
7. Ewer S. M., Ewer M. S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab // *Drug Saf.* — 2008. — Vol. 31. — № 6. — P. 459–467.
8. Oliveira P. J., Bjork J. A., Santos M. S. et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 200. — № 2. — P. 159–168.

Случай из практики

9. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P. et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2004. — Vol. 37. — № 4. — P. 837–846.
10. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — № 3. — P. 213–220.
11. Yoon G. J., Telli M. L., Kao D. P. et al. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — № 20. — P. 1644–1650.
12. Супрончук Н. В., Дмитриев В. Л., Важенин А. В., Гладков О. А. Роль доксорубина в патогенезе ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* — 2007. — № 3–4. — С. 26–31.
13. Yoo S. S., Lee W. H., Ha J., Choi S., Kim H. J., Kim T. H., Lee O. J. Prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening // *Korean J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 50. — № 5. — P. — 306–312.
14. Pappas P. G., Rex J. H., Sobel J. D., Filler S. G., Dismukes W. E., Walsh T. J., Edwards J. E. Practical guide of candidiasis treatment // *Clinical Infection Diseases.* — 2004. — Vol. 38. — P. 161–189.
15. Mulcahy N. New standard of care for oral mucositis // *Medscape Medical News.* — October 30. — 2012. — <http://www.medscape.com/viewarticle/773567>. — Последнее посещение сайта 11.04.2015 г.

Информация об авторах

Киселева Галина Валерьевна — семейный врач Центра семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Ислам Фахимул — клинический ординатор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Адрес для контактов:

kongruentn@yandex.ru