

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 2, 2024

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

Российское кардиологическое общество

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, К1

Журнал включен в Scopus, DOAJ Российский индекс научного цитирования (ядро), RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <https://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке: <https://roscardio.ru/subscription>

Объединенный каталог "Пресса России": 42434 — для индивидуальных подписчиков 42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения Гусева А. Е. e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка Добрынина Е. Ю. Звёздкина В. Ю. Старцев Д. С.

Отпечатано: типография "OneBook", ООО "Сам Полиграфист", 129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6 www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 15.03.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.

Том 23 2'2024

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явелов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузишвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Гальявич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джиоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойноткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипникова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдулганиева Д. И. (Казань, Россия)
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Алисов Е. А. (Москва, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силиция-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru Тел. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
<https://roscardio.ru/subscription>

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Dobrynina E. Yu.
Zvezdkina V. Yu.
Startsev D. S.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 or 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 2'2024

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhihioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkinova (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)
Diana I. Abdulganieva (Kazan, Russia)
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekyrgina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigskiy per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardiovasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.roscardio.ru

Содержание

Вступительное слово

5

Оригинальные статьи

Вариабельность сердечного ритма

Сетко Н. П., Жданова О. М., Сетко А. Г.
Индивидуально-типологический подход
в анализе функционального состояния организма
студентов-медиков

6

Ишемический инсульт

Гусев Е. И., Драпкина О. М., Мартынов М. Ю.,
Глухарева А. П., Юцкова Е. В.
Прогностическое значение артериального
давления в остром периоде ишемического
инсульта полушарной локализации

19

Стресс в популяции

Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В.,
Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В.,
Рагино Ю. И.
Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6
и депрессия, стресс на рабочем месте среди лиц
молодого возраста (25-44 лет)

29

Сердечная недостаточность

Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В.,
Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю.,
Огуркова О. Н., Сулова Т. Е., Гарганеева А. А.
Низкоинтенсивное воспаление как проявление
коморбидности и фактор неблагоприятного
клинического течения сердечной недостаточности
с сохраненной фракцией выброса

35

Методы исследования

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л.,
Джжуглакян У. Л., Усенко Е. В.
Диагностические возможности инструментальных
методов исследования ранних сердечно-
сосудистых нежелательных явлений у больных
с лимфопролиферативными заболеваниями,
вопросы качества и безопасности

44

Клинические случаи

Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А.,
Исаева Ю. С.
Легочная артериальная гипертензия,
ассоциированная с аномалией Абернети II типа
у подростка (клинический случай)

53

Кудрявцева М. М., Рыжкова Е. В., Куликова О. В.,
Мершина Е. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М.,
Мясников Р. П.
Мультидисциплинарный подход
в дифференциальной диагностике синдрома
гипертрофии левого желудочка на примере
клинического случая

60

Contents

Address to the readers

Original articles

Heart rate variability

Setko N. P., Zhdanova O. M., Setko A. G.
Individual typological approach to the analysis
of the body function of medical students

Ischemic stroke

Gusev E. I., Drapkina O. M., Martynov M. Yu.,
Glukhareva A. P., Yutskova E. V.
Prognostic value of blood pressure in the acute period
of hemispheric ischemic stroke

Stress in the population

Gafarov V. V., Gromova E. A., Kashtanova E. V.,
Gagulin I. V., Polonskaya Y. V., Gafarova A. V.,
Ragino Yu. I.
Acute phase mediator interleukin-6 and depression,
work-related stress among young people
(25-44 years old)

Heart failure

Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V.,
Soldatenko M. V., Kondratiev M. Yu.,
Ogurkova O. N., Suslova T. E., Garganeeva A. A.
Low-intensity inflammation as a manifestation
of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical
course of heart failure with preserved ejection fraction

Methods of research

Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L.,
Dzhulakyan U. L., Usenko E. V.
Diagnostic capabilities of instrumental methods
for studying early cardiovascular adverse events
in patients with lymphoproliferative disorders,
quality and safety issues

Clinical cases

Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A.,
Isaeva Yu. S.
Pulmonary arterial hypertension associated with type
II Abernethy malformation in an adolescent:
a case report

Kudryavtseva M. M., Ryzhkova E. V., Kulikova O. V.,
Mershina E. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M.,
Myasnikov R. P.
Multidisciplinary approach in the differential diagnosis
of left ventricular hypertrophy: a case report

Шукуров Ф. Б., Мясников Р. П., Куликова О. В., Нefeldова Д. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К.
Клинический случай эндоваскулярной ротационной атерэктомии при многососудистом кальцинированном поражении коронарного русла с вовлечением основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви

Схиртладзе М. Р., Лосик Е. А., Бувверова Е. Л., Черенда А. С.
Трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с некомпактным миокардом левого желудочка и дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай

Обзоры литературы

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.
Мигрень и эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, как метод ее лечения: обзор литературы

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.
Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации. Опыт разных стран

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.
Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам

69 *Shukurov F. B., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Nefedova D. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K.*
Endovascular rotational atherectomy for multivessel coronary calcification involving the main trunk of left coronary artery and the left anterior descending artery

78 *Skhirtladze M. R., Losik E. A., Bueverova E. L., Cherenda A. S.*
Difficulties in selecting antiarrhythmic therapy in a patient with left ventricular noncompaction and atrial septal defect: a case report

Literature reviews

86 *Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.*
Migraine and endovascular closure of patent foramen ovale as a method of its treatment: a literature review

93 *Aronov D. M., Bubnova M. G.*
Clinical effects of training programs in cardiac rehabilitation. Experience from different countries

103 *Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.*
Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part II: physician adherence to clinical guidelines and official drug labels

Уважаемые читатели,

программы кардиореабилитации являются эффективным методом снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и частью профилактических мер по снижению рисков повторного инфаркта миокарда и количества госпитализаций.

Систематические физические тренировки — важная составляющая программ кардиореабилитации — обладают доказанными клиническими эффектами, о которых свидетельствует опыт разных стран, собранный в обзорной статье *Аронова Д. М. и Бубновой М. Г.*

Приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам изучается *Лукиной Ю. В. и соавт.* во второй части статьи, посвященной проблемным вопросам и разработке классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Проблема приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций и следованию положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам выделена в отдельный тип приверженности, но изучена гораздо хуже, чем приверженность пациентов к лечению. К настоящему времени не разработано классификации приверженности/неприверженности врачей выполнению основных принципов рационального лечения. Авторами предложена отечественная классификация приверженности/неприверженности врачей к положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам.

Мультидисциплинарный подход в дифференциальной диагностике синдрома гипертрофии левого желудочка продемонстрирован на примере клинического случая *Кудрявцевой М. М. и соавт.* Нетипичная клиническая картина и неоднозначные результаты инструментальных исследований привели к определенным трудностям дифференциально-диагностического поиска.

Клинический случай эндоваскулярной ротационной атерэктомии при многососудистом кальци-



нированном поражении коронарного русла с вовлечением основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви представлен *Шукуровым Ф. Б. и соавт.* Авторы показали, что применение ротационной атерэктомии позволяет достичь оптимальной имплантации стента, а использование внутрисосудистых методов визуализации — минимизировать риски перипроцедуральных осложнений и улучшить отдаленный прогноз проходимости стентированного сегмента.

Показатели систолического и пульсового артериального давления в последний месяц до развития инсульта и их динамика в острейшем периоде позволяют прогнозировать тяжесть инсульта и функциональный исход, о чем сообщают *Гусев Е. И. и соавт.* Они обращают внимание на повышенную вариабельность артериального давления, что важно учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Приятного чтения,

Главный редактор,

д.м.н., профессор, академик РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Индивидуально-типологический подход в анализе функционального состояния организма студентов-медиков

Сетко Н. П.¹, Жданова О. М.¹, Сетко А. Г.²

¹ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава России. Оренбург; ²ФБУН "Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана" Роспотребнадзора. Москва, Россия

Цель. Научное обоснование индивидуально-типологического подхода в анализе функционального состояния организма студентов-медиков.

Материал и методы. У студентов с умеренным (I группа) и выраженным (II группа) преобладанием центральной регуляции, с умеренным (III группа) и выраженным (IV группа) преобладанием автономной регуляции проведен сравнительный анализ показателей variability сердечного ритма, функционального состояния миокарда и центральной нервной системы.

Результаты. Установлено, что у 53,3% студентов III группы отсутствовали отклонения в функциональном состоянии миокарда, регистрировались максимальные значения устойчивости нервной реакции (2,0 [1,5-2,3] ед.), уровня функциональных возможностей нервной системы (3,3 [2,7-3,5] ед.) относительно данных студентов других групп, формирование нормальной и незначительно сниженной умственной работоспособности (93,6%), удовлетворительной биологической адаптации (33,3%). У студентов II группы относительно данных студентов III группы выявлено увеличение индексов "миокард" в 1,2 раза, "ритм" в 1,8-1,9 раза, альтернации Т зубца в 1,3 раза и электрической нестабильности миокарда в 2 раза, а также снижение устойчивости нервной системы в 2,5 раза, уровня ее функциональных возможностей в 1,7 раза, формирование сниженной работоспособности (55,6%) и неудовлетворительной биологической адаптации (35,2%). У студентов IV группы функциональное состояние характеризовалось развитием нарушений регуляции сердечного ритма (94,1%) пограничными отклонениями в функциональном состоянии миокарда (76,5%), снижением относительно студентов III группы устойчивости нервной реакции в 1,7 раза и уров-

ня функциональных возможностей нервной системы в 1,3 раза, сниженной работоспособностью (38,5%) и неудовлетворительной биологической адаптацией (58,8%).

Заключение. Дифференциация студентов в зависимости от индивидуально-типологических особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма позволяет выявлять студентов "группы риска" с выраженным доминированием автономной и центральной регуляции сердечного ритма, что становится отправной точкой для реализации дифференцированных методов здоровьесберегающей педагогики.

Ключевые слова: студенты, тип регуляции сердечного ритма, variability сердечного ритма, дисперсионное картирование электрокардиограммы, функциональное состояние центральной нервной системы.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 18/10-2023

Рецензия получена 02/11-2023

Принята к публикации 19/12-2023



Для цитирования: Сетко Н. П., Жданова О. М., Сетко А. Г. Индивидуально-типологический подход в анализе функционального состояния организма студентов-медиков. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3800. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3800. EDN SOBWP

Individual typological approach to the analysis of the body function of medical students

Setko N. P.¹, Zhdanova O. M.¹, Setko A. G.²

¹Orenburg State Medical University. Orenburg; ²Erisman Federal Scientific Center of Hygiene. Moscow, Russia

Aim. Rationale of the individual typological approach in the analysis of the body function of medical students.

Material and methods. In students with moderate (Group I) and high (II Group) dominance of central regulation, with moderate (III Group) and high (IV Group) predominance of autonomous regulation, a comparative analysis of heart rate variability parameters, the functional state of the myocardium and the central nervous system was carried out.

Results. We found that 53,3% of group III students had no deviations in myocardial function. There were the maximum values of nervous response stability (2,0 [1,5-2,3] units) and functional capability of the nervous system (3,3, [2,7-3,5] units) relative to students of other groups, as well as the formation of normal and slightly reduced mental performance (93,6%), satisfactory biological adaptation (33,3%). In group II students, relative to group III students, there were an increase in the "myocardium" index by 1,2 times, "rhythm" index by 1,8-1,9 times, T wave alternans by 1,3 times and

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Robokors@yandex.ru

[Сетко Н. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-8073-0614, Жданова О. М.* — ассистент кафедры профилактической медицины, ORCID: 0000-0003-4694-0674, Сетко А. Г. — д.м.н., профессор, зав. отделом гигиены питания, ORCID: 0000-0002-9724-8672].

myocardial electrical instability by 2 times, as well as a decrease in nervous system stability by 2,5 times, its functionality by 1,7 times, the formation of reduced performance (55,6%) and unsatisfactory biological adaptation (35,2%). In group IV students, the functional state was characterized by heart rhythm dysregulation (94,1%), borderline myocardial function deviations (76,5%), and a 1,7-fold decrease in nervous reaction stability and 1,3-fold decrease functional capability of the nervous system relative to group III students, reduced performance (38,5%) and unsatisfactory biological adaptation (58,8%).

Conclusion. Differentiation of students depending on the individual typological characteristics of the autonomic heart rate regulation makes it possible to identify students at risk with a pronounced dominance of autonomous and central heart rate regulation, which becomes the starting point for the implementation of differentiated methods of wellness education.

Keywords: students, type of heart rate regulation, heart rate variability, electrocardiogram dispersion mapping, functional state of the central nervous system.

Relationships and Activities: none.

Setko N. P. ORCID: 0000-0002-8073-0614, Zhdanova O. M.* ORCID: 0000-0003-4694-0674, Setko A. G. ORCID: 0000-0002-9724-8672.

*Corresponding author:
Robokors@yandex.ru

Received: 18/10-2023

Revision Received: 02/11-2023

Accepted: 19/12-2023

For citation: Setko N. P., Zhdanova O. M., Setko A. G. Individual typological approach to the analysis of the body function of medical students. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3800. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3800. EDN SOBIWP

BCP — вариабельность сердечного ритма, ПАРС — показатель активности регуляторных систем, ЦНС — центральная нервная система, ЭКГ — электрокардиограмма, АМо — амплитуда моды, ΔX — вариационный размах, SDNN — стандартное отклонение SD величин нормальных интервалов R-R (NN), RMSSD — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов, SI — стресс-индекс, TP — общая мощность спектра, HF — мощность волн высоких частот, LF — мощность волн низких частот, VLF — мощность волн очень низких частот, ULF — мощность волн ультралинизких частот, IC — индекс централизации, pNNS50 — число пар кардиоинтервалов с разностью >50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве, LF/HF — индекс вагосимпатического взаимодействия, G1 — деполяризация правого предсердия, G2 — деполяризация левого предсердия, G3 — деполяризация правого желудочка, G4 — деполяризация левого желудочка, G5 — реполяризация правого желудочка, G6 — реполяризация левого желудочка, G7 — электрическая симметрия желудочков, G8 — внутрижелудочковые блокады, G9 — компенсаторная реакция миокарда желудочков.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Преобладание автономного контура регуляции связано с лучшей адаптацией к учебной нагрузке и стрессу, в то время как преобладание центрального контура может указывать на повышенное напряжение регуляторных систем.

Что добавляют результаты исследования?

- Установлено влияние типа вегетативной регуляции на функциональное состояние миокарда и центральной нервной системы.
- У студентов с выраженным доминированием автономной и центральной регуляции сердечного ритма выявлено ухудшение функционального состояния миокарда и центральной нервной системы, снижение умственной работоспособности.

Key messages

What is already known about the subject?

- The predominance of autonomous regulation is associated with better adaptation to academic load and stress, while the predominance of central regulation may indicate increased stress in the regulatory systems.

What might this study add?

- The influence of the type of autonomic regulation on myocardial functional state and the central nervous system has been established.
- In students with a pronounced dominance of autonomous and central heart rhythm regulation, a deterioration in the myocardial functional state and central nervous system and a decrease in mental performance were revealed.

Введение

В последние десятилетие многочисленными научными исследованиями регистрируется прогрессирующее ухудшение состояния здоровья студенческой молодежи, что приобретает особую актуальность в контексте медицинского образования, где учебный процесс характеризуется определенной спецификой [1-7]. Так, высокие академические нагрузки, психоэмоциональное напряжение, обусловленное прямым взаимодействием студентов с пациентами, различными клиническими ситуациями, приводят к значительному напряжению функциональных систем организма обучающихся, ухудше-

нию их здоровья и, соответственно, к снижению качества профессиональной подготовки [1-7].

Сохранение здоровья студенческой молодежи возможно путем раннего выявления начальных признаков напряжения регуляторных систем организма и своевременной их коррекции. В современном научном контексте высокоинформативным и неинвазивным методом количественной оценки степени напряжения регуляторных систем выступает анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), который находит свою активную интеграцию в многочисленные сферы медицины и прикладной физиологии. Однако бóльшая часть



Рис. 1 Схема формирования выборки.

российских исследователей в своих научных работах не учитывают индивидуально-типологические особенности регуляторных систем, о которых можно судить по данным анализа ВСР. Теоретической основой данного методологического подхода является 2-контурная модель регуляции ритма сердца, предложенная Баевским Р. М., в рамках которой система регуляции синусового узла может быть представлена как 2 взаимодействующих контура: центрального и автономного [8]. Исследования подтверждают, что автономный контур играет критическую роль в формировании дыхательной модуляции сердечного ритма, где рабочими структурами (парасимпатической регуляции) выступают синусовый узел, блуждающие нервы и ассоциированные с ними ядра в продолговатом мозгу [8, 9]. Центральный контур участвует в обеспечении недыхательной модуляции сердечного ритма и представляет собой сложно организованную многоуровневую нейрогуморальную структуру, включающую в себя разнообразные компоненты от подкорковых областей продолговатого мозга до гипоталамо-гипофизарного комплекса и коры головного мозга [8, 9].

Основываясь на концепции 2-контурной модели регуляции сердечного ритма, Шлык Н. И. выделила 4 типа вегетативной регуляции: с умеренным (I тип) и выраженным (II тип) преобладанием центрального контура и умеренным (III тип) и выраженным (IV тип) преобладанием автономного контура управления сердечного ритма. Этот подход акцентирует внимание не столько на отдельных отделах вегетативной нервной системы, таких как симпатический и парасимпатический, сколько на центральных и автономных контурах вегетативного управления физиологическими функциями, что подчеркивает интегративное участие различных компонентов в едином регуляторном механизме и представляет собой системный подход к изуче-

нию сложного механизма регуляции физиологических функций [10].

Инновационная методология анализа ВСР с учетом индивидуально-типологических характеристик регуляторных систем, предложенная Шлык Н. И. (2009), прошла верификацию своей эффективности при диагностике функционального состояния спортсменов и представлена в многочисленных научных публикациях [11-16]. Однако исследования, направленные на выявление особенностей функционального состояния студентов в контексте дифференцированных типов вегетативной регуляции, в научной литературе представлены лишь спорадически [14-16]. По-прежнему актуальными и недостаточно изученными остаются аспекты, связанные с влиянием индивидуально-типологических характеристик регуляторных систем на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) и когнитивные процессы студентов.

В связи с этим целью настоящего исследования стало научное обоснование индивидуально-типологического подхода в анализе функционального состояния организма студентов-медиков.

Материал и методы

В рамках данного исследования приняли участие 214 студентов (120 девушек и 94 юноши) старших курсов медицинского университета в возрасте от 21 до 23 лет. Критерии отбора студентов в исследование включали следующие параметры: принадлежность к I-II группе здоровья, наличие добровольного письменного согласия на участие в обследовании, а также отсутствие острой патологии на момент начала исследования и в предшествующие две недели. Схема формирования выборки представлена на рисунке 1. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (протокол № 46 от 10.09.2021). Расчет размера выборки предварительно не проводился.

Исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе у всех исследуемых студентов проведена оценка вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на аппаратно-программном комплексе "Здоровье-Экспресс", методом вариационной пульсометрии, основанной на регистрации временных интервалов R-R зубцов электрокардиограммы (ЭКГ), построении кардиоритмограммы и анализе полученных данных математическими методами с определением статистических параметров: частоты сердечных сокращений, амплитуды моды, вариационного размаха (ΔX), стандартного отклонения SD величин нормальных интервалов R-R (NN) (SDNN), квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами величин последовательных пар интервалов (RMSSD), числа пар кардиоинтервалов с разностью >50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50) и стресс-индекса (SI); а также спектральных характеристик ВСР: общая мощность спектра (TP) ВСР, мощность волн высоких (HF), низких (LF), очень низких (VLF) и ультра-низких (ULF) частот, процентное соотношение мощнос-

ти спектра низкочастотного и высокочастотного компонентов variability от общей мощности колебаний (LF и HF, соответственно), на основе которых рассчитаны: индексы централизации (IC) и вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) [8]. Диагностическая процедура проводилась утром в период учебной деятельности, не ранее, чем через 2 ч после приема пищи и физической активности. Перед началом исследования студенты находились в покое в положении лежа с приподнятым изголовьем в течение 5-10 мин. В процессе диагностики были исключены все возможные внешние раздражители, способные провоцировать эмоциональные реакции, такие как разговоры или телефонные вызовы. Запись регистрировалась в течение 3 мин.

На втором этапе выполнено определение типа вегетативной регуляции студентов по методике Шлык Н. И. [10], согласно которой умеренному преобладанию центральной регуляции (I тип) соответствовали значения $SI > 100$ ед., $VLF > 240$ мс²; выраженному преобладанию центральной регуляции (II тип) — $SI > 100$ ед., $VLF < 240$ мс²; умеренному преобладанию автономной регуляции (III тип) — SI от 30 до 100 ед., $VLF > 240$ мс²; выраженному преобладанию автономной регуляции (IV тип) — SI до 30 ед., $VLF > 240$ мс², $TP > 8000$ мс². В соответствии с типами вегетативной регуляции сердечного ритма сформированы 4 группы наблюдения: студенты с умеренным (I группа, 28 девушек и 14 юношей) и выраженным (II группа, 41 девушка и 33 юноши) преобладанием центральной регуляции, с умеренным (III группа, 31 девушка и 29 юношей) и выраженным (IV группа, 20 девушек и 16 юношей) преобладанием автономной регуляции. В процессе набора групп наблюдения были исключены студенты, показатели ВСП которых не соответствовали ни одному из типов регуляции.

На третьем этапе у студентов 4-х групп проведен сравнительный анализ показателей ВСП, функционального состояния миокарда и ЦНС. Скрининговая оценка функционального состояния миокарда студентов выполнена методом дисперсионного картирования ЭКГ, с использованием программного обеспечения "Кардиовизор"¹ [17-19]. Метод основан на компьютерном формировании карты электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала, отнесенных к определенным камерам сердца (два предсердия, два желудочка). Эта карта получается в результате расчета электрических напряжений между близко расположенными поверхностными точками с использованием в процессе этих расчетов оригинальной модели биоэлектрического генератора сердца, учитывающей электромагнитное излучение миокарда. Прибор регистрирует ЭКГ-сигнал, анализирует низкоамплитудные аperiodические осцилляции, которые ин-

тегрально отражают электрофизиологическое состояние миллионов кардиомиоцитов.

Числовые значения дисперсионных характеристик состояния миокарда представлены интегральным индексом "Миокард" и индексами "Ритм", Т-альтернация, электрической нестабильностью миокарда и 9-ю показателями кода "Детализации" (G1-G9). Индекс "Миокард", отражающий отклонения дисперсионных характеристик низкоамплитудных микроальтернаций ЭКГ от нормы, и индекс нарушений ритма сердца изменялись в диапазоне от 0 до 100%, где значение 0-14% соответствовало норме, 15-18% (15-50% для индекса "Ритм") — пограничным изменениям, а >19% (>51% для индекса "Ритм") считалось значимым отклонением. Индекс Т-альтернация, отражающий изменение формы, полярности или амплитуды зубца Т в нескольких, следующих друг за другом, кардиоциклах, оценивался согласно 3-уровневой шкале, где значение 0-12 мкВ соответствовало норме, 12-20 мкВ — пограничным изменениям, ≥ 21 мкВ — значимым отклонениям. Индикатор электрической нестабильности миокарда, как показатель электрической неустойчивости колебательного электрохимического механизма миокарда, выражен в 3-уровневой шкале, где 1 ед. соответствовала норме, 2 ед. или 4 ед. — пограничным изменениям, 3 ед. или 5 ед. — значимым отклонениям.

Показатели G1-G9 характеризуют изменения по различным сегментам сердца, а также по интервалам деполяризации и реполяризации: индексы G1 и G2 представляют области дисперсионных отклонений ЭКГ-сигнала при завершении процесса деполяризации миокарда правого (G1) и левого (G2) предсердия; G3 и G4 соответствуют финальной фазе комплекса QRS, окончанию деполяризации правого (G3) и левого (G4) желудочков; G5 и G6 описывают реполяризацию правого (G5) и левого (G6) желудочков; G7 соответствует средней части комплекса QRS в пике электрического возбуждения миокарда желудочков; G8 — показатель нарушения внутривентрикулярного проведения; индекс G9 отражает процессы в начале QRS-комплекса. Индексы детализации G1-G9 являются ранговыми: чем больше величина, тем значительнее отклонение от нормы.

Оценка функционального состояния ЦНС проведена методом вариационной хронорефлексографии с помощью программного обеспечения "Способ диагностики работоспособности человека". В основе метода лежит регистрация латентных периодов простой зрительно-моторной реакции, где испытуемый при предъявлении зрительных раздражителей на экране монитора должен нажимать на соответствующие клавиши клавиатуры пальцами обеих рук одновременно. На основе анализа временных показателей зрительно-моторных реакций, отражающих основные свойства нервной системы, проводился автоматический расчет функциональных показателей: функционального уровня нервной системы, устойчивости реакции и уровня функциональных возможностей нервной системы с определением умственной работоспособности².

Статистический анализ был выполнен с применением программного обеспечения StatTech v. 3.1.8 (ООО "Статех", Россия). Проверка выборки на нормальность

¹ Система скрининга сердца компьютерная "Кардиовизор". Руководство пользователя по программному обеспечению. Медицинские компьютерные системы. 2014;60.

Рябыкина Г. В., Сула А. С. Использование прибора "Кардиовизор-Обс" для скрининговых обследований. Пособие для врачей. Минздрав РФ. Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Москва, 2004;44.

Глазачев О. С., Гуменюк В. А., Дудник Е.Н., Асымбекова Э. У., Сула А. С., Рева М. П. Метод экспресс-оценки функционального состояния миокарда. Труды научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии. Системный подход в физиологии. 2004;12.

² Мороз М. П. Экспресс-диагностика функционального состояния и работоспособности человека. Методическое руководство. М. 2003;25. ISBN 978-5-7822-0085-5.

Таблица 1

Показатели временного анализа вариабельности сердечного ритма студентов

Показатели	Группа студентов	Me	Q25-Q75
Показатель активности регуляторных систем (ПАРС), ед.	I	4,0	3,0-5,0
	II	5,0	5,0-6,0 ^a
	III	5,0	4,0-6,0 ^a
	IV	6,0	5,0-6,0 ^a
Частота сердечных сокращений, уд./мин	I	76,1	71,2-79,4
	II	77,7	72,8-83,7
	III	67,7	63,0-74,0 ^{a,b}
	IV	61,4	58,7-66,5 ^{a,b}
Амплитуда моды (АМо), %	I	43,1	40,3-45,9
	II	51,3	48,4-54,2 ^a
	III	32,6	30,7-34,5 ^{a,b}
	IV	20,3	18,8-21-7 ^{a,b,c}
Вариационный размах (ΔX), мс	I	199,4	186,3-221,0
	II	164,2	128,7-196,9 ^a
	III	289,9	267,5-338,4 ^{a,b}
	IV	408,0	397,4-439,9 ^{a,b,c}
Среднее квадратичное отклонение (SDNN), мс	I	44,0	39,0-46,0
	II	32,0	28,0-39,0 ^a
	III	64,0	58,0-71,0 ^{a,b}
	IV	102,0	92,0-109,0 ^{a,b,c}
Квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов (RMSSD), мс	I	33,7	25,6-42,4
	II	32,3	23,7-41,6
	III	63,1	48,6-84,8 ^{a,b}
	IV	101,9	89,8-128,2 ^{a,b,c}
Число пар кардиоинтервалов с разностью >50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50), %	I	12,9	4,2-24,4
	II	11,3	2,9-21,4
	III	44,6	26,4-55,8 ^{a,b}
	IV	62,8	58,2-69,4 ^{a,b,c}
Стресс индекс (SI), ед.	I	124,1	116,8-143,8
	II	201,2	138,6-253,9 ^a
	III	60,5	48,0-77,5 ^a
	IV	24,8	20,0-27,2 ^{a,c}

Примечание: ^a — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов I группы, ^b — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов II группы, ^c — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов III группы.

распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова показала несоответствие количественных показателей закону нормального распределения, что послужило основанием для использования непараметрических методов статистического анализа. Количественные показатели представлены с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75), категориальные указаны в процентах. Для сравнения ≥ 3 групп по количественным данным использовался критерий Краскела-Уоллиса, для апостериорных сравнений критерий Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Результаты

Показано, что число студентов с умеренным преобладанием автономного контура вегетативной регуляции, которое можно рассматривать как состояние физиологической нормы, отражающее вы-

сокие адаптационные возможности, не превышало 28,5%, тогда как у преобладающей части обучающихся регистрировалось напряжение регуляторных систем различной степени, о чем свидетельствовало выраженное преобладание автономного контура управления у 16,9% обследуемых, умеренное и выраженное преобладание центральной регуляции у 19,7 и 39,4% студентов, соответственно.

Установлено, что у студентов III группы с умеренным преобладанием автономного контура в сравнении с данными студентов I и II групп с преобладанием центрального контура вегетативной регуляции выявлено увеличение временных показателей парасимпатической нервной системы ΔX на 31,2-43,4% ($p < 0,05$), SDNN на 31,3-50,0% ($p < 0,05$), RMSSD на 46,6-48,8% ($p < 0,05$), pNN50 на 71,1-74,7% ($p < 0,05$), на фоне умеренного снижения SI на 51,2-69,9% ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 2

Показатели спектрального частотного анализа ВСР студентов

Показатели	Группа студентов	Me	Q25-Q75
Суммарная мощность спектра ВСР (TP), мс ²	I	1921,4	1549,5-2170,9
	II	887,6	645,9-1256,0 ^a
	III	3711,9	2473,0-4534,6 ^{a,b}
	IV	11060,8	8628,4-15362,4 ^{a,b,c}
Значение суммарной мощности ультранизкочастотного компонента спектра (ULF), мс ²	I	230,4	135,6-423,8
	II	115,1	52,2-223,3 ^a
	III	425,1	211,5-688,1b
	IV	2206,2	628,1-3178,7 ^{a,b,c}
Значение суммарной мощности спектра высокочастотного компонента ВСР (HF), мс ²	I	416,6	362,9-639,2
	II	282,5	167,4-552,7
	III	1423,6	798,5-2125,9 ^{a,b}
	IV	2101,6	1536,2-5167,0 ^{a,b}
Значение суммарной мощности спектра низкочастотного компонента ВСР (LF), мс ²	I	468,6	349,2-663,0
	II	258,6	166,2-402,9 ^a
	III	1024,8	628,7-1621,2 ^{a,b}
	IV	2220,0	1393,6-4478,6 ^{a,b,c}
Значение суммарной мощности спектра очень низкочастотного компонента ВСР (VLF), мс ²	I	390,3	298,8-543,4
	II	88,9	65,7-149,2 ^a
	III	431,5	327,6-522,0b
	IV	1513,7	765,1-2439,7 ^{a,b,c}
Мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (LF), %	I	34,4	24,6-43,3
	II	41,0	25,9-53,3
	III	39,9	21,6-48,2
	IV	37,7	29,6-48,6
Мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF), %	I	28,2	24,9-40,8
	II	38,7	29,6-62,1 ^a
	III	48,7	33,8-63,6 ^a
	IV	36,7	30,4-44,5
Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF), ед.	I	1,2	0,7-1,7
	II	1,1	0,5-1,8
	III	0,9	0,3-1,4
	IV	1,0	0,8-1,4
Индекс централизации (IC), ед.	I	2,5	1,6-3,0
	II	1,6	0,6-2,4 ^a
	III	1,2	0,6-2,0 ^a
	IV	1,7	1,2-2,3

Примечание: ^a — p<0,05 — при сравнении с данными студентов I группы, ^b — p<0,05 — при сравнении с данными студентов II группы, ^c — p<0,05 — при сравнении с данными студентов III группы.

Спектральный анализ показателей ВСР позволил установить более высокое значение у студентов III группы относительно данных студентов I и II групп общей мощности спектра (TP) на 48,2-76,1%, ее ультранизкочастотного компонента (ULF) на 45,8-72,9%, высокочастотного компонента (HF) на 70,7-80,2% и низкочастотного компонента (LF) на 54,3-74,8%, а также преобладание абсолютных и относительных значений мощности высокочастотного компонента над низкочастотным, что свидетельствовало об оптимальном балансе между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы и центральными структурами регуляции сердечного ритма (таблица 2).

У студентов II группы относительно данных студентов I, III и IV групп регистрировались минимальные величины временных показателей, отражающих активность парасимпатической нервной системы, ΔX 164,2 [128,7-196,9] мс, SDNN 32,0 [28,0-39,0] мс, RMSSD 32,3 [23,7-41,6] мс, pNN50 11,3 [2,9-21,4]%, при максимальных значениях стресс индекса 201,2 [138,6-253,9] ед. и минимальных спектральных показателей TP 887,6 [645,9-1256,0] мс², ULF 115,1 [52,2-223,3] мс², HF 282,5 [167,4-552,7] мс², LF 258,6 [166,2-402,9] мс² и особенно VLF 88,9 [65,7-149,2] мс², что указывало на выраженное напряжение надсегментарных уровней управления и формирование энергодефицитного состояния у студентов этой группы.

Таблица 3

Показатели дисперсионного картирования ЭКГ студентов

Показатели	Группа студентов	Ме	Q25-Q75
Индекс "Миокард", %	I	15,3	14,7-15,7
	II	17,0	15,1-17,8 ^a
	III	15,2	12,3-14,8 ^b
	IV	15,5	15,0-15,7
Индекс "Ритм", %	I	15,0	10,9-27,9
	II	28,2	20,1-40,2 ^a
	III	15,8	13,0-21,4 ^b
	IV	25,3	18,5-34,5
G1. Деполяризация правого предсердия, ед.	I	1,7	0,0-3,2
	II	0,0	0,0-3,2
	III	0,0	0,0-3,4
	IV	1,0	0,0-5,0
G2. Деполяризация левого предсердия, ед.	I	0,0	0,0-1,9
	II	0,0	0,0-2,2
	III	0,0	0,0-1,5
	IV	0,0	0,0-2,7
G3. Деполяризация правого желудочка, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-0,0
	III	0,0	0,0-0,0
	IV	0,0	0,0-0,3
G4. Деполяризация левого желудочка, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-0,0
	III	0,0	0,0-0,0
	IV	0,0	0,0-0,0
G5. Реполяризация правого желудочка, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-0,3
	III	0,0	0,0-0,0 ^b
	IV	0,0	0,0-0,0
G6. Реполяризация левого желудочка, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-1,2
	III	0,0	0,0-0,0 ^b
	IV	0,0	0,0-0,0
G7. Электрическая симметрия желудочков, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-0,0
	III	0,0	0,0-0,0
	IV	0,0	0,0-0,0
G8. Внутрижелудочковые блокады, ед.	I	0,0	0,0-0,0
	II	0,0	0,0-0,0
	III	0,0	0,0-0,0
	IV	0,0	0,0-0,0
G9. Компенсаторная реакция миокарда желудочков, ед.	I	0,3	0,0-2,9
	II	0,0	0,0-9,3
	III	0,0	0,0-5,1
	IV	2,5	0,0-5,0
Т-альтернация, мкВ	I	11,3	3,0-15,0
	II	15,0	9,4-16,5 ^a
	III	11,3	7,0-15,0 ^b
	IV	13,0	5,0-15,0
Индекс электрической нестабильности миокарда, ед.	I	1,0	1,0-1,0
	II	2,0	2,0-2,0 ^a
	III	1,0	1,0-1,0 ^b
	IV	1,0	1,0-1,0 ^b

Примечание: ^a — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов I группы, ^b — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов II группы, ^c — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов III группы. ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 4

Распределение студентов в зависимости от выраженности отклонений дисперсионных индексов (%)

Показатель	Группа студентов	Степень выраженности отклонений дисперсионных индексов		
		Норма	Пограничное состояние	Значимое отклонение
Индекс "Миокард"	I	30,0	70,0	—
	II	18,5	77,8	3,7
	III	53,3	46,7	—
	IV	23,5	76,5	—
Индекс "Ритм"	I	48,1	51,9	—
	II	11,1 ^a	79,6 ^a	9,3
	III	58,5 ^b	41,5 ^b	—
	IV	5,9	94,1	—
G1. Деполяризация правого предсердия	I	85,2	14,8	—
	II	83,3	16,7	—
	III	89,7	10,3	—
	IV	82,4	17,6	—
G2. Деполяризация левого предсердия	I	92,6	7,4	—
	II	87,0	13,0	—
	III	97,4	2,6	—
	IV	100,0	—	—
G3. Деполяризация правого желудочка	I	88,9	3,7	7,4
	II	77,8	14,8	7,4
	III	82,1	12,8	5,1
	IV	82,4	17,6	—
G4. Деполяризация левого желудочка	I	96,3	3,7	—
	II	92,6	7,4	—
	III	97,4	2,6	—
	IV	100,0	—	—
G5. Реполяризация правого желудочка	I	100,0	—	—
	II	79,6	20,4	—
	III	100,0 ^b	—	—
	IV	100,0	—	—
G6. Реполяризация левого желудочка	I	85,2	14,8	—
	II	74,1	25,9	—
	III	97,4 ^b	2,6	—
	IV	100,0	—	—
G7. Электрическая симметрия желудочков	I	96,3	3,7	—
	II	90,7	5,6	3,7
	III	97,4	—	2,6
	IV	100,0	—	—
G8. Внутрижелудочковые блокады	I	100,0	—	—
	II	100,0	—	—
	III	100,0	—	—
	IV	100,0	—	—
G9. Компенсаторная реакция миокарда желудочков	I	81,5	3,7	14,8
	II	64,8	5,6	29,6
	III	71,8	7,7	20,5
	IV	70,6	17,6	11,8
Т-альтернация	I	51,9	48,1	—
	II	35,2	61,1	3,7
	III	53,8	43,6	2,6
	IV	47,1	52,9	—
Индекс электрической нестабильности миокарда	I	96,3	—	3,7
	II	23,5 ^a	76,5	—
	III	84,6 ^b	12,8 ^b	2,6
	IV	98,1	1,9	—

Примечание: ^a — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов I группы, ^b — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов II группы, ^c — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов III группы.

Таблица 5

Показатели функционального состояния центральной нервной системы студентов

Показатель	Группа студентов	Me	Q25-Q75
Время реакции (Т), мс.	I	0,30	0,28-0,33
	II	0,32	0,29-0,34
	III	0,29	0,28-0,30 ^b
	IV	0,30	0,29-0,35
Функциональный уровень нервной системы, ед.	I	2,5	2,3-2,6
	II	2,4	2,2-2,5
	III	2,5	2,5-2,6 ^b
	IV	2,4	2,3-2,5
Устойчивость нервной реакции, ед.	I	1,3	0,8-1,9
	II	0,8	0,6-1,5
	III	2,0	1,5-2,3 ^b
	IV	1,2	0,7-1,5 ^c
Уровень функциональных возможностей сформированной функциональной системы, ед.	I	2,7	2,0-3,2
	II	2,0	1,7-2,6
	III	3,3	2,7-3,5 ^b
	IV	2,5	1,7-2,8 ^c

Примечание: ^a — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов I группы, ^b — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов II группы, ^c — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов III группы.



Рис. 2 Распределение студентов в зависимости от уровня умственной работоспособности (%).

Примечание: ^b — $p < 0,05$ — при сравнении с данными студентов II группы.

У студентов IV группы в сравнении с данными студентов I-III групп, напротив, на фоне максимальных временных показателей парасимпатической активности — ΔX 408,0 [397,4-439,9] мс, SDNN 102,0 [92,0-109,0] мс, RMSSD 101,9 [89,8-128,2] мс, рNN50 62,8 [58,2-69,4]% и выраженного снижения SI до 24,8 [20,0-27,2] ед., установлено резкое повышение суммарной мощности спектра TP до 11060,8 [8628,4-15362,4] mc^2 за счет увеличения всех ее составляющих: ULF до 2206,2 [628,1-3178,7] mc^2 , HF до 2101,6 [1536,2-5167,0] mc^2 , LF до

2220,0 [1393,6-4478,6] mc^2 и VLF до 1513,7 [765,1-2439,7] mc^2 , отражающих выраженное утомление, срыв вегетативной регуляции сердечного ритма.

Полученные данные анализа ВСР студентов с различными типами вегетативной регуляции нашли свое отражение в формировании у обследуемых дисперсионных отклонений миокарда (таблица 3). Так, показано, что у студентов II группы с выраженным преобладанием центрального контура регуляции Me индекса "миокард" была статистически значимо выше данных студентов I (15,3 [14,7-15,7]%) и III групп (15,2 [12,3-14,8]%) ($p < 0,05$) и составляла 17,0 [15,1-17,8]%, что, вероятно, было связано с повышением у студентов этой же группы индекса "Ритм" в 1,8-1,9 раза, альтернации Т зубца в 1,3 раза и индекса электрической нестабильности миокарда в 2 раза относительно данных студентов I и III групп.

При этом число студентов II группы с соответствующими физиологической норме индексами "Миокард" было меньше в 1,6-2,3 раза, "Ритм" в 4,3-5,3 раза, альтернации Т зубца в 1,5 раза, электрической нестабильности миокарда в 3,6-4,1 раза, чем среди студентов I и III групп (таблица 4).

Следует отметить, что у студентов IV группы при сравнении с данными студентов I и III групп установлено незначительное увеличение индексов "Миокард" до 15,5 [15,0-15,7]%, "Ритм" до 25,3 [18,5-34,5]% и Т-альтернации до 13,0 [5,0-15,0] мкВ, которое имело недостоверный характер, однако могло отражать начальные изменения в функциональном состоянии миокарда на фоне выраженного утомления у студентов этой группы.

Анализ функционального состояния ЦНС студентов с различными типами вегетативной регуля-

ции показал увеличение у студентов II группы относительно обследуемых III группы скорости реакции с 0,29 [0,28-0,30] до 0,32 [0,29-0,34] мс ($p < 0,05$), а также снижение функционального уровня с 2,5 [2,5-2,6] до 2,4 [2,2-2,5] ед. ($p < 0,05$), устойчивости с 2,0 [1,5-2,3] до 0,8 [0,6-1,5] ед. ($p < 0,05$) и уровня функциональных возможностей нервной системы с 3,3 [2,7-3,5] до 2,0 [1,7-2,6] ед. ($p < 0,05$) (таблица 5).

Вероятно, это стало причиной формирования сниженной умственной работоспособности более чем у половины студентов II группы (55,6%), число которых в 2,6 и 7,8 раза превышало количество студентов среди I (21,7%) и III (7,1%) групп (рисунок 2).

Важно отметить, что у студентов IV группы с выраженным преобладанием автономного контура в сравнении со студентами III группы с умеренным преобладанием автономного контура вегетативной регуляции определено снижение устойчивости нервной системы в 1,7 раза и уровня ее функциональных возможностей в 1,3 раза, в связи с чем лишь 15,4% студентов IV группы имели нормальную умственную работоспособность, при данных 57,1% среди студентов III группы.

При оценке уровня биологической адаптации организма студентов установлено, что в III группе регистрировалось максимальное число обследуемых с удовлетворительной адаптацией (33,3%), при данных 9,2% среди студентов II группы и отсутствии таких студентов в IV группе (рисунок 3). Причем число студентов III группы с неудовлетворительной адаптацией составляло лишь 7,4%, в то время как каждый третий обследуемый II группы (35,2%) и более половины студентов IV группы (58,8%) имели неудовлетворительную адаптацию.

Обсуждение

Анализ ВСР детей и подростков показал, что индивидуально-типологические особенности вегетативной регуляции сердечного ритма играют ключевую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы [8-13]. Полученные в настоящей работе результаты подтверждают данные отечественных научных исследований, в которых показано, что дети и подростки с центральным типом регуляции для обеспечения оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы затрачивает больше усилий, чем их сверстники с автономным типом регуляции [10]. У исследуемых с выраженной централизацией вегетативной регуляции сердечного ритма (II тип) значительно снижены функциональные и адаптационные резервы организма, имеются различные дисрегуляторные проявления [10-16]. У исследуемых с IV типом регуляции наблюдается высокая ВСР вследствие выраженного доминирования парасимпатического воздействия и слабой активности симпатической регуляции, что свидетельствует о дефиците цен-

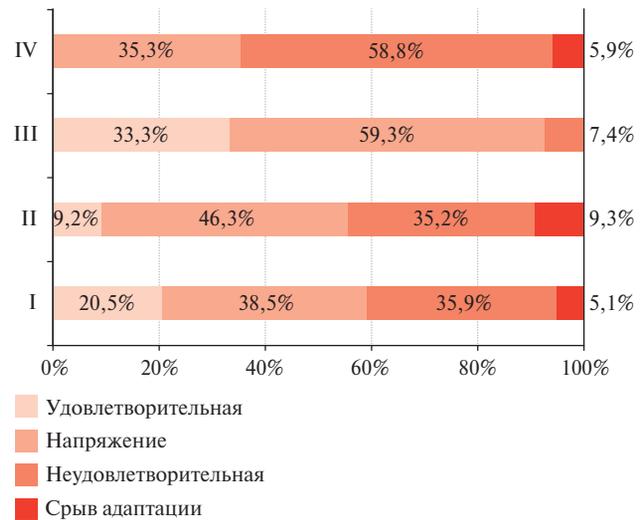


Рис. 3 Распределение студентов в зависимости от уровня биологической адаптации (%).

трального контроля и вегетативных нарушениях [10-16]. В то же время III тип, при котором наблюдается умеренное преобладание автономной регуляции, по данным различных авторов, считается физиологической нормой и характеризуется высокими функциональными и адаптационными возможностями по сравнению с другими типами вегетативной регуляции [10-16].

Несмотря на потенциальный научный интерес и значимость метода Шлык Н. И., его применение в зарубежных исследованиях, по всей видимости, ограничено. Поиск зарубежных источников, использующих подходы Шлык Н. И. для анализа ВСР не принёс результатов. Однако зарубежными исследователями были получены схожие результаты, свидетельствующие о том, что симпатическая гиперактивация связана с ухудшением когнитивных функций, низкой работоспособностью, и, наоборот, в условиях парасимпатической активности увеличивалась ВСР с улучшением когнитивных функций у здоровых людей [20, 21]. Доказана роль вегетативной регуляции в инициировании и прогрессировании патологических состояний сердца — сверхнизкая и очень низкочастотная мощность ВСР тесно связана сердечными аритмиями, с высоким риском внезапной сердечной смерти [22-24].

В зарубежных исследованиях активно применяются нелинейные методы анализа ВСР, которые включают фрактальные измерения, Poincaré-плоты (графики, отображающие взаимосвязь между последовательными RR-интервалами), энтропию, масштабирование спектра Фурье на 1/f и другие [23-27]. Несмотря на то, что нелинейные методы показали себя мощными средствами исследования, с их помощью не удалось получить крупных достижений при обработке медицинских данных, в т.ч.

при анализе ВСР. Использование нелинейных методов ограничено их сложностью, отсутствием унифицированных стандартов и специализированного программного обеспечения, необходимостью проведения более длительных записей ВСР [24-29], что непрактично во многих клинических и исследовательских условиях, в связи с чем нами применялись линейные методы анализа ВСР.

Полученные нами данные акцентируют внимание на необходимости отнесения студентов с выраженным доминированием автономной и центральной регуляции сердечного ритма к "группе риска", и обуславливают необходимость разработки персонализированных рекомендаций, направленных на коррекцию функциональных отклонений и оптимизацию учебного процесса, с учетом индивидуально-типологических особенностей студентов, что может быть достигнуто через:

1. Диагностику и мониторинг: оценка вегетативной регуляции с использованием анализа ВСР студентов, что позволит выявлять студентов "группы риска" с выраженным доминированием автономной и центральной регуляции сердечного ритма, а также регистрировать состояние регуляторных систем обучающихся в динамике учебного процесса.

2. Оптимизацию учебного процесса:

- Информирование преподавателей об особенностях функционального состояния студентов "группы риска" и необходимости индивидуального подхода в образовательном процессе. Разработка информационных материалов, проведение лекций для всего профессорско-преподавательского состава с целью повышения осведомленности о важности индивидуального подхода к обучению и внимания к физиологическим и психологическим аспектам здоровья студентов.

- Использование различных образовательных подходов, таких как интерактивные методы обучения — групповые дискуссии, ролевые игры, кейс-методы, интерактивные лекции и другие, которые по сравнению с традиционным обучением позволяют создать благоприятную психологическую атмосферу на занятиях за счет снижения психоэмоционального напряжения, дружественного взаимодействия обучающихся с преподавателем и друг с другом, и могут быть более эффективны для студентов с различными типами вегетативной регуляции.

В соответствии с представленными данными о новом методе оценки типов вегетативной регуляции на основе анализа ВСР, следует обозначить потенциальные ограничения настоящего исследования: 1) специфичность исходной выборки, которая охватывала лишь определенную возрастную группу студентов медицинского университета, что не позволяет экстраполировать полученные данные на более широкую студенческую популяцию, представленную различными возрастными категориями и учебными заведениями. 2) применение методов оценки вегетативной регуляции ритма сердца, развиваемых только российскими учеными, что не позволяет сопоставить результаты с аналогичными исследованиями, проведенными зарубежными учеными, использующими другие методы анализа ВСР.

Заключение

Результаты исследования позволили научно обосновать индивидуально-типологический подход в анализе функционального состояния организма студентов-медиков и разработать персонализированные рекомендации, направленные на коррекцию функциональных отклонений и оптимизацию учебного процесса, с учетом индивидуально-типологических особенностей студентов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Evsevieva ME, Eremin MV, Sergeeva OV, et al. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5143. (In Russ.) Евсевьева М. Е., Ерёмин М. В., Сергеева О. В. и др. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском вузе. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5143. doi:10.15829/1560-4071-2023-5143.
2. Aminova OS, Tyatenkova NN, Sokolova SB. The problem of preserving and strengthening the health of students (scientific review). *Voprosy shkol'noj i universitetskoj mediciny i zdorov'ja*. 2023;(1):9-15. (In Russ.) Аминова О. С., Тятенкова Н. Н., Соколова С. Б. Проблема сохранения и укрепления здоровья студенческой молодежи (научный обзор). *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2023;(1):9-15.
3. Medvedeva OV, Kiryushin VA, Maksimova ES. Integral estimation of the level of health and health-saving behavior of higher

- educational establishment medical students. *Sovremennye problemy zdoravoohranenija i medicinskoj statistiki*. 2023;(1):572-9. (In Russ.) Медведева О. В., Киришин В. А., Максимова Е. С. Интегральная оценка уровня здоровья и здоровьесберегающего поведения студентов медицинского вуза. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;(1):572-9. doi:10.24412/2312-2935-2023-1-570-579.
4. Meyermanova IB, Sedach NN, Bolshakova IA, et al. Modern condition and problems of students' health. *Medicine and Ecology*. 2019;(2):5-11. (In Russ.) Меерманова И. Б., Седач Н. Н., Большакова И. А. и др. Современное состояние и проблемы здоровья студенческой молодежи. *Медицина и экология*. 2019;(2):5-11.
 5. Grosheva ES, Sokolova NV, Gubina OI. Study of the effect of examination stress on the indices of the mental working capacity of University students. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation)*. 2019;98(5):527-33. (In Russ.) Грошева Е. С., Соколова Н. В., Губина О. И. Изучение влияния экзаменационного стресса на показатели умственной работоспособности студентов вуза. *Гигиена и санитария*. 2019;98(5):527-33 doi:10.18821/0016-9900-2019-98-5-527-533.
 6. Bobrisheva-Pushkina ND, Kusnetsova LU, Popova OL. Examination stress among medical students: prevalence causes and prevention. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation)*. 2018;97(5):456-60. (In Russ.) Бобрищева-Пушкина Н. Д., Кузнецова Л. Ю., Попова О. Л. Экзаменационный стресс у студентов медицинских вузов: распространённость, причины и профилактика. *Гигиена и санитария*. 2018;97(5):456-60. doi:10.18821/0016-9900-2018-97-5-456-460.
 7. Popov VI. Articles published in the journal "problems of school and university medicine and health" in 2021. *Problems of school and university medicine and health*. 2021;(4):46-7. (In Russ.) Попов В. И. Актуализация проблемы охраны здоровья студенческой молодежи. *Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья*. 2021;(4):46-7.
 8. Baevskij RM, Ivanov GG, Chirejkin LV, et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh jelektrokardiograficheskikh sistem. *Vestnik aritmologii*. 2001;(24):69-85. (In Russ.) Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*. 2001;(24):69-85.
 9. Baevskij RM, Berseneva AP. *Vvedenie v donozologicheskiju diagnostiku*. M.: Slovo. 2008. 220 p. (In Russ.) Баевский Р. М., Берсенева А. П. *Введение в донозологическую диагностику*. М.: Слово. 2008. 220 с. ISBN: 978-5-900228-77-8.
 10. Shlyk NI. *Serdechnyj ritm i tip reguljacji u detej, podrostkov i sportsmenov: monografija*. Izhevsk. 2009. 259 p. (In Russ.) Шлык Н. И. *Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография*. Ижевск. 2009. 259 с. ISBN: 978-5-904524-24-1.
 11. Sevost'yanova MS, Loginova IO, Semichev EV. Features of psychological experience of 7-11 year old athletes with different types of vegetative regulation. *Modern Issues of Biomedicine*. 2021;5(4):100-11. (In Russ.) Севостьянова М. С., Логинова И. О., Семичев Е. В. Специфика психологических переживаний спортсменов 7-11 лет с различными типами вегетативной регуляции. *Современные вопросы биомедицины*. 2021;5(4):100-11. doi:10.51871/2588-0500_2021_05_04_10.
 12. Satarkulova AM, Shanazarov AS. Variabel'nost' serdechnogo ritma i tipologicheskie osobennosti vegetativnoj reguljacji u inostrannyh studentov pri ortostaticheskoj probe. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2018;(1):167-73. (In Russ.) Сатаркулова А. М., Шаназаров А. С. Variability сердечного ритма и типологические особенности вегетативной регуляции у иностранных студентов при ортостатической пробе. *Вестник Ошского государственного университета*. 2018;(1):167-73.
 13. Shlyk NI, Alabuzhev AE, Shumikhina II. Individual approach to training process analysis based on heart rate variability data of track athletes in middle altitude conditions. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2017;(1):15-8. (In Russ.) Шлык Н. И., Алабужев А. Е., Шумихина И. И. Индивидуальный подход к анализу тренировочного процесса по данным variability сердечного ритма у легкоатлетов-бегунов в условиях среднегорья. *Теория и практика физической культуры*. 2017;(1):15-8.
 14. Satarkulova AM. Functional status and adaptive potential in foreign students with different types of vegetative regulation during tuition. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2020;(1):118-26. (In Russ.) Сатаркулова А. М. Функциональное состояние и адаптационный потенциал у иностранных студентов с различным типом вегетативной регуляции в процессе обучения. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2020;(1):118-26.
 15. Shlyk NI, Zufarova EI. Qualifying standards of heart rate variability for 16-21 years old testees with different prevalent types of autonomic regulation of heart. *Bulletin of Udmurt University*. 2013;(4):97-105. (In Russ.) Шлык Н. И., Зуфарова Э. И. Нормативы показателей variability сердечного ритма у исследуемых 16-21 года с разными преобладающими типами вегетативной регуляции. *Вестник Удмуртского университета*. 2013;(4):97-105.
 16. Maltsev VP, Govorukhina AA, Malkov OA. Peculiarities of students' heart rate variability depending on gender and type of vegetative regulation. *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry*. 2022;8(4):126-35. (In Russ.) Мальцев В. П., Говорухина А. А., Мальков О. А. Особенности variability сердечного ритма студентов в зависимости от пола и типа вегетативной регуляции. *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия*. 2022;8(4):126-35.
 17. Sula AS, Rjabykina GV, Grishin VG. JeKG-analizator KardioVizor-06s: novye vozmozhnosti vyjavlenija ishemii miokarda pri skriningovyh obsledovanijah i perspektivy ispol'zovanija v funkcional'noj diagnostike. *Funkcional'naja diagnostika*. 2003;(2):69-77. (In Russ.) Сула А. С., Рябыкина Г. В., Гришин В. Г. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике. *Функциональная диагностика*. 2003;(2):69-77.
 18. Ivanov GG, Tkachenko SB, Baevskij RM, et al. Diagnosticheskie vozmozhnosti harakteristik dispersii JeKG-signalov pri infarkte miokarda (po dannym JeKG-analizatora "KardioVizor-06sl"). *Funkcional'naja diagnostika*. 2005;(4):1-17. (In Russ.) Иванов Г. Г., Ткаченко С. Б., Баевский Р. М. и др. Диагностические возможности характеристик дисперсии ЭКГ-сигнала при инфаркте миокарда (по данным ЭКГ-анализатора "КардиоВизор-06сл"). *Функциональная диагностика*. 2005;(4):1-17.
 19. Ivanov GG, Sula AS. *Dispersionnoe JeKG-kartirovanie: teoreticheskie osnovy i klinicheskaja praktika*. Moskva: Tehnosfera. 2009. 192 p. (In Russ.) Иванов Г. Г., Сула А. С. *Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика*. Москва: Техносфера. 2009. 192 с. ISBN: 978-5-94836-225-0.
 20. Forte G, Favieri F, Casagrande M. Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic Review. *Front Neurosci*. 2019;13:710. doi:10.3389/fnins.2019.00710.

21. Hilgarter K, Schmid-Zalaudek K, Csanády-Leitner R, et al. Phasic heart rate variability and the association with cognitive performance: A cross-sectional study in a healthy population setting. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246968. doi:10.1371/journal.pone.0246968.
22. Maheshwari A, Norby FL, Soliman EZ, et al. Low heart rate variability in a 2-Minute electrocardiogram recording is associated with an increased risk of sudden cardiac death in the general population: the atherosclerosis risk in communities study. *PLoS One*. 2016;11:e0161648. doi:10.1371/journal.pone.0161648.
23. He Z. The control mechanisms of heart rate dynamics in a new heart rate nonlinear time series model. *Sci Rep*. 2020;10:4814. doi:10.1038/s41598-020-61562-6.
24. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, et al. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1189-206. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.064.
25. Henriques T, Ribeiro M, Teixeira A, et al. Nonlinear Methods Most Applied to Heart-Rate Time Series: A Review. *Entropy (Basel)*. 2020;22(3):309. doi:10.3390/e22030309.
26. Barthelemy J-C, Pichot V, Hupin D, et al. Targeting autonomic nervous system as a biomarker of well-ageing in the prevention of stroke. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:969352. doi:10.3389/fnagi.2022.969352.
27. Agorastos A, Mansueto AC, Hager T, et al. Heart Rate Variability as a Translational Dynamic Biomarker of Altered Autonomic Function in Health and Psychiatric Disease. *Biomedicines*. 2023;11(6):1591. doi:10.3390/biomedicines11061591.
28. Borysenko TL, Snezhitskiy VA, Frolov AV. The clinical significance between non-linear parameters of the heart rate variability in patients with cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(3):223-9. (In Russ.) Борисенко Т.Л., Снежицкий В.А., Фролов А.В. Клиническое значение нелинейных параметров вариабельности сердечного ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020;18(3):223-9. doi:10.25298/2221-8785-2020-18-3-223-229.
29. Nosovskij AM, Pozdnjakov SV, Kaminskaja EV. Modern mathematical methods of an estimation of variability of an intimate rhythm (review). *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018;16(1):22-39. (In Russ.) Носовский А.М., Поздняков С.В., Каминская Е.В. Математические методы оценки вариабельности сердечного ритма (обзор). *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018;16(1):22-39.

Прогностическое значение артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации

Гусев Е. И.¹, Драпкина О. М.², Мартынов М. Ю.^{1,3,4}, Глухарева А. П.¹, Юцкова Е. В.⁴

¹ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ³ФГБУ "Федеральный центр мозга и нейротехнологий" ФМБА России. Москва; ⁴ГБУЗ "Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова" Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Изучить показатели артериального давления (АД) в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) полушарной локализации, сопоставить с АД в группе с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (ХСМН) и определить связь АД с тяжестью ИИ и восстановлением неврологических нарушений.

Материал и методы. Обследованы 235 больных с ИИ полушарной локализации (возраст 64±11 лет, женщин — 41,3%). Оценка АД проводилась 6 раз: анамнестически по результатам самоконтроля в последний месяц до инсульта, на этапе скорой медицинской помощи, в приемном отделении (ПО), в отделении реанимации и интенсивной терапии с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), в неврологическом отделении (СМАД) и на 90 сут. ИИ. В группе с ХСМН (178 чел., возраст 62±13 лет, женщин — 46,1%) АД оценивалось 3 раза: анамнестически в последний месяц до плановой госпитализации, в ПО и в неврологическом отделении (СМАД).

Результаты. У больных с ИИ по сравнению с группой с ХСМН отмечалось более высокое систолическое (САД) и пульсовое (ПД) АД в последний месяц до госпитализации. Больные ИИ характеризовались повышенной вариабельностью АД в течение всего острого периода, несмотря на формальное достижение целевых показателей САД и диастолического АД к 9-10 сут. заболевания. САД ≥160 мм рт.ст. одновременно на этапе в скорой медицинской помощи, ПО и отделении реанимации и интенсивной терапии, а также ПД ≥60 мм рт.ст. и вариабельность САД ≥18 мм рт.ст. в 1-2 и в 9-10 сут. заболевания положительно коррелировали со шкалой NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) ($r \geq 0,37$, $p < 0,0017$)

на 10 сут. и шкалой mRS (modified Rankin Scale) ($r \geq 0,29$, $p < 0,006$) на 90 сут.

Заключение. У больных с ИИ полушарной локализации по сравнению с группой с ХСМН отмечены более высокие САД и ПД в течение последнего месяца до развития инсульта. В остром периоде стойкое повышение САД и ПД и их вариабельность ассоциируются с более тяжелым инсультом и менее полным восстановлением, что должно учитываться при проведении/коррекции антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, артериальное давление, вариабельность артериального давления, пульсовое давление, антигипертензивная терапия, NIHSS, mRS.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/12-2023

Рецензия получена 18/01-2024

Принята к публикации 31/01-2024



Для цитирования: Гусев Е. И., Драпкина О. М., Мартынов М. Ю., Глухарева А. П., Юцкова Е. В. Прогностическое значение артериального давления в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3886. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3886. EDN DZQGM

Prognostic value of blood pressure in the acute period of hemispheric ischemic stroke

Gusev E. I.¹, Drapkina O. M.², Martynov M. Yu.^{1,3,4}, Glukhareva A. P.¹, Yutskova E. V.⁴

¹Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ³Federal Center for Brain and Neurotechnologies. Moscow; ⁴Pirogov City Clinical Hospital № 1. Moscow, Russia

Aim. To study changes in blood pressure (BP) in patients with acute hemispheric ischemic stroke (AIS), to correlate BP in patients with AIS with BP in patients with chronic brain ischemia, and to study the association of various BP indices with stroke severity and recovery.

Material and methods. We included 235 patients with hemispheric AIS (age 64±11 years; women, 41,3%). BP was assessed 6 times as

follows: by patient's self-measurement during the month before the stroke onset, in the ambulance, in the admission department, in the intensive care unit using 24-hour blood pressure monitoring (BPM), in the neurologic department (BPM), and 90 days after stroke. In patients with chronic cerebral ischemia (178 patients, age 62±13 years, 46,1% women), BP was assessed 3 times: by patient's self-measurement

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: m-martin@inbox.ru

[Гусев Е. И. — зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-0742-6875, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мартынов М. Ю.* — профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, первый зам. генерального директора, невролог консультант, ORCID: 0000-0003-2797-7877, Глухарева А. П. — ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0009-0004-4867-2102, Юцкова Е. В. — зав. 13 неврологическим отделением, ORCID: 0000-0002-6311-9661].

during the month before hospitalization, in the admission department, and in the neurologic department (BPM).

Results. Patients with AIS within the month before stroke had higher systolic and pulse pressure than patients with chronic cerebral ischemia. During the acute stroke period, patients with AIS despite reaching target systolic and diastolic BP had significantly increased variability of systolic and diastolic BP compared to patients with chronic brain ischemia. Systolic BP ≥ 160 mm Hg recorded consecutively in ambulance, in admission department, and in intensive care unit, as well as pulse pressure ≥ 60 mm Hg, and systolic BP variability ≥ 18 mm Hg recorded on day 1-2 and day 9-10, positively correlated with National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score ($r \geq 0,37$, $p < 0,0017$) on day 10 and with modified Rankin Scale (mRS) score ($r \geq 0,29$, $p < 0,006$) on day 90.

Conclusion. Patients with hemispheric AIS had significantly higher systolic BP and pulse pressure within the month before stroke. During the first 10 days of AIS persistent increase in systolic, diastolic, and pulse pressure, and BP variability was associated with more severe stroke and less favorable outcome. These results should be taken into account when administering antihypertensive treatment.

Keywords: ischemic stroke, blood pressure, blood pressure variability, pulse pressure, antihypertensive treatment, NIHSS, mRS.

Relationships and Activities: none.

Gusev E. I. ORCID: 0000-0003-0742-6875, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Martynov M. Yu.* ORCID: 0000-0003-2797-7877, Glukhareva A. P. ORCID: 0009-0004-4867-2102, Yutskova E. V. ORCID: 0000-0002-6311-9661.

*Corresponding author: m-martin@inbox.ru

Received: 05/12-2023

Revision Received: 18/01-2024

Accepted: 31/01-2024

For citation: Gusev E. I., Drapkina O. M., Martynov M. Yu., Glukhareva A. P., Yutskova E. V. Prognostic value of blood pressure in the acute period of hemispheric ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3886. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3886. EDN DZQGM

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДОМ — в последний месяц до госпитализации, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, Ме — медиана, НО — неврологическое отделение, ОР — относительный риск, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ОШ — отношение шансов, ПО — приемное отделение, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое АД, СМП — скорая медицинская помощь, СУМАД — суточное мониторирование АД, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность, ЦИ — церебральный инсульт, mRS — modified Rankin Scale (модифицированная шкала Ранкина), NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия является одним из важнейших факторов риска развития ишемического инсульта.

Что добавляют результаты исследования?

- Показатели систолического и пульсового артериального давления (АД) в последний месяц до развития инсульта и их динамика в острейшем периоде позволяют прогнозировать тяжесть инсульта и функциональный исход.
- Проведение суточного мониторирования АД не только в 1-2 сут., но и на 9-10 сут. заболевания позволяет выявить повышенную вариабельность АД, что важно учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension is one of the most important risk factors for ischemic stroke.

What might this study add?

- Systolic and pulse blood pressure indices within the month before stroke and their changes during the acute ischemic stroke help to predict stroke severity and functional outcome.
- Blood pressure monitoring at days 1-2 and 9-10 after stroke helps to identify patients with increased BP variability, which is important to consider when administering antihypertensive therapy.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) — одна из ведущих причин инвалидности и смерти взрослого населения. Артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска ИИ [1, 2].

В остром периоде ИИ повышение артериального давления (АД) наблюдается у 75-80% больных [3]. В этот период стойкое и значительное повышение АД увеличивает риск развития отека головного мозга, кровоизлияний и нарастания неврологических нарушений [4], что обуславливает важность его оптимальной коррекции [5]. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и специ-

алистов по инсульту указано, что в первые 5-7 сут. ИИ оптимальным является снижение АД на ~15% по сравнению с исходным [6]. Согласно рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом [7] и результатам анализа многоцентровых исследований [8], при снижении АД также необходимо учитывать факт проведения/непроведения реперфузионной терапии.

В ряде исследований рассматривается связь между уровнем АД в первые дни церебрального инсульта (ЦИ) и функциональным исходом. Так, Kang J, et al. [9], Shi Z, et al. [10] на основании повторных разовых измерений АД в первые 72 ч ИИ отметили положительную корреляцию между систо-

лическим (САД) и диастолическим (ДАД) АД и выраженностью инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина (mRS — modified Rankin Scale) через 3 и 12 мес. после заболевания. В исследовании Weiss A, et al. [11] было показано, что высокое САД при госпитализации коррелирует не только с худшим восстановлением по mRS к концу первой недели заболевания, но и с большей летальностью в отдаленном периоде инсульта. По данным Vemmos KN, et al. [12] наблюдается U-образная связь между АД в первые часы ИИ и его неблагоприятным исходом через 1 и 12 мес. Keezer MR, et al. [13] отмечают, что среднее АД >130 мм рт.ст. и <90 мм рт.ст. с учетом тяжести инсульта коррелируют с худшим 10-суточным восстановлением по mRS.

Одним из значимых показателей АД является его вариабельность. В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) [14] было установлено, что у пациентов с транзиторной ишемической атакой в анамнезе повышенная межвизитная вариабельность АД ассоциировалась с более чем 6-кратным увеличением риска развития ЦИ (отношение шансов (ОШ)=6,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 4,16-9,29). Остроумова О.Д. и др. [15] на основании анализа ряда исследований отметили, что межвизитная и долгосрочная вариабельность САД является фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В первые сутки ЦИ повышенная вариабельность САД и ДАД рассматривается как неблагоприятный прогностический признак восстановления по mRS к 90 сут. заболевания [16, 17].

Ещё одним показателем, изучаемым в качестве прогностического фактора при оценке риска развития и исхода ЦИ, является пульсовое давление (ПД). Liu FD, et al. [18] отмечают, что повышение ПД на 10 мм рт.ст. достоверно ассоциировано с увеличением риска развития ЦИ. По данным Park JH, et al. [19] ПД ≥ 54 мм рт.ст. сопровождается более чем 5-кратным увеличением риска повторного геморрагического инсульта. Повышенная вариабельность ПД в первые 72 ч ИИ расценивается как признак неблагоприятного исхода к 30 и 90 сут. заболевания [20].

Суточное мониторирование АД (СМАД) является наиболее точным методом оценки АД. СМАД позволяет изучить различные показатели АД [21, 22] и оптимизировать антигипертензивную терапию [23]. Проведение СМАД в первые 24–48 ч ЦИ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) позволяет выявить изменения АД, которые не фиксируются при обычных 3–4 разовых измерениях [24]. В то же время, после перевода из ОРИТ СМАД проводится реже, а его результаты не всегда учитываются при проведении антигипертензивной терапии [25, 26].

Необходимо отметить, что в первые 24–48 ч после ЦИ у большинства больных развивается вегетативная дисфункция [27], которая накладывает определенные ограничения на правильную интерпретацию АД и результатов СМАД [28]. В связи с этим, большее прогностическое значение может иметь оценка показателей СМАД после уменьшения вегетативной дисфункции и стабилизации состояния, что в большинстве случаев достигается к концу первой — середине второй недели ЦИ.

Целью настоящего исследования было изучение АД в последний месяц до развития ИИ полушарной локализации, его изменений в первые 10 сут. заболевания и оценка связи АД с тяжестью инсульта и восстановлением на 10 и 90 сут. заболевания.

Материал и методы

Дизайн исследования отражен на рисунке 1. Исходно на этапе скорой медицинской помощи (СМП) и приемного отделения (ПО) в основной группе было 257 пациентов. Диагноз ИИ был подтвержден компьютерной томографией/магнитно-резонансной томографией (КТ/МРТ) у 235 человек, которые были включены в анализ. Группу сравнения составили 178 пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью (ХСМН), без анамнестических и нейровизуализационных указаний на предшествующие ЦИ.

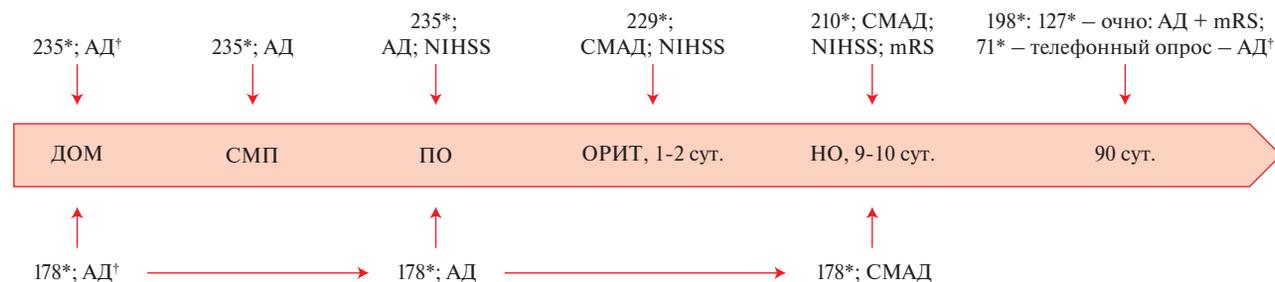
Критерии включения в исследование отражены на рисунке 2. В обеих группах для исключения системной ошибки при оценке АД обязательным критерием включения было наличие АГ в анамнезе и прием антигипертензивных препаратов. Антигипертензивная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы и диуретики. Монотерапия в группе с ИИ проводилась у 87 (37,0%) больных, в группе с ХСМН — в 59 (33,1%) наблюдениях, в остальных случаях в обеих группах назначалась комбинированная терапия.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, протокол № 34/09-17 от 17.09.2017г. Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие о включении в исследование.

АД в группе с ИИ оценивали 6 раз (рисунок 1), в т.ч. на основании СМАД — 2 раза: на 1–2 сут. (Me (медиана) до начала СМАД — 18 ч [15–23]) и 9–10 сут. (Me до начала СМАД — 229 ч [219–235]). В группе с ХСМН АД оценивалось 3 раза, в т.ч. СМАД — однократно в неврологическом отделении (НО) на 5–7 сут. (рисунок 1). В домашних условиях до поступления и после выписки из стационара АД оценивалось на основании данных самоконтроля с использованием электронных или механических тонометров.

В стационаре для проведения СМАД использовали монитор BR-102 SCHILLER AG (Швейцария). Оценивались дневное и ночное САД, ДАД и среднее АД, вариабельность дневного, ночного и среднего АД, ПД, суточный индекс и степень снижения АД ночью. Перед СМАД проводилось 3 контрольных измерения АД с использованием

ИИ



ХСМН

Рис. 1 Дизайн исследования. Контрольные точки оценки АД, тяжести инсульта (NIHSS) и восстановления (mRS).

Примечание: * — количество больных, † — по данным самоконтроля в течение последнего месяца до или на 90 сут. после ИИ. АД — артериальное давление, ДОМ — в последний месяц до госпитализации, ИИ — ишемический инсульт, НО — неврологическое отделение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПО — приемное отделение, СМАД — суточное мониторирование АД, СМП — скорая медицинская помощь, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность, mRS — modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина), NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья).

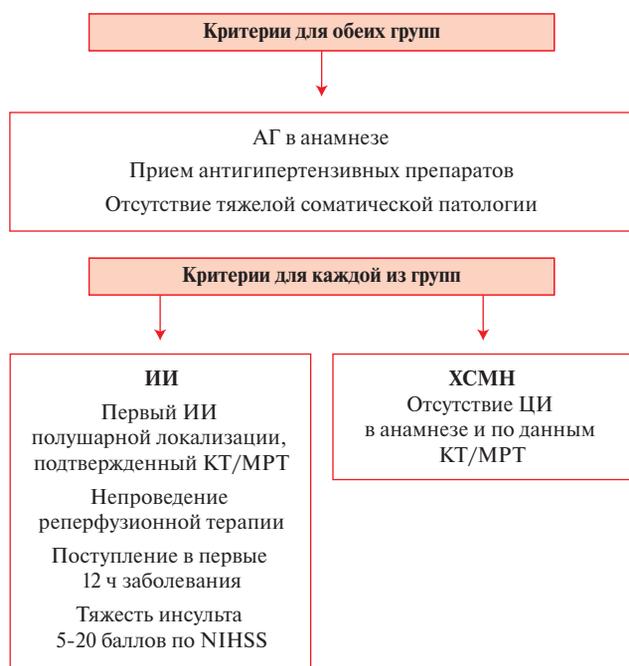


Рис. 2 Критерии включения в исследование.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦИ — церебральный инсульт, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность, NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья).

механического тонометра. Манжета накладывалась на здоровую конечность. С 7:00 до 22:00 ч измерения АД проводились каждые 20 мин, с 23:00 до 07:00 ч — каждые 30 мин.

Результаты измерений АД с использованием механического тонометра и СМАД в группе с ИИ сопоставлялись в динамике между собой, а также с результатами СМАД в группе ХСМН.

Тяжесть ИИ оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS — National Institute of Health Stroke Scale) [29], а функциональный исход — по mRS [30].

Для статистического анализа использовали программы SPSS 22,0 и Epi info 7,0. Нормальность распределения данных оценивали по критериям Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. Параметрические количественные данные представляли средним значением и среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$). Непараметрические количественные и ранговые переменные — Me и интерквартильным размахом (Me [Q25; Q75]). Сравнение средних в двух независимых выборках в зависимости от распределения результатов проводилось при помощи t-теста или U-критерия Манна-Уитни, в двух парных выборках — при помощи t-теста для связанных выборок или критерия Уилкоксона. Сравнение ≥ 3 -х независимых/зависимых выборок проводили с применением одно/многофакторного или одно/многомерного дисперсионного анализа, соответственно. Корреляционный анализ выполнялся с определением коэффициента Пирсона или Спирмена. Для оценки различий в частоте бинарных признаков применяли таблицы сопряженности с расчетом ОШ и 95% ДИ. Для определения связи между уровнем АД в остром периоде ИИ и прогнозом восстановления по mRS на 90 сут. проводился расчет относительного риска (Relative Risk, RR) и его 95% границ. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Обе группы не различались по демографическим показателям и факторам риска (таблица 1). Распределение больных по патогенетическому механизму и по тяжести ИИ соответствовало ранее проведенным исследованиям [31]. При сопоставлении размеров очагов с тяжестью ИИ (шкала NIHSS) отмечена ожидаемая корреляция: $r=0,43$, $p=0,004$. Также имелась ожидаемая связь между размерами очага и восстановлением по mRS ($r=0,35$, $p=0,019$).

В группе с ИИ за время пребывания в стационаре умерли 25 (10,6%) больных. Причинами смерти были тромбоэмболия легочной артерии или острый инфаркт миокарда — по 7 наблюдений, повторный инсульт — 6 пациентов, пневмония — 3 случая, расслаивающая аневризма брюшного от-

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных ИИ и ХСМН

Показатель	ИИ (n=235)	ХСМН (n=178)
Возраст (лет), M±SD	64±11	62±13
Пол (муж/жен), n (%)	138/97 (58,7/41,3)	96/82 (53,9/46,1)
Рост (см), M±SD	169±8	167±9
Вес (кг), M±SD	79±14	77±17
ИМТ (кг/м ²), M±SD	28,7±4,2	27,4±5,8
ИМТ >25 кг/м ² , n (%)	129 (54,9)	92 (51,7)
АГ, n (%)	235 (100,0)	178 (100,0)
Прием антигипертензивных препаратов, n (%)	235 (100,0)	178 (100,0)
Продолжительность АГ (лет), Me [Q25; Q75]	11 [6; 17]	10 [7; 15]
АГ меньше/больше 10 лет, n (%)	120 (57,4)/89 (42,6)	92(57,1)/69 (43,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	126 (53,6)	83 (46,6)
Инфаркт миокарда, n (%)	45 (19,1)	28 (15,7)
Фибрилляция предсердий, n (%)	41 (17,4)	24 (13,4)
Сахарный диабет, n (%)	57 (24,2)	45 (25,2)
Глюкоза при поступлении (ммоль/л), M±SD	6,1±2,7	5,7±1,9
Холестерин (ммоль/л), M±SD	5,5±2,1	5,2±2,4

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность.

Таблица 2

АД в группах с ИИ и ХСМН

Показатели АД, мм рт.ст.	АД							
	ИИ				ХСМН			
	ДОМ (235)	В СМП (235)	В ПО (235)	В ОРИТ (229)	В НО (210)	На 90 сут. (198)	ДОМ (178)	В НО (178)
САД	144±9	173±12	169±11	163±12	142±12	140±10	135±9	134±7
ДАД	86±6	95±8	93±9	92±9	87±8	87±8	82±5	84±6
max САД	199±21	—	—	210±23	201±17	—	185±18	183±16
max ДАД	99±12	—	—	106±14	97±11	—	96±10	95±9
ПД	56±6	71±11	69±8	68±6	53±6	52±7	52±5	51±6
вар. САД	—	—	—	20±6	17±3	—	—	15±3
вар. ДАД	—	—	—	14±4	13±2	—	—	11±3

Примечание: АД — артериальное давление, вар. ДАД — вариабельность ДАД, вар. САД — вариабельность САД, ДАД — диастолическое АД, ДОМ — в последний месяц до госпитализации, ИИ — ишемический инсульт, НО — неврологическое отделение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПД — пульсовое давление, ПО — приемное отделение, САД — систолическое АД, СМП — скорая медицинская помощь, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность, max ДАД — максимальные значения ДАД, max САД — максимальные значения САД.

дела аорты и тромбоз мезентериальных сосудов — по 1 пациенту. Из стационара выписаны 210 пациентов с ИИ. К 90 сут. контакт был сохранен со 198 (94,3%) больными, в т.ч. очно в 127 (64,1%) случаях, а 71 (35,9%) случае при помощи телефонного интервью (рисунок 1).

АД в первые 10 сут. ИИ

САД и ДАД. Повышение САД в момент развития ИИ по сравнению с САД в последний месяц зафиксировано у 193 (81,2%) больных. Из этих больных повышение на ≤10% от исходных значений отмечено у 29 (15,0%), на 11-20% у 111 (57,5%) и на >20% у 53 (27,5%).

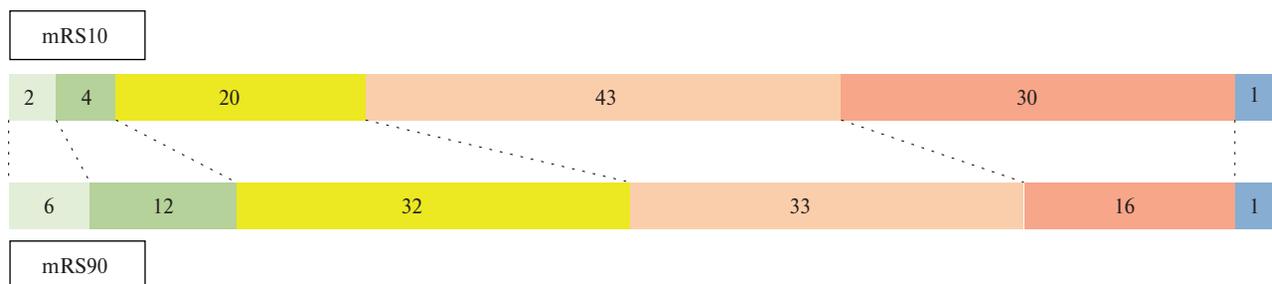
В СМП, ПО и ОРИТ все показатели АД были выше аналогичных значений в последний ме-

сяц до заболевания (ДОМ) (таблица 2). Показатели АД ДОМ положительно коррелировали ($r \geq 0,26$, $p \leq 0,039$) с АД, измеренным бригадой СМП, АД в ПО, АД в ОРИТ и АД в НО, т.е. чем выше было АД в последний месяц до развития ИИ, тем более высокие его показатели отмечались при госпитализации и в стационаре. Кроме этого, АД ДОМ в группе с ИИ было достоверно выше, чем АД ДОМ в группе с ХСМН (таблица 2).

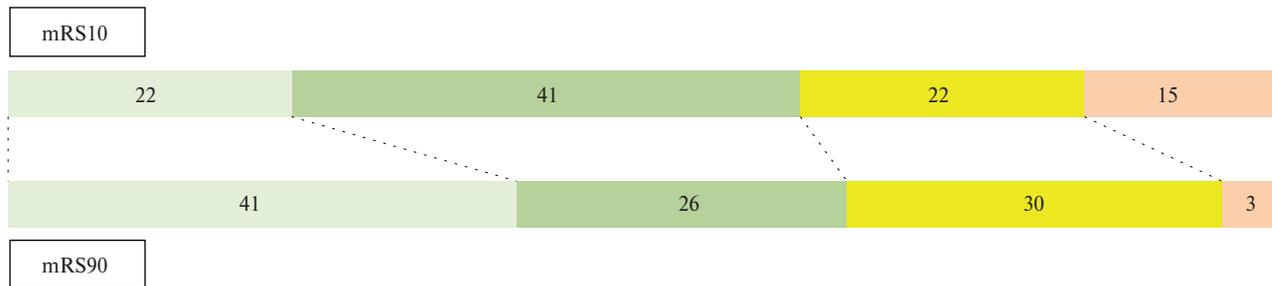
К 9-10 сут. заболевания САД и ДАД снизились на 13 ± 4 и $15 \pm 3\%$, соответственно по отношению к аналогичным показателям АД в ОРИТ (1-2 сут.) (таблица 2).

ПД. ПД в течение последнего месяца до развития ИИ (ПД ДОМ) было достоверно выше,

САД в СМП + САД в ПО + САД в ОРИТ >160 мм рт.ст. (%)



САД в СМП + САД в ПО + САД в ОРИТ ≤160 мм рт.ст. (%)



Баллы по шкале mRS

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

Рис. 3 Восстановление по mRS на 10 и 90 сут. заболевания в подгруппах с САД > и ≤160 мм рт.ст.

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПО — приемное отделение, НО — неврологическое отделение, САД — систолическое артериальное давление, СМП — скорая медицинская помощь, ХСМН — хроническая сосудистая мозговая недостаточность, mRS — modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина).

чем в группе с ХСМН (ХСМН ДОМ) (таблица 2). В группе с ИИ ПД ДОМ >50 мм рт.ст. зарегистрировано в 60,7% случаев, а в группе с ХСМН — в 44,3% (p=0,012, ОШ=1,94, 95% ДИ: 1,29-2,92).

Развитие инсульта сопровождалось увеличением ПД; измеренное бригадой СМП, в ПО и ОРИТ ПД превышало ПД ДОМ (таблица 2) (t≥4,32, p≤0,0011). К 9-10 сут. ПД снизилось до 53±6 мм рт.ст. и было ниже, чем до развития инсульта (t=3,85, p=0,0097) (таблица 2). Снижение ПД к 9-10 сут. по сравнению с измеренным бригадой СМП, в ПО и ОРИТ составило ≥22,1%, а ПД ≤50 мм рт.ст. зарегистрировано у 137 (65,2%) пациентов. В то же время, несмотря на снижение ПД к 9-10 сут., оно оставалось выше, чем в группе с ХСМН (t=3,47, p=0,007) (таблица 2).

Вариабельность давления. Вариабельность САД и ДАД в 1-2 и 9-10 сут. в группе с ИИ достоверно превышала нормативные значения и показатели в группе ХСМН (таблица 2). При оценке в динамике отмечено уменьшение вариабельности САД и ДАД от 1-2 к 9-10 сут.: 15,0±3,5% и 7,2±3,1%, со-

ответственно (t≥2,71, p≤0,017). Тем не менее, на 9-10 сут. вариабельность САД и ДАД у больных ИИ оставалась выше нормативных значений и показателей в группе с ХСМН (t≥6,29, p≤0,00091).

АД на 90 сут. ИИ

На 90 сут. отмечено дальнейшее снижение САД и ПД по сравнению с концом острого периода (9-10 сут.) ИИ, а также по сравнению с аналогичными показателями в последний месяц до развития инсульта. Снижение АД ДОМ → АД 90 сут. составило для САД 5,1 мм рт.ст. (95% ДИ: 4,3-5,9) и для ПД — 3,9 мм рт.ст. (95% ДИ: 3,2-4,7) (t>7,84, df=198, p=0,00053).

АД и тяжесть инсульта

САД. При анализе связи между САД в последний месяц до инсульта с его тяжестью установлено, что у пациентов с САД ДОМ ≥155 мм рт.ст. достоверно чаще (p=0,039) диагностировался тяжелый инсульт (NIHSS ≥16), чем у пациентов с САД ДОМ ≤145 мм рт.ст. Сохранение САД ≥160 мм рт.ст. одновременно в СМП и ПО также ассоциировалось с тяжелым ИИ: p=0,008,

ОШ=1,56, 95% ДИ: 1,37-1,77. Кроме этого, сохранение САД ≥ 160 мм рт.ст. одновременно в трех точках (СМП+ПО+ОРИТ) позволяло прогнозировать худшую динамику восстановления неврологических нарушений по шкале NIHSS от 1-2 к 9-10 сут.: САД ≥ 160 мм рт.ст. — Δ NIHSS₁₋₁₀ — $2,8 \pm 0,5$ балла и САД < 160 мм рт.ст. — Δ NIHSS₁₋₁₀ — $3,5 \pm 0,4$ балла ($p=0,019$).

ПД. ПД ДОМ и ПД ПО коррелировало с тяжестью ИИ по шкале NIHSS при поступлении и на 9-10 сут. ($r \geq 0,31$, $p < 0,042$). В подгруппе с ПД ДОМ ≥ 60 мм рт.ст. сумма баллов по NIHSS при поступлении составила $14,2 \pm 2,7$ балла, а в подгруппе с ПД ДОМ ≤ 50 мм рт.ст. — $11,8 \pm 2,5$ балла ($t=4,27$, $p=0,001$). В первой подгруппе было больше наблюдений с тяжелым инсультом, чем в подгруппе с ПД ДОМ ≤ 50 мм рт.ст.: 51,4 и 21,5%, соответственно ($p=0,027$). Иными словами, высокое ПД ДОМ в течение последнего месяца до развития инсульта позволяло предполагать более тяжелое течение ИИ.

Вариабельность давления. В подгруппе с вариабельностью САД в ОРИТ ≥ 18 мм рт.ст. сумма баллов по NIHSS составила $13,5 \pm 2,4$, а в подгруппе с вариабельностью САД в ОРИТ ≤ 15 мм рт.ст. — $11,9 \pm 2,5$ баллов ($p=0,015$). Кроме этого, в подгруппе с вариабельностью САД ≥ 18 мм рт.ст. было достоверно больше больных с NIHSS ≥ 16 баллов: $p=0,002$, ОШ=3,99, 95% ДИ: 1,51-10,59. При проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что в группе с NIHSS ≥ 16 баллов каждый дополнительный балл по этой шкале соответствовал повышению вариабельности САД на 0,6 мм рт.ст. (95% ДИ: 0,4-1,0 мм рт.ст.) ($p=0,007$).

АД и восстановление к 10 и 90 сут.

САД. Наиболее значимая связь между САД и восстановлением по mRS отмечалась при разделении на подгруппы с САД \leq и > 160 мм рт.ст., фиксируемым одновременно бригадой СМП, в ПО и ОРИТ. Распределение по шкале mRS в этих подгруппах на 10 и 90 сут. отражено на рисунке 3. Уже к 10 сут. (mRS 10) между подгруппами формировались достоверные различия ($\chi^2=18,39$, $df=5$, $p=0,017$), которые сохранялись к 90 сут. (mRS 90): $\chi^2=14,27$, $df=5$, $p=0,029$. К 90 сут. в подгруппе с САД > 160 мм рт.ст. RR неудовлетворительного восстановления (mRS > 2) составил 1,68, 95% ДИ: 1,42-1,97, $p=0,001$ по сравнению с подгруппой с САД ≤ 160 мм рт.ст.

ПД. Сохранение ПД ≥ 60 мм рт.ст. одновременно в 3 точках (ДОМ+ПО+ОРИТ) ассоциировалось с худшим восстановлением. Сумма баллов по mRS на 10 и 90 сут. в этой подгруппе составила $2,8 \pm 1,0$ и $2,3 \pm 1,1$, в то время как в подгруппе с ПД ≤ 50 мм рт.ст. — $2,1 \pm 1,1$ и $1,6 \pm 1,1$ ($t \geq 2,5$, $p < 0,032$). Количество наблюдений с неудовлетворительным восстановлением (mRS ≥ 3) на 10 и 90 сут. заболевания также было больше в подгруппе с ПД ≥ 60 мм

рт.ст.: 65,3 и 46,2% по сравнению с подгруппой с ПД ≤ 50 мм рт.ст.: 38,2 и 24,7% ($p < 0,039$). RR восстановления по mRS > 2 баллов к 90 сут. в подгруппе с ПД ≥ 60 мм рт.ст. был выше, чем в подгруппе с ПД ≤ 50 мм рт.ст.: RR=1,61, 95% ДИ: 1,38-1,85 ($p=0,0027$).

Вариабельность давления. В подгруппе с вариабельностью САД в ОРИТ ≥ 18 мм рт.ст. неудовлетворительное восстановление к 10 сут. заболевания (mRS ≥ 3) отмечено у 52,6% больных, что было чаще, чем в группе с вариабельностью САД ≤ 15 мм рт.ст. — 19,5% больных ($p=0,003$). Различия между группами сохранялись и к 90 сут.: 31,5 и 10,9%, соответственно. В подгруппе с вариабельностью ≥ 18 мм рт.ст. по сравнению с подгруппой с вариабельностью ≤ 15 мм рт.ст. RR неудовлетворительного восстановления к 90 сут. был в $\sim 1,5$ раза выше: RR=1,47, 95% ДИ: 1,22-1,79 ($p=0,001$). Особенно неблагоприятным было сохранение вариабельности САД ≥ 18 мм рт.ст. одновременно в 1-2 и в 9-10 сут. Неудовлетворительное восстановление (mRS ≥ 3) к 10 и 90 сут. в этой подгруппе наблюдалось в 71,2 и в 59,4% случаях, а в подгруппе с нормализацией вариабельности САД к 9-10 сут.: 35,8 и 16,5% наблюдений, соответственно ($p < 0,0023$).

Обсуждение

В настоящее исследование были включены больные с ИИ полушарной локализации, т.к. ИИ в вертебрально-базиллярной системе может сопровождаться относительно устойчивой вегетативной дисфункцией [32], что затрудняет правильную интерпретацию АД. Кроме этого, для исключения системной ошибки при оценке АД обязательным критерием включения в обеих группах было наличие АГ и прием антигипертензивных препаратов.

В результате исследования была установлена связь между показателями АД в последний месяц до инсульта и в первые 10 сут. заболевания с тяжестью ИИ по NIHSS, восстановлением по mRS к 10 и 90 сут. заболевания, а также с подтипом инсульта.

АД в последний месяц до развития инсульта. Несмотря на доказанность контроля АД в профилактике церебральных инсультов [33], практически отсутствуют исследования, в которых бы анализировалась связь между показателями АД в последний месяц до инсульта, его тяжестью и исходом. В настоящем исследовании было показано, что у больных с ИИ отмечались достоверно более высокие значения САД, ДАД и ПД по сравнению с больными с ХСМН в течение месяца, предшествовавшего развитию инсульта. При этом была установлена достоверная связь САД ДОМ ≥ 150 мм рт.ст. и ПД ДОМ > 60 мм рт.ст. с тяжестью ИИ при поступлении и его исходом на 10 и 90 сут. заболевания. Полученные нами данные о роли оценки АД в домашних условиях совпадают с результатами

Staplin N, et al. [34], которые показали, что амбулаторное, в первую очередь САД с большей степенью достоверности, чем АД в стационаре, позволяет прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. со смертельным исходом.

САД и ДАД в первые 10 сут. и на 90 сут. после ИИ. У 193 (82,1%) больных ИИ развился на фоне повышения АД по сравнению с АД в последний месяц до развития инсульта. Аналогичные данные приводят Appleton JP, et al. [3].

Особенно значимой для прогноза оказалась динамика САД в 1-2 сут. заболевания: сохранение САД ≥ 160 мм рт.ст. одновременно в СМП, ПО и ОРИТ ассоциировалось с худшим восстановлением по mRS к 10 и 90 сут., чем при снижении САД на этапе СМП \rightarrow ОРИТ.

К 9-10 сут. снижение АД было отмечено у 79,4% больных с исходным повышением АД. Снижение САД и ДАД составило 13 ± 4 и $15 \pm 3\%$, соответственно, а показатели САД и ДАД достигли рекомендуемых значений. Такое постепенное снижение АД рассматривается как наиболее оптимальное, уменьшающее вероятность гипоперфузии, которая может развиться при его более быстром снижении [6, 7]. В то же время, несмотря на формальное достижение к 9-10 сут. рекомендуемых значений АД, максимальные показатели и вариабельность САД и ДАД превышали нормативные и аналогичные значения в группе ХСМН. Важно отметить, что проведение СМАД не только в ОРИТ, но и на 9-10 сут. позволило выявить колебания АД, не определяемые при обычных разовых измерениях, что является важным для принятия решения о выборе антигипертензивных препаратов в остром периоде ИИ.

На 90 сут. после ИИ отмечено дальнейшее снижение показателей АД, в т.ч. по сравнению с АД до инсульта. В то же время, необходимо отметить, что, несмотря на снижение, на 90 сут. показатели АД оставались выше, чем в группе с ХСМН.

ПД. По данным ряда исследований повышение ПД ассоциируется с увеличением риска развития инсульта [18], а также рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор восстановления после него [20, 35]. В настоящем исследовании ПД в последний месяц до инсульта было достоверно выше, чем в группе с ХСМН. Кроме этого, более высокое ПД ДОМ ассоциировалось с более тяжелым инсультом при поступлении. ПД также коррелировало с восстановлением по mRS к 10 и 90 сут. заболевания. При этом достоверная связь с худшим восстановлением отмечалась в подгруппе с ПД ≥ 60 мм рт.ст. в 1-2 и 9-10 сут. ИИ. Связь ПД с тяжестью и восстановлением после ИИ может быть обусловлена выраженными

изменениями сосудистой системы и отражать поражение органов-мишеней [36]. По результатам многомерного регрессионного анализа [37] повышение ПД, увеличение скорости распространения пульсовой волны и амплификация ПД независимо от других факторов риска ассоциировано с большей толщиной комплекса интима-медиа в сонных артериях, более выраженным атеросклеротическим поражением периферических артерий, снижением скорости клубочковой фильтрации и поражением почек.

Вариабельность давления. Ряд исследований посвящен изучению роли вариабельности АД в развитии и течении ЦИ [16, 17]. Нами установлена более высокая вариабельность САД и ДАД у больных с ИИ по сравнению с группой с ХСМН. Вариабельность также была связана с прогнозом восстановления, при этом наиболее значимая связь наблюдалась при сохранении повышенной вариабельности САД (≥ 18 мм рт.ст.) в ОРИТ + НО. Значение повышенной вариабельности в прогнозе восстановления после инсульта может быть обусловлено не только поражением сосудистой системы головного мозга [38], но и вовлечением других органов-мишеней со снижением переносимости физической нагрузки при реабилитации [39].

Ограничения исследования. Исследование имеет определенные ограничения. В домашних условиях до и после госпитализации измерение АД проводилось разными типами электронных и/или механических тонометров. Кроме этого, информация о показателях АД до и после госпитализации, полученная со слов пациента/родственника, могла быть приблизительной, т.к. не все пациенты вели дневники самоконтроля АД. Также необходимо отметить, что в исследование не включались больные с транзиторной ишемической атакой и больные с тяжелым и очень тяжелым инсультом (NIHSS >20 баллов).

Заключение

Таким образом, в последний месяц до развития инсульта и в его острейшем периоде отмечается повышение АД. Выраженность и динамика повышения АД позволяют прогнозировать тяжесть инсульта и степень восстановления. Проведение СМАД не только в 1-2 сут., но на 9-10 сут. заболевания после стабилизации состояния больного позволяет выявить повышенную вариабельность АД, что важно учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. International database on ambulatory blood pressure monitoring in relation to cardiovascular outcomes investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115(16):2145-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.662254.
- Riis J, Nordestgaard BG, Jensen GB, et al. Secular trends in risk of stroke according to body mass index and blood pressure, 1976-2017. *Neurology*. 2019;93(14):e1397-407. doi:10.1212/WNL.00000000000008193.
- Appleton JP, Sprig N, Bath PM. Blood pressure management in acute stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(2):72-82. doi:10.1136/svn-2016-000020.
- de Havenon A, Bennett A, Stoddard GJ, et al. Increased blood pressure variability is associated with worse neurologic outcome in acute anterior circulation ischemic stroke. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:7670161. doi:10.1155/2016/7670161.
- Gąsecki D, Coca A, Cunha P, et al. Blood pressure in acute ischemic stroke: challenges in trial interpretation and clinical management: position of the ESH Working Group on Hypertension and the Brain. *J Hypertens*. 2018;36(6):1212-21. doi:10.1097/HJH.0000000000001704.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2019;50:e344-418. doi:10.1161/STR.0000000000000211.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
- Wang X, Song L, Yang J, et al; on behalf of the ENCHANTED Investigators. Interaction of blood pressure lowering and alteplase dose in acute ischemic stroke: results of the Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2019;48(3-6):207-16. doi:10.1159/000504745.
- Kang J, Ko Y, Park JH, et al. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology*. 2012;79(20):2018-24. doi:10.1212/WNL.0b013e3182749eb8.
- Shi Z, Li ES, Zhong JS, et al. Predictive significance of day-to-day blood pressure variability in acute ischemic stroke for 12-month functional outcomes. *Am J Hypertens*. 2017;30(5):524-31. doi:10.1093/ajh/hpx005.
- Weiss A, Beloosesky Y, Majadla R, et al. Blood pressure monitoring in the assessment of old patients with acute stroke. *Int J Stroke*. 2011;6(3):182-6. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00592.x.
- Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med*. 2004;255(2):257-65. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01291.x.
- Keezer MR, Yu AY, Zhu B, et al. Blood pressure and antihypertensive therapy as predictors of early outcome in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(3):202-8. doi:10.1159/000113857.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905. doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
- Ostroumova OD, Borisova EV, Pavleeva EE. Blood pressure variability. Visit-to-visit blood pressure variability. *Kardiologiia*. 2017;57(11):68-75. (In Russ.) Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. *Кардиология*. 2017;57(11):68-75. doi:10.18087/cardio.2017.11.10056.
- Minhas JS, Wang X, Lavados PM, et al. HeadPoST Investigators. Blood pressure variability and outcome in acute ischemic and hemorrhagic stroke: a post hoc analysis of the HeadPoST study. *J Hum Hypertens*. 2019;33(5):411-8. doi:10.1038/s41371-019-0193-z.
- Liu W, Zhuang X, Zhang L. Prognostic value of blood pressure variability for patients with acute or subacute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of prospective studies. *Front Neurol*. 2021;12:606594. doi:10.3389/fneur.2021.606594.
- Liu FD, Shen XL, Zhao R, et al. Pulse pressure as an independent predictor of stroke: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(8):677-86. doi:10.1007/s00392-016-0972-2.
- Park JH, Lee J, Kwon SU, et al. Elevated pulse pressure and recurrent hemorrhagic stroke risk in stroke with cerebral microbleeds or intracerebral hemorrhage. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e022317. doi:10.1161/JAHA.121.022317.
- Kamieniarz-Mędrygał M, Kaźmierski R. Significance of pulse pressure variability in predicting functional outcome in acute ischemic stroke: a retrospective, single-center, observational cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):3618. doi:10.1038/s41598-023-30648-2.
- Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, et al. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit*. 2001;6(6):355-70. doi:10.1097/00126097-200112000-00016.
- Kotovskaya YuV, Kobalava Zh D. 24-hour blood pressure monitoring in clinical practice: do we overestimate its value? Arterial hypertension. 2004;10(1):5-12. (In Russ). Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? Артериальная гипертензия. 2004;10(1):5-12.
- Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(4):163-71. doi:10.1177/2040622312450183.
- Kang J, Hong JH, Jang MU, et al. Change in blood pressure variability in patients with acute ischemic stroke and its effect on early neurologic outcome. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189216. doi:10.1371/journal.pone.0189216.
- Vemmos KN, Spengos K, Tsvigoulis G, et al. Factors influencing acute blood pressure values in stroke subtypes. *J Hum Hypertens*. 2004;18(4):253-9. doi:10.1038/sj.jhh.1001662.
- Maida C, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, et al. Management of blood pressure and heart rate in patients with acute stroke. *Curr Pharm Des*. 2017;23(31):4583-97. doi:10.2174/1381612823666170714162455.
- Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, et al. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand*. 2000;102(5):317-21. doi:10.1034/j.1600-0404.2000.102005317.x.
- Xiong L, Tian G, Leung H, et al. Autonomic dysfunction predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke: a prospective observational study. *Stroke*. 2018;49(1):215-8. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019312.
- Kogan E, Twyman K, Heap J, et al. Assessing stroke severity using electronic health record data: a machine learning approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):8. doi:10.1186/s12911-019-1010-x.

30. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988;19(5):604-7. doi:10.1161/01.str.19.5.604.
31. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, et al; NINDS SiGN Study. Agreement between TOAST and CCS ischemic stroke classification: the NINDS SiGN study. *Neurology*. 2014;83(18):1653-60. doi:10.1212/WNL.0000000000000942.
32. Hong JM, Kim TJ, Shin DH, et al. Cardiovascular autonomic function in lateral medullary infarction. *Neurol Sci*. 2013;34(11):1963-9. doi:10.1007/s10072-013-1420-y.
33. Pistoia F, Sacco S, Degan D, et al. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(1):9-18. doi:10.1007/s40292-015-0115-2.
34. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. *Lancet*. 2023;401(10393):2041-50. doi:10.1016/S0140-6736(23)00733-X.
35. Tien YT, Chang MH, Lee YS, et al. Pulse blood pressure correlates with late outcome in acute ischemic stroke without significant culprit artery stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1229-34. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.008.
36. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit*. 2009;14(4):145-51. doi:10.1097/MBP.0b013e32832e062f.
37. Bai B, Teliewubai J, Lu Y, et al. Comparison of pulse wave velocity and pulse pressure amplification in association with target organ damage in community-dwelling elderly: The Northern Shanghai Study. *Hypertens Res*. 2018;41(5):372-81. doi:10.1038/s41440-018-0027-3.
38. Rouch L, De Souto Barreto P, Hanon O, et al; MAPT/DSA Group. Visit-to-visit blood pressure variability and incident frailty in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(8):1369-75. doi:10.1093/gerona/glab112.
39. Triantafyllidi H, Benas D, Schoinas A, et al. Hypertension-mediated organ damage regression associates with blood pressure variability improvement three years after successful treatment initiation in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(6):1150-58. doi:10.1111/jch.14209.

Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6 и депрессия, стресс на рабочем месте среди лиц молодого возраста (25-44 лет)

Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН". Новосибирск, Россия

Цель. Изучить ассоциацию уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) с депрессией и стрессом на работе среди лиц молодого возраста (25-44 лет) г. Новосибирска.

Материал и методы. Обследована случайная репрезентативная выборка лиц молодого возраста (25-44 лет) г. Новосибирска (975 лиц обоего пола, отклик составил 71%) в 2013-2016 гг на базе НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН (бюджетная тема FWNR-2024-0002). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Для оценки депрессии использовалась шкала программы Всемирной организации здравоохранения "MONICA-психосоциальная (MOPSY)"; стресс на работе определяли по шкале Каразека, входящей в протокол программы. Количественное определение ИЛ-6 выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН.

Результаты. Высокие уровни депрессии (ВУД) среди лиц обоего пола 25-44 лет составили 11,9% (среди мужчин — 8,5%, среди женщин — 14,6%). Уровень ИЛ-6 был выше у лиц обоего пола при ВУД — 1,33 [0,72;3,92] пг/мл, чем с отсутствием депрессии — 1,16 [0,63;2,37] пг/мл ($p=0,002$). У женщин с ВУД содержание ИЛ-6 было выше — 1,31 [0,72;3,86] пг/мл, чем с отсутствием депрессии — 1 [0,53;2,03] пг/мл или среднем уровне депрессии — 1,06 [0,58;2,14] пг/мл, ($p=0,002$). Уровень ИЛ-6 был выше среди лиц обоего пола, у которых в течение последних 12 мес. произошла смена специальности — 1,4 [0,67;3,58] пг/мл, чем среди тех, у кого изменений не было — 1,12 [0,63;2,04] пг/мл. Среди участников исследования, оценивающих свою ответственность на работе как

очень высокую, медианные показатели содержания сывороточного ИЛ-6 были более высокими — 1,7 [0,72;5,48] пг/мл, чем среди лиц с высокой нагрузкой на работе — 1,37 [0,58;5,18] пг/мл, а также со средней нагрузкой — 1,21 [0,63;2,5] пг/мл и незначительной нагрузкой на рабочем месте — 1,09 [0,63;1,98] пг/мл.

Заключение. Установлен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 при депрессии и при стрессе на работе среди лиц молодого возраста (25-44 лет) в сравнении с лицами без депрессии и не испытывающих стресс на рабочем месте.

Ключевые слова: интерлейкин-6, депрессия, стресс на рабочем месте, лица молодого возраста.

Отношения и деятельность: нет

Поступила 13/10-2023

Рецензия получена 14/10-2023

Принята к публикации 30/12-2023



Для цитирования: Гафаров В. В., Громова Е. А., Каштанова Е. В., Гагулин И. В., Полонская Я. В., Гафарова А. В., Рагино Ю. И. Медиатор острой фазы воспаления интерлейкин-6 и депрессия, стресс на рабочем месте среди лиц молодого возраста (25-44 лет). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3767. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3767. EDN UTQYUB

Acute phase mediator interleukin-6 and depression, work-related stress among young people (25-44 years old)

Gafarov V. V., Gromova E. A., Kashtanova E. V., Gagulin I. V., Polonskaya Y. V., Gafarova A. V., Ragino Yu. I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To study the association of interleukin-6 (IL-6) levels with depression and stress at work among young people (25-44 years old) in Novosibirsk.

Material and methods. A random representative sample of young people (25-44 years old) in Novosibirsk was surveyed (975 people

of both sexes; response rate, 71%) in 2013-2016 on the basis of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics (FWNR-2024-0002). All respondents signed informed consent. The World Health Organization MONICA-Psychosocial (MOPSY) scale was used to assess depression. Work-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: valery.gafarov@gmail.com

[Гафаров В. В.* — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5701-7856, Громова Е. А. — д.м.н., в.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-8313-3893, Каштанова Е. В. — д.б.н., доцент, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Гагулин И. В. — с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5255-5647, Полонская Я. В. — д.б.н., с.н.с., лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Гафарова А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5380-9434, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель филиала, ORCID: 0000-0002-4936-8362].

related stress was determined using the Karasek's scale included in the program protocol. Quantitative determination of IL-6 was carried out in the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics.

Results. High level of depression among people of both sexes aged 25-44 years were 11,9% (among men — 8,5%, among women — 14,6%). The level of IL-6 was higher in individuals of both sexes with high level of depression — 1,33 [0,72;3,92] pg/ml than without depression — 1,16 [0,63;2,37] pg/ml ($p=0,002$). In women with high level of depression, IL-6 value was higher (1,31 [0,72;3,86] pg/ml) than in those without depression (1 [0,53;2,03] pg/ml) or a moderate depression — 1,06 [0,58;2,14] pg/ml, ($p=0,002$). The level of IL-6 was higher among people of both sexes who had changed occupation within the last 12 months (1,4 [0,67;3,58] pg/ml) than among those who had no changes — 1,12 [0,63;2,04] pg/ml. Among participants who assessed their work responsibility as very high, the median levels of serum IL-6 were higher (1,7 [0,72;5,48] pg/ml), than among people with high work load (1,37 [0,58;5,18] pg/ml), as well as with a moderate (1,21 [0,63;2,5] pg/ml) and a slight (1,09 [0,63;1,98] pg/ml) work load.

Conclusion. A significantly higher level of IL-6 was found in depression and workplace stress among young people (25-44 years old) compared to people without depression and not experiencing workplace stress.

Keywords: interleukin-6, depression, workplace stress, young people.

Relationships and Activities: none.

Gafarov V.V.* ORCID: 0000-0001-5701-7856, Gromova E.A. ORCID: 0000-0001-8313-3893, Kashtanova E.V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Gagulin I.V. ORCID: 0000-0001-5255-5647, Polonskaya Y.V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Gafarova A.V. ORCID: 0000-0001-5380-9434, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362.

*Corresponding author:
valery.gafarov@gmail.com

Received: 13/10-2023

Revision Received: 14/10-2023

Accepted: 30/12-2023

For citation: Gafarov V.V., Gromova E.A., Kashtanova E.V., Gagulin I.V., Polonskaya Y.V., Gafarova A.V., Ragino Yu.I. Acute phase mediator interleukin-6 and depression, work-related stress among young people (25-44 years old). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3767. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3767. EDN UTQYUB

ВУД — высокий уровень депрессии, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, Ме — медиана, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН — Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", НД — нет депрессии, СУД — средний уровень депрессии, MONICA — Мониторирование тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, их определяющих.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Психологический стресс, депрессия могут индуцировать эффект сенсibilизации с усилением воспалительных реакций на стрессоры и могут действовать как дезадаптивная реакция.
- В молодом возрасте крайне важна популяционная оценка провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые играют важную роль в развитии психологического стресса, депрессии и могут опосредовать их психологические, поведенческие и нейробиологические проявления.

Что добавляют результаты исследования?

- Медианные уровни ИЛ-6 выше при наличии высоких уровней депрессии, чем без нее, при стрессе на работе, чем без него.
- Еще более выражены различия средних показателей содержания ИЛ-6 в плазме у лиц при наличии совместно стресса на работе и высоких уровней депрессии, чем раздельно при депрессии или стрессе на работе.

Key messages

What is already known about the subject?

- Psychological stress, depression can induce a sensitization effect with increased inflammatory responses to stressors and can act as a maladaptive response.
- In young adults, population-based assessment of proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), which play an important role in psychological stress and depression and may mediate their psychological, behavioral and neurobiological manifestations, is essential.

What might this study add?

- Median levels of IL-6 are higher in with high depression levels than without it, and in the presence of job stress than in the absence of it.
- Differences in mean plasma IL-6 levels were even more pronounced among individuals with combined work stress and high levels of depression than with depression or work stress separately.

Введение

В настоящее время депрессия расценивается экспертами как независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), наравне с общепризнанными факторами [1, 2]. Однако основной механизм того, как депрессия способствует разви-

тию ИБС, полностью не выяснен [3]. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что связь между депрессией и прогнозом ИБС может быть объяснена несколькими биологическими механизмами, включая воспаление [4]. Метаанализ Howren MB, et al. (2009) [5] показал, что депрессия связана с повы-

шенными уровнями С-реактивного белка, интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 и что эти воспалительные факторы связаны с повышенным риском ИБС и смерти от нее [6]. Важную роль в патофизиологии депрессии играют реципрокные взаимодействия между нервной и иммунной системами [7]. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6, играют важную роль в развитии депрессии и могут опосредовать ее психологические, поведенческие и нейробиологические проявления [8]. Цитокиновая гипотеза возникновения депрессии предполагает, что воспалительный процесс может быть вызван внешними (психологические стрессоры) и внутренними (органические воспалительные заболевания или состояния) стрессорами [9]. Психологический стресс может вызывать воспалительную реакцию с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов у людей [10], а также у животных [9, 10]. Есть предположение, что депрессия индуцирует эффект сенсibilизации с усилением воспалительных реакций на стрессоры и что депрессивные эпизоды могут действовать как дезадаптивная реакция на стресс [11]. Однако не у каждого человека, подвергающегося длительному или острому стрессу, развивается психическое расстройство [12]. Согласно предыдущим исследованиям, уязвимость к повторному социальному стрессу поражения предсказывается различиями в уровнях ИЛ-6 во врожденной периферической иммунной системе [13]. Сообщалось, что после индукции стресса социального поражения две трети мышей демонстрируют депрессивное поведение, измеряемое социальным избеганием, ангедонией, нарушениями циркадной системы и метаболическими изменениями [14] вместе с повышенной активацией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [13]. Следует отметить, что одни исследования подтвердили повышенный уровень периферического ИЛ-6 у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами [15, 16], тогда как есть исследования, сообщающие об отсутствии существенных различий в уровнях ИЛ-6 у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами [17].

С учетом вышеизложенных фактов, цель настоящего исследования: изучить ассоциацию уровня ИЛ-6 с депрессией и стрессом на работе на популяционном уровне среди лиц молодого возраста (25-44 лет) г. Новосибирска.

Материал и методы

Была обследована случайная репрезентативная выборка лиц молодого возраста (25-44 лет) г. Новосибирска (975 лиц обоего пола, отклик составил 71%) в 2013-2016гг на базе НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН (Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук") (бюджетная

тема FWNR-2024-0002). Исследование, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Бригада исследователей прошла подготовку по стандартным эпидемиологическим методам исследования. Для оценки депрессии использовали шкалу программы Всемирной организации здравоохранения MONICA-психосоциальная (MOPSY); стресс на работе определяли по шкале Каразека, входящей в протокол программы¹. Выраженность депрессии оценивали в категориях: нет депрессии (НД), средний уровень депрессии (СУД), высокий уровень депрессии (ВУД). Количественное определение ИЛ-6 выполнено в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ. У всех участников исследования кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Сыворотку отделяли центрифугированием (1000 об./мин, 15 мин), аликвотировали (чтобы избежать цикла оттаивания/замораживания) и хранили при температуре -70° С до проведения исследования. Уровень ИЛ-6 определяли методом мультиплексного анализа с использованием панели NMHEMAG-34K-13 на проточном флуориметре Luminex MAGPIX. В соответствии с протоколом исследования критериями исключения из исследования, послужило выявление на скрининге следующих состояний: беременность (на момент прохождения скрининга женщин); инфекционные заболевания любой степени тяжести, аутоиммунные заболевания в анамнезе (ревматоидный артрит — РА, системная красная волчанка — СКВ, псориаз, заболевания щитовидной железы и т.п.); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (острый панкреатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона); заболевания печени в анамнезе (алкогольный цирроз, вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз); онкологические заболевания любой локализации; обширные травмы¹, произошедшие в течение 1 мес. до скрининга; постоянный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Статистический анализ был проведен с помощью программы SPSS версия 20. Нормальность распределения анализируемых количественных данных определяли по тесту Колмогорова-Смирнова. Данные в таблицах представлены в виде в виде абсолютного и относительного значения (n, %), а также как (M±SD), где (M) среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение; 95% доверительный интервал (ДИ) и ошибка среднего (SE), если распределение переменных было нормальным. Переменные, распределение которых отличалось от нормального, представлены медианной Me (где Me — медиана выборки) и интерквартильным размахом [Q25;Q75]. Применялся критерий χ^2 для одной выборки. Для сравнения двух независимых выборок применялся t-критерий. Для сравнения ≥ 3 независимых групп применялся непараметрический метод Краскелла-Уоллиса. С применением однофакторного логистического регрессионного анализа проведен расчет отношения шансов наличия депрессии. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$ [18, 19].

¹ WHO MONICA Project. MONICA Manual (1998-1999). 31 March 1999. <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/index.htm> (2 August 2011).

Таблица 1

Характеристика обследованной популяционной выборки лиц 25-44 лет

Параметры	Оба пола	Мужчины	Женщины	p
Возраст, лет M±SD	35,37±6	35,1±5,8	35,5±6,1	p>0,05
НД, n (%)	584 (63,3)	281 (70,1)	303 (58)	p<0,001
СУД, n (%)	229 (24,8)	86 (21,4)	143 (27,4)	p<0,001
ВУД, n (%)	110 (11,9)	34 (8,5)	76 (14,6)	p<0,001
ИЛ-6, пг/мл, Ме [Q25;Q75]	1,24 [0,63;2,7]	1,4 [0,72;3,5]	1,08 [0,55;2,22]	p>0,05

Примечание: ВУД — высокие уровни депрессии, ИЛ-6 — интерлейкин-6, Ме — медиана, НД — нет депрессии, СУД — средние уровни депрессии.

Таблица 2

Содержание сывороточного ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от показателя депрессии среди лиц 25-44 лет

Депрессия	ИЛ-6, пг/мл, Ме [Q25;Q75]		
	Оба пола (n=912)	Мужчины (n=398)	Женщины (n=516)
НД	1,16 [0,63;2,37]	1,4 [0,71;3,53]	1 [0,53;2,03]
СУД	1,09 [0,63;2,17]	1,28 [0,72;2,36]	1,06 [0,58;2,14]
ВУД	1,33 [0,72;3,92]	1,49 [0,70;5,39]	1,31 [0,72;3,86]
	p=0,002	p=0,372	p=0,002

Примечание: ВУД — высокие уровни депрессии, ИЛ-6 — интерлейкин-6, Ме — медиана, НД — нет депрессии, СУД — средние уровни депрессии.

Результаты

Дескриптивные характеристики обследованной выборки лиц молодого возраста (25-44 лет) представлены в таблице 1. Средний возраст участников составил 35,37±6 лет (среди мужчин — 35,1±5,8 лет, среди женщин — 35,5±6,1 лет). ВУД среди лиц обоего пола составил 11,9% (среди мужчин — 8,5% и среди женщин — 14,6%). Ме ИЛ-6 плазмы крови среди участников составила 1,24 [0,63;2,7] пг/мл (среди мужчин — 1,4 [0,72;3,5] пг/мл, среди женщин — 1,08 [0,55;2,22] пг/мл).

Оценка содержания сывороточного ИЛ-6 (пг/мл), в зависимости от показателя уровня депрессии, среди лиц молодого возраста, выявила, что медиана ИЛ-6 статистически значимо выше среди лиц обоего пола с ВУД (1,33 [0,72;3,92] пг/мл), чем с НД (1,16 [0,63;2,37] пг/мл), или со СУД (1,09 [0,63;2,17] пг/мл) ($\chi^2=12,098$; $df=2$, $p=0,002$). Не обнаружено статистически значимых различий уровня ИЛ-6, в зависимости от показателя уровня депрессии, среди мужчин. В то же время, выявлены достоверные различия среди женщин: Ме ИЛ-6, среди женщин с ВУД, были выше (1,31 [0,72;3,86] пг/мл), чем с НД (1 [0,53;2,03] пг/мл) или СУД (1,06 [0,58;2,14] пг/мл) ($\chi^2=12,867$; $df=2$, $p=0,002$) (таблица 2).

При увеличении уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл, шанс наличия депрессии повышался, среди лиц обоего пола, на 6,8% ОШ=1,068 (95% ДИ: 1,03-1,108; $p<0,001$), а среди женщин на 8% ОШ=1,08 (95% ДИ: 1,029-1,135; $p=0,002$).

Анализ показал, что Ме сывороточного ИЛ-6 выше среди лиц обоего пола, у кого в течение последних 12 мес. произошла смена специальности

1,4 [0,67;3,58] пг/мл, чем среди тех, у кого не было изменений 1,12 [0,63;2,04] пг/мл ($\chi^2=4,578$; $df=1$, $p=0,032$). Еще более выраженные различия Ме ИЛ-6 в плазме крови были среди лиц с ВУД, сменившие в течение года специальность — 2,05 [0,84;10,3] пг/мл, в отличие от респондентов без изменений — 1,29 [0,68;4,6] пг/мл ($\chi^2=4,653$; $df=1$, $p=0,031$). Среди участников исследования, оценивающих свою ответственность на работе как очень высокую, Ме сывороточного ИЛ-6 была наиболее высокой 1,7 [0,72;5,48] пг/мл, чем среди лиц с высокой нагрузкой на работе — 1,37 [0,58;5,18] пг/мл, а также со средней нагрузкой — 1,21 [0,63;2,5] пг/мл и незначительной нагрузкой на рабочем месте — 1,09 [0,63;1,98] пг/мл ($\chi^2=9,998$; $df=3$, $p=0,019$) (таблица 3).

Обсуждение

Согласно полученным результатам, среди лиц 25-44 лет распространенность ВУД составила 11,9%. Распространенность ВУД среди женщин (14,6%) выше, чем среди мужчин (8,5%), что подтверждается данными других авторов [16, 17, 19]. Обнаружение схожих соотношений распространенности депрессии среди женщин и мужчин в развитых странах и во всем мире позволяет предположить, что дифференцированный риск может быть в первую очередь связан с биологическими половыми различиями и в меньшей степени зависеть от расы, культуры, типа питания, образования и многих других потенциально вмешивающихся, социальных и экономических факторов. Нет четких доказательств того, что уровень депрессии выше в странах, где женщины имеют заметно более низкий социально-

Показатели стресса на работе, в зависимости от содержания сывороточного ИЛ-6 (пг/мл) среди лиц 25-44 лет

Вопрос	n	ИЛ-6, пг/мл Ме [Q25;Q75]
Изменилась ли ваша специальность в течение последних 12 лет?		
Да	431	1,4 [0,67;3,58]
Нет	480	1,12 [0,63;2,04]
Как вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 мес.?		
Незначительная	54	1,09 [0,63;1,98]
Средняя	306	1,21 [0,63;2,5]
Высокая	439	1,37 [0,58;5,18]
Очень высокая	104	1,7 [0,72;5,48]
Изменилась ли ваша специальность в течение последних 12 лет? (среди лиц с ВУД)		
Да	50	2,05 [0,84;10,3]
Нет	60	1,29 [0,68;4,6]

Примечание: ВУД — высокие уровни депрессии, ИЛ-6 — интерлейкин-6, Ме — медиана.

экономический статус, чем мужчины, по сравнению со странами, где может быть более равное положение [20]. По данным мировой литературы, депрессия более чем в 2 раза чаще встречается у молодых женщин, чем у мужчин (в возрасте 14-25 лет), но это соотношение уменьшается с возрастом [15].

В исследованиях, проведенных зарубежными исследователями, показано, что женщины могут чаще впадать в депрессию, чем мужчины, что может быть результатом более выраженного воспалительного процесса [21, 22]. Однако это утверждение может быть слишком упрощенным, поскольку физиологическая реакция на высокий уровень стресса может также зависеть от пола [23, 24]. Поэтому мы попытались проанализировать связь между депрессией, стрессом на рабочем месте и концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови (как одного из маркеров воспаления) среди молодых людей. Оказалось, что медианные уровни ИЛ-6 статистически значимо выше, как среди лиц обоего пола, так и среди женщин с ВУД, чем с НД. Кроме того, мы обнаружили, что как среди лиц обоего пола, так и среди женщин, с каждым повышением уровня ИЛ-6 на 1 пг/мл возрастает вероятность возникновения депрессии. Мы не нашли статистически значимых различий уровня ИЛ-6, в зависимости от показателя уровня депрессии среди мужчин. Наши результаты подтверждаются клиническим исследованием, проведенном в Китае Тао Н, et al. Среди лиц обоего пола уровни ИЛ-6 в сыворотке в группе первого эпизода депрессии и в группе рецидива депрессии ($2,06 \pm 0,12$ и $2,20 \pm 0,12$ пг/л) были значительно выше ($p < 0,038$; $p = 0,008$), чем в контрольной группе ($1,57 \pm 0,008$, $1,57 \pm 0,06$ нг/л) [23].

Среди молодых людей, кто в течение года сменил специальность, оценивал свою ответственность на работе как очень высокую и испытывал более высокие нагрузки на рабочем месте, были обнаружены наиболее высокие медианные показате-

ли сывороточного ИЛ-6, в сравнении с теми, кто не испытывал стрессовых ситуаций на работе.

Наши результаты подтверждаются когортным исследованием Whitehall II среди клерков правительственных учреждений, где изучалась одновременная связь между стрессом на рабочем месте, депрессивной симптоматикой и вялотекущим воспалением, а также рассматривалась роль пола в этих отношениях [24]. В целом, более высокие уровни ИЛ-6 позволяли прогнозировать более выраженные симптомы депрессии как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, было показано, что у женщин более выраженные депрессивные симптомы связаны с повышенным уровнем ИЛ-6, а более высокий уровень стресса на рабочем месте и уровень ИЛ-6 были ассоциированы с более выраженными депрессивными симптомами, что согласуется с результатами других авторов [12, 25, 26].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании опросники заполнялись респондентами исследования самостоятельно. Участники некорректно заполнившие анкеты из исследования исключались.

Заключение

У каждого десятого участника исследования наблюдалась депрессия, причем распространенность депрессии среди женщин была выше, чем среди мужчин. Медианные уровни ИЛ-6 статистически значимо выше как в возрасте 25-44 лет с ВУД, чем с НД; так и среди женщин с ВУД были выше, чем с НД или СУД. Содержание ИЛ-6 выше среди лиц 25-44 лет, у кого в течение последних 12 мес. произошла смена специальности, чем среди тех, у кого изменений не было. Еще более выраженные различия средних показателей содержания ИЛ-6 в плазме были среди лиц с ВУД, сменивших в течение года специальность, в отличие от респондентов без изменений. Среди участников исследования, оценивающих свою ответственность на работе как очень высокую, медианные показатели содержания сывороточного

ИЛ-6 были наиболее высокими, по сравнению с лицами с высокой, средней, незначительной нагрузкой на рабочем месте.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, et al. Gender characteristics of the risk of developing cardiovascular diseases in the population with symptoms of depression in Siberia (WHO program "MONICA-psychosocial"). Therapeutic archive. 2017;(9):60-7. (In Russ.) Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Гендерные особенности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения с симптомами депрессии в Сибири (программа ВОЗ "MONICA-психосоциальная"). Терапевтический архив. 2017;(9):60-7. doi:10.17116/terarkh201789960-67.
- Drapkina OM, Shishkova VN, Kotova MB. Psycho-emotional risk factors for chronic non-infectious diseases in outpatient practice. Methodological recommendations for therapists. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(10):3438. (In Russ.) Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психосоциальные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(10):3438. doi:10.15829/1728-8800-2022-3438.
- Wu Q, Kling JM. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Medicine (Baltimore). 2016;6:e2815. doi:10.1097/MD.0000000000002815.
- Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;117:1768-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190769.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. Psychosom Med. 2009;2:171-86. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375:132-40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
- Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. Int J Mol Sci. 2020;6:2194. doi:10.3390/ijms21062194.
- Boku S, Nakagawa S, Toda H, et al. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. Psychiatry Clin Neurosci. 2018;1:3-12. doi:10.1111/pcn.12604.
- Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. Neuro Endocrinol Lett. 2008;23:287-91.
- Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? J Neuroinflammation. 2021;18:45. doi:10.1186/s12974-021-02100-7.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biol Psychiatry. 2010;67:446-57. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (tnf-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sil-2r) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. J Affect Disord. 2012;139:230-9. doi:10.1016/j.jad.2011.08.003.
- Chocano-Bedoya PO, Mirzaei F, O'Reilly EJ, et al. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor alpha receptor 2 and incident clinical depression. J Affect Disord. 2014;163:25-32. doi:10.1016/j.jad.2014.03.023.
- Krishnan V. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. Cell. 2007;131:391-404. doi:10.1016/j.cell.2007.09.018.
- Patten SB, Wang JL, Williams JV, et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. Can J Psychiatry. 2006;51:84-90. doi:10.1177/070674370605100204.
- Albert PR. Why is depression more prevalent in women? J Psychiatry Neurosci. 2015;4:219-21. doi:10.1503/jpn.150205.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013;382:1575-86. doi:10.1016/S0140-6736(13)61611-6.
- Bühl A, Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Addison-Wesley, 2000. 734 p. ISBN 3827316731, 9783827316738.
- Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different region of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). Terapevticheskie Arkhiv. 2014;(12):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Терапевтический архив. 2014;(12):53-60. doi:10.17116/terarkh2014861253-60.
- Rai D, Zitko P, Jones K, et al. Country- and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevel cross-national comparison. Br J Psychiatry. 2013;202:195-203. doi:10.1192/bjp.bp.112.112482.
- Bekhat M, Neigh GN. Sex differences in the neuro-immune consequences of stress: focus on depression and anxiety. Brain Behav Immun. 2018;67:1-12. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.006.
- Derry HM, Padin AC, Kuo JL, et al. Sex differences in depression: does inflammation play a role? Curr Psychiatr Rep. 2015;10:78. doi:10.1007/s11920-015-0618-5.
- Tao H, Chen X, Zhou H, et al. Changes of Serum Melatonin, Interleukin-6, Homocysteine, and Complement C3 and C4 Levels in Patients With Depression. Front Psychol. 2020;11:1271. doi:10.3389/fpsyg.2020.01271.
- Piantella S, Dragano N, McDonald SJ, et al. Depression symptoms mediate the association between workplace stress and interleukin 6 in women, but not men: The Whitehall II study. Brain Behav Immun Health. 2021;12:100215. doi:10.1016/j.bbih.2021.100215.
- Maes M, Scharpé S, Meltzer H, et al. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. Psychiatry Res. 1993;49:11-27. doi:10.1016/0165-1781(93)90027-e.
- Vogelzangs N, de Jonge P, Smit J, et al. Cytokine production capacity in depression and anxiety. Transl Psychiatry. 2016;6:e825. doi:10.1038/tp.2016.92.

Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю., Огуркова О. Н., Суслова Т. Е., Гарганеева А. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН". Томск, Россия

Цель. Анализ прогностической значимости клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и ишемической болезнью сердца без обструктивного поражения коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента. Проведено ультразвуковое исследование сердца и легких, определен уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-1 β , интерлейкина-18, ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15), криопирин. Проанализирован уровень качества жизни, тревоги и депрессии, приверженность к лечению.

Результаты. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа (n=22) с неблагоприятным и 2-я группа (n=32) с благоприятным течением заболевания. Основные эхокардиографические параметры, а также количество В-линий в легких были сопоставимы в обеих группах. Неблагоприятное течение СНсФВ было связано с более длительным стажем гипертонической болезни — 17,5 [10; 20] и 7 [5; 15] лет ($p=0,03$), курением — 36,4 и 9,4% ($p=0,035$), нарушением углеводного обмена — 54,5 и 15,6% ($p=0,003$) и более низкой приверженностью к лечению ($p=0,02$). В 1-й группе наблюдались более высокие уровни GDF-15, чем во 2-й — 1841 [1237; 3552] vs 1709,5 [1158; 2492] пг/мл ($p=0,026$).

Заключение. Низкоинтенсивное субклиническое воспаление, предрасполагающими факторами которого являются курение, на-

рушение углеводного обмена, длительный стаж гипертонической болезни, ассоциировано с более высокими значениями GDF-15 у больных с СНсФВ и оказывает, наряду с низкой приверженностью пациентов к лечению, неблагоприятное влияние на клиническое течение хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, коморбидность, субклиническое воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/11-2023

Рецензия получена 27/11-2023

Принята к публикации 30/12-2023



Для цитирования: Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю., Огуркова О. Н., Суслова Т. Е., Гарганеева А. А. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN FEZEBR

Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction

Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V., Soldatenko M. V., Kondratiev M. Yu., Ogurkova O. N., Suslova T. E., Garganeeva A. A.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To analyze the prognostic significance of clinical, anamnestic and paraclinical parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and non-obstructive coronary artery disease.

Material and methods. The study included 54 patients. Cardiac and lung ultrasound was performed. In addition, the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-1 β , interleukin-18,

growth differentiation factor 15 (GDF-15), and cryopyrin was determined. The level of quality of life, anxiety and depression, and adherence to treatment were analyzed.

Results. The patients were divided into 2 following groups: group 1 (n=22) with an unfavorable course and group 2 (n=32) with a favorable disease course. Basic echocardiographic parameters, as well as

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: karinavitt@list.ru

[Витт К. Н.* — аспирант отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-2629-6466, Кужелева Е. А. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Тукиш О. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7661-5808, Солдатенко М. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-9886-0695, Кондратьев М. Ю. — м.н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-1747-9041, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. отделения клинической и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Суслова Т. Е. — к.м.н., руководитель отделения клинической и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-9488-6900].

the number of B-lines in lungs, were comparable in both groups. An unfavorable HFpEF course was associated with a longer history of hypertension — 17,5 [10;20] and 7 [5;15] years ($p=0,03$), smoking — 36,4 and 9,4% ($p=0,035$), impaired carbohydrate metabolism — 54,5 and 15,6% ($p=0,003$) and lower adherence to treatment ($p=0,02$). In group 1, GDF-15 levels were higher than in group 2 — 1841 [1237;3552] vs 1709,5 [1158;2492] pg/ml ($p=0,026$).

Conclusion. Low-intensity subclinical inflammation, the predisposing factors of which are smoking, impaired carbohydrate metabolism, and a long history of hypertension, is associated with higher GDF-15 values in patients with HFpEF and, along with low patient adherence to treatment, has an adverse effect on the clinical course of heart failure.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, comorbidity, subclinical inflammation.

Relationships and Activities: none.

Vitt K.N.* ORCID: 0000-0002-2629-6466, Kuzheleva E.A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Tukish O.V. ORCID: 0000-0002-7661-5808,

Soldatenko M.V. ORCID: 0000-0002-9886-0695, Kondratiev M.Yu. ORCID: 0000-0002-1747-9041, Ogurkova O.N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Suslova T.E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Garganeeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author:
karinavitt@list.ru

Received: 03/11-2023

Revision Received: 27/11-2023

Accepted: 30/12-2023

For citation: Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Ogurkova O.N., Suslova T.E., Garganeeva A.A. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN FEZEBR

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушение ритма сердца, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — ростовый фактор дифференцировки 15, ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса представляет собой гетерогенный фенотип хронической СН, характеризующийся коморбидностью.
- Наиболее актуальной теорией развития и прогрессирования СН с сохраненной фракцией выброса считается воспалительная.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены факторы, связанные с неблагоприятным клиническим течением СН с сохраненной фракцией выброса при годичном проспективном наблюдении в условиях хронического низкоинтенсивного воспаления.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogeneous phenotype of chronic HF characterized by comorbidity.
- The central theory of the development and progression of HFpEF is considered to be inflammatory.

What might this study add?

- Factors associated with an unfavorable course of HFpEF during a one-year prospective follow-up in conditions of chronic low-intensity inflammation are presented.

Введение

Сердечная недостаточность (СН), являясь закономерным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, признана одной из актуальных проблем здравоохранения [1]. В настоящее время более половины пациентов с хронической СН (ХСН) имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2], и характеризуются высокой коморбидностью. При этом прогноз пациентов с СНсФВ существенно различается в зависимости от этиологии ХСН и наличия коморбидных заболеваний [3]. Согласно литературным данным и ранее проведенным исследованиям, наличие коморбидности у пациентов с ХСН ассоциировано с выраженностью низкоинтенсивного воспаления [4, 5]. Данный патогенетический аспект отличает СНсФВ от СН со сниженной ФВ

и, вероятно, объясняет отсутствие положительной динамики показателей смертности в когорте больных с СНсФВ, несмотря на оптимизацию медикаментозной терапии СН [6]. Лишь относительно недавно были представлены результаты клинических исследований, согласно которым несколько групп лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина и ингибиторы (АРНИ) и натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (инГЛТ-2), оказывали влияние на прогноз больных с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ [7, 8].

Системное воспаление при ХСН характеризуется дисбалансом концентрации провоспалительных и противовоспалительных маркеров в крови, при этом наблюдается ассоциация с процессами ремоделирования миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с данным фенотипом ХСН

[9, 10]. По данным некоторых исследований, установлено повышение концентрации воспалительных маркеров у пациентов с неблагоприятным клиническим течением ХСН в виде сердечной и коронарной недостаточности, таких, как фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), или фактор, ингибирующий макрофаги, и других. К одному из механизмов ремоделирования миокарда при СНсФВ относят нарушение регуляции интенсивности апоптоза. Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) — белок, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста (TGF)- β , регулирующий процессы апоптоза и воспаления [10]. Согласно литературным данным, существует ассоциация GDF-15 с коморбидными состояниями, характерными для СНсФВ: сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением, дислипидемией [11]. Однако, несмотря на немалый опыт проведенных исследований, многие аспекты воспалительной теории при СНсФВ изучены недостаточно. В связи с этим, на сегодняшний день актуальным является поиск информативных прогностических маркеров в однородной группе больных с СНсФВ с отдельным вниманием к факторам системного низкоинтенсивного воспаления, протекающего в условиях коморбидности.

Таким образом, цель настоящего исследования — анализ прогностической значимости клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных параметров с позиции воспалительной концепции у пациентов с СНсФВ, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) без обструктивно-поражения коронарных артерий.

Материал и методы

В исследование включено 54 пациента с СНсФВ и ИБС с необструктивным (<50%) атеросклеротическим поражением коронарных артерий — 37 (68,5%) женщин и 17 (31,5%) мужчин. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 220 от 03.11.2021). Критерии включения: наличие клинических симптомов и признаков ХСН, сохраненная ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$), наличие структурно-функциональных изменений миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), соответствующих диагностическим критериям СНсФВ [12], наличие ИБС (подтвержденная визуализирующими стресс-методами ишемия миокарда) с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (атеросклеротическая бляшка <50% в одном или нескольких коронарных сосудах по данным инвазивной коронароангиографии или компьютерной томографии), подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и другая патология

легких, способная вызвать изменения ЭхоКГ картины правых отделов сердца.

Содержание в сыворотке крови биомаркеров воспаления определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов. Концентрацию ИЛ-1 β и ИЛ-18 (пг/мл) определяли наборами фирмы "Вектор-Бест", (Россия). Содержание GDF-15 — с использованием наборов "BioVendor" (Чехия), криопиринина (NLRP3) — "Cloud-Clone Corp." (США). У всех пациентов определяли уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), "BioMedica" (Австрия). Исследование биомаркеров было проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

Исследование структурно-функциональных параметров миокарда с помощью ЭхоКГ проводили на приборе экспертного класса "PHILIPS HD15", в т.ч. оценивали функцию правого желудочка (анализ амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу (TAPSE), систолическую скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S'), миокардиального индекса правого желудочка (индекса Tei), измеренного тканевой доплерографией). Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий в 4-х сегментах грудной клетки [13]. У всех пациентов проводился функциональный тест на наличие бендопноэ и тест с 6-мин. ходьбой.

Качество жизни (КЖ) анализировалось по данным опросника SF-36 (The Short Form-36) и Миннесотского опросника КЖ больных с ХСН (MLHFQ — Minnesota living with heart failure questionnaire); уровень тревоги и депрессии — по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Приверженность к лечению оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина, состоящего из 4-х вопросов, позволяющих определить регулярность и соблюдение режима приема препаратов. Больные, набравшие по результатам теста 4 балла, считаются приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными. Показатели КЖ и приверженности к лечению анализировались на этапе включения и через 12 мес. проспективного наблюдения.

При проспективном годичном наблюдении анализировали развитие комбинированной конечной точки. В состав комбинированной конечной точки были включены следующие события: необходимость парентерального введения диуретика или 2-кратного увеличения дозы диуретика, незапланированная реваскуляризация, нарушение ритма сердца (НРС), потребовавшее госпитализации или антиаритмической терапии, утяжеление функционального класса (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, ухудшение КЖ по данным Миннесотского опросника на $\geq 5\%$ от исходного суммарного количества баллов.

За время наблюдения у 2 (3,7%) пациентов возникла необходимость в парентеральном введении диуретика, в 2 (3,7%) случаях отмечалось прогрессирование ИБС, потребовавшее проведения незапланированной реваскуляризации; у 3 (5,6%) больных возникло НРС с необходимостью госпитализации или назначения антиаритмической терапии; у 5 (9,3%) пациентов регистрировалось утяжеление ФК ХСН по NYHA; у 20 (37%) человек за время прогностического наблюдения ухудшилось КЖ по данным Миннесотского опросника. По результатам

Таблица 1

Клиническо-anamnestическая характеристика пациентов с СНсФВ

Показатель	Неблагоприятное течение 1 группа (n=22)	Благоприятное течение 2 группа (n=32)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	67 [64; 70]	68 [64; 71,5]	0,76
Пол, n (%)	16 (72,7) женщин 6 (27,3) мужчин	21 (65,6) женщина 11 (34,4) мужчин	0,767
ФК ХСН (по NYHA), n (%)	I – 4 (18,2) II – 17 (77,3) III – 1 (4,5)	I – 11 (34,4) II – 18 (56,3) III – 3 (9,4)	0,28
ФК ИБС, n (%)	I – 5 (22,7) II – 14 (63,6) III – 3 (13,6)	I – 5 (15,6) II – 26 (81,3) III – 1 (3,1)	0,24
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	410 [398,75; 423,75]	420 [401,2; 480]	0,158
СД 2 типа, n (%)	6 (27,3)	3 (9,4)	0,136
НТГ, n (%)	6 (27,3)	2 (6,25)	0,047
Нарушение углеводного обмена (СД+НТГ), n (%)	12 (54,5)	5 (15,6)	0,003
Курение, n (%)	8 (36,4)	3 (9,4)	0,035
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	32,5 [27,05; 35,66]	29,48 [25,99; 32,05]	0,063
Ожирение, n (%)	15 (68,2)	14 (43,8)	0,08
ГБ, n (%)	22 (100)	32 (100)	1,0
Стаж ГБ, лет, Ме [Q25; Q75]	17,5 [10; 20]	7 [5; 15]	0,033
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 9]	3,5 [1; 5,5]	0,868
Стаж СД, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 11]	10 [5; 17]	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (4,5)	1 (3,1)	0,99
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (4,5)	2 (6,3)	0,99
Положительный симптом бендопноэ, n (%)	4 (18,2)	6 (18,75)	0,62
Опросники			
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,071
Приверженность к лечению, баллы			0,61
0	1 (4,5)	1 (3,1)	
1	7 (31,8)	4 (12,5)	
2	5 (22,7)	4 (12,5)	
3	5 (22,7)	16 (50)	
4	4 (18,18)	7 (21,9)	
Низкая приверженность к лечению, n (%)	13 (59,1)	9 (28,1)	0,02
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	31 [13; 41]	20,5 [11; 32]	0,21
Физическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	60 [30; 80]	77,5 [50; 90]	0,022
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 100]	50 [0; 100]	0,21
Интенсивность боли, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	41,5 [41; 71]	66,5 [46; 88]	0,053
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	40 [35; 70]	47,5 [59,5; 77]	0,043
Жизненная активность, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	40 [30; 60]	87,5 [50; 70]	0,021
Социальное функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	50 [75; 87,5]	75 [81,25; 100]	0,043
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	33,33 [0; 66,67]	66,67 [0; 100]	0,31
Психическое здоровье, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	60 [44; 72,5]	52 [64; 76]	0,49
Средний суммарный показатель физического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	37,45 [27,16; 47,61]	46,7 [35,52; 52,35]	0,035
Средний суммарный показатель психического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	42,21 [35; 50,58]	46,65 [38,47; 52,72]	0,23
НАДС тревога, баллы, Ме [Q25; Q75]	5 [7; 9]	5 [3; 6,5]	0,99
НАДС депрессия, баллы, Ме [Q25; Q75]	7 [4; 8]	4 [2,5; 6]	0,027
Медикаментозная терапия			
иАПФ, n (%)	11 (50)	15 (46,88)	0,82
БРА II, n (%)	8 (36,36)	9 (28,12)	0,52
иАПФ + БРА II, n (%)	19 (86,36)	24 (75)	0,25

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Неблагоприятное течение 1 группа (n=22)	Благоприятное течение 2 группа (n=32)	p
β-адреноблокаторы, n (%)	13 (59,1)	23 (71,86)	0,49
Статины, n (%)	22 (100)	32 (100)	>0,05
Антиагреганты, n (%)	22 (100)	32 (100)	>0,05
БКК дигидропиридинового ряда, n (%)	11 (50)	16 (50)	0,99
Петлевые/тиазидные диуретики, n (%)	5 (22,73)	4 (12,5)	0,32
иНГЛТ-2, n (%)	2 (9,1)	1 (3,1)	0,99

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, Me — медиана, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), NYHA — New York Heart Association (Functional Classification), SF-36 — опросник The Short Form-36.

наблюдения пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным (1-я группа, n=22) и благоприятным (2-я группа, n=32) течением СНсФВ.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], учитывая отличное от нормального распределение количественных данных. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными величинами — n (%). Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах пациентов использован критерий Манна-Уитни, сравнение качественных показателей осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Для оценки независимого прогностического значения отдельных факторов применялся многофакторный логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости (p-value) принят равным 0,05.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, медианные значения которого составили 67 [64; 70] лет в 1-й группе и 68 [64; 71,5] лет во 2-й (p=0,76). Все пациенты на момент включения в исследование имели целевые уровни артериального давления (АД) и гликемии на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Согласно полученным данным, пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ имели более длительный анамнез гипертонической болезни (ГБ) — 17,5 [10; 20] лет в 1-й группе vs 7 [5; 15] лет во 2-й (p=0,03), среди них чаще регистрировались такие факторы, как курение (36,4 vs 9,4%, p=0,035) и нарушение углеводного обмена — как в виде нарушения толерантности к углеводам (НТГ) (27,3 vs 6,25%, p=0,047), так и в виде суммарного показателя, включающего НТГ + СД (54,5 vs 15,62%) (p=0,003) (таблица 1). Различий в частоте назначения отдельных групп препаратов (β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, блокаторов

кальциевых каналов, статинов, а также иНГЛТ-2) выявлено не было. Кроме того, в группе с неблагоприятным течением заболевания имела место более низкая приверженность пациентов к лечению: доля больных, не соблюдавших врачебные назначения, составила 59,1% в 1-й группе vs 28,1% во 2-й (p=0,02). Исходно по отдельным шкалам опросника SF-36 показатели КЖ были статистически значимо ниже у пациентов с регистрацией конечных точек, кроме того, в данной группе были более высокие баллы депрессии по шкале HADS (p=0,027). При этом баллы по шкале тревоги были сопоставимы (p=0,99). Количество баллов, отражающих степень как тревоги, так и депрессии у всех больных соответствовало отсутствию данных за психоэмоциональные расстройства или их субклиническую выраженность, т.е. клинически выраженная тревога или депрессия в исследуемой когорте не регистрировалась (таблица 1).

Анализ биомаркеров показал, что в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания наблюдались более высокие уровни воспалительного маркера GDF-15: 1841 [1237; 3552] пг/мл по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением — 1709,5 [1158; 2492] пг/мл (p=0,026). При этом по другим исследуемым провоспалительным маркерам (ИЛ-1β, ИЛ-18, NLRP3), а также используемым в рутинной клинической практике показателям воспалительной реакции (количество лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка и фибриногена) различий между группами не было. Показатели липидного спектра и уровень NT-proBNP также были сопоставимы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением СНсФВ (таблица 2).

Основные структурно-функциональные параметры сердца при ЭхоКГ исследовании, в т.ч. показатели, характеризующие состояние правых отделов сердца (TAPSE, RV S', индекс Tei) были сопоставимы в исследуемых группах и соответствовали

Таблица 2

Лабораторные показатели в когорте пациентов с СНсФВ

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Неблагоприятное течение 1-я группа (n=22)	Благоприятное течение 2-я группа (n=32)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,78 [4,86; 8,57]	6,23 [5,61; 7,45]	0,38
Нейтрофилы, %	52,0 [44,0; 58,7]	56,66 [50,45; 59,3]	0,56
Лимфоциты, %	37,8 [29,7; 41,2]	29,75 [26,83; 38,68]	0,36
Моноциты, %	8,0 [7,0; 9,5]	9,5 [8,4; 10,7]	0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	233,0 [214,50; 275,50]	242,0 [214,75; 274,75]	0,95
СОЭ, мм/ч,	7,00 [3,00; 10,00]	11,00 [6,75; 17,50]	0,22
Глюкоза, ммоль/л	5,68 [4,97; 6,18]	5,64 [5,32; 6,24]	0,54
СРБ, мг/л	2,80 [1,9; 10,2]	3,7 [3,23; 4,44]	0,54
Фибриноген, г/л	2,73 [2,52; 3,21]	3,21 [2,68; 3,8]	0,65
Общий ХС, ммоль/л	4,8 [3,68; 5,54]	4,4 [3,63; 5,27]	0,69
ХС ЛВП, ммоль/л	1,42 [1,14; 1,8]	1,2 [1,04; 1,59]	0,62
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,14; 2,28]	1,43 [0,99; 1,92]	0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,41 [1,5; 3,3]	2,3 [1,61; 3,3]	0,79
GDF-15, пг/мл	1841 [1237; 3552]	1709,5 [1158; 2492]	0,026
ИЛ-1β, пг/мл	0,56 [0,1; 1,75]	0,17 [0,09; 5,53]	0,794
ИЛ-18, пг/мл	54,77 [39,04; 68,84]	50,57 [32,81; 67,31]	0,498
NLRP3, нг/мл	0,06 [0,05; 0,09]	0,04 [0,03; 0,07]	0,214
NTproBNP, пг/мл	165,65 [125,2; 174,8]	151,67 [129,13; 167,29]	0,173

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, ИЛ — интерлейкин, NLRP3 — криопирин, NTproBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования сердца и легких у пациентов с СНсФВ в группах с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Неблагоприятное течение 1-я группа (n=22)	Благоприятное течение 2-я группа (n=32)	p
иОЛП, мл/м ²	39,45 [36,1; 44,3]	35,5 [34,8; 41,9]	0,282
иОПП, мл/м ²	31,65 [28,5; 38,65]	34,5 [27,9; 37,3]	0,31
ПЖ, мм	25 [24,5; 27]	25 [24; 27]	0,15
Е/А	0,93 [0,75; 1,12]	0,85 [0,71; 1,0]	0,274
Е/е'	14,16 [14; 14,4]	14 [13,85; 14,5]	0,937
УО, мл	72 [67; 79]	69 [60,5; 74]	0,05
ИММЛЖ, г/м ²	91 [87; 97]	86,5 [91; 95,5]	0,631
ОТС	0,41 [0,39; 0,42]	0,42 [0,4; 0,46]	0,31
СДПЖ, мм рт.ст.	30 [27; 34]	30 [28; 33]	0,87
ФВ ЛЖ, %	65 [64; 66]	65 [64; 65]	0,17
ИС в диастолу	0,55 [0,54; 0,56]	0,54 [0,53; 0,56]	0,45
ВИР, мс	110 [90; 115]	115 [95; 120]	0,15
ИС в систолу,	0,45 [0,42; 0,49]	0,48 [0,45; 0,53]	0,13
ТАРСЕ, мм	20,5 [18; 23]	20 [19; 21]	0,58
RV S', см/сек	12,5 [11; 15]	12 [11; 13]	0,52
Индекс Tei ПЖ	0,5 [0,36; 0,62]	0,46 [0,38; 0,62]	0,87
В-линии, шт.	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,6

Примечание: ВИР — время изоволюмического расслабления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП — индексированный объем левого предсердия, иОПП — индексированный объем правого предсердия, ИС — индекс сферичности, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, А — пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е — пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/А — отношение пиковой скорости раннего трансмитрального кровотока и пиковой скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е' — отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, ТАРСЕ — амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' — систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, индекс Tei — миокардиальный индекс правого желудочка.

Таблица 4

Логистический регрессионный анализ влияния факторов на клиническое течение СНсФВ

Фактор	B	p	Exp (B)	95% ДИ
Стаж ГБ, лет	0,037	0,301	1,038	0,968-1,113
Нарушение углеводного обмена (СД + НТГ)	-1,722	0,029	0,179	0,038-0,837
Мориски-Грина, баллы	-0,691	0,035	0,501	0,264-0,952
Пол	0,495	0,561	1,640	0,309-8,706
ИМТ, кг/см ²	0,038	0,578	1,039	0,909-1,188
Возраст на момент регистрации, лет	-0,029	0,595	0,972	0,875-1,080
GDF-15, пг/мл	0,000	0,196	1,000	1,000-1,001
Курение	-1,479	0,068	0,228	0,046-1,119

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет 2 типа, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, B — весовой коэффициент, характеризующий влияние предиктора (независимой переменной) на зависимую переменную (критерий), p — уровень значимости, Exp (B) — экспонента B.

диагнозу СНсФВ. Количество B-линий в проекции легких по результатам УЗИ также было сопоставимо в обеих группах (таблица 3).

Для подтверждения независимой прогностической роли факторов, оказывающих влияние на клиническое течение СНсФВ, проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. С учетом возраста, пола и индекса массы тела пациентов, согласно полученным данным, независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки в исследуемой когорте являлись низкая приверженность к лечению ($p=0,035$) и наличие нарушений углеводного обмена ($p=0,029$) (таблица 4).

Обсуждение

Несмотря на изобилие современных методов медикаментозной терапии, СНсФВ остается одной из нерешенных проблем в кардиологии. При этом влияние коморбидной патологии на клиническое течение и прогноз заболевания у больных с данным фенотипом ХСН на сегодняшний день сомнений не вызывает. Согласно современным представлениям, хроническое низкоинтенсивное воспаление в условиях влияния коморбидных состояний, таких, как ожирение, артериальная гипертензия и СД 2 типа, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, что относят к одним из основных механизмов развития СНсФВ [14]. Более частое выявление нарушений углеводного обмена в группе с неблагоприятным течением СНсФВ, обнаруженное в настоящем исследовании, соответствует данным литературы [15, 16], согласно которым дисфункция эндотелия обнаруживается задолго до установления диагноза СД 2 типа у пациента, в том числе при НТГ, вероятно, вследствие длительного периода латентной инсулинорезистентности и гипергликемии [17]. В свою очередь, накопление активных форм кислорода и снижение концентрации оксида азота при эндотелиальной дисфункции сопровождаются повышенным отложением коллагена в межкле-

точных пространствах и увеличением жесткости миокарда [18, 19]. Как следствие, развивающиеся структурно-функциональные изменения сердечной мышцы способствуют прогрессированию диастолической дисфункции сердца, что клинически выражается утяжелением ФК ХСН и снижением КЖ пациентов.

В настоящем исследовании для пациентов с регистрацией комбинированной конечной точки был характерен более длительный анамнез ГБ. Согласно современным представлениям, иммунные нарушения являются неотъемлемой частью патогенеза артериальной гипертензии: у пациентов с ГБ регистрируется повышенное содержание многих провоспалительных молекул, включая ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-23. При этом хроническое низкоинтенсивное воспаление при ГБ является дополнительным повреждающим фактором для органов-мишеней и ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [20]. Таким образом, артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, а также курение, представляют собой взаимосвязанные процессы, вызывающие изменения миокарда и сосудов, и потенцирующие хроническое низкоинтенсивное субклиническое воспаление органов и тканей [21-23].

Обращает на себя внимание, что среди пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ отмечалась тенденция к более частому наличию ожирения ($p=0,08$), что соответствует концепции сердечно-сосудистого континуума и метаболического синдрома в условиях инсулинорезистентности [24, 25]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, вызванное комплексом коморбидных состояний, в рутинной клинической практике не выявляется ввиду низкой чувствительности классических воспалительных маркеров в диагностике данного патофизиологического феномена. При этом в настоящее время активно исследуются новые, более чувствительные провоспалительные и противовоспалительные маркеры с целью определения их диа-

гностического и прогностического потенциала при различных нозологиях [10]. В настоящем исследовании у пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ регистрировался повышенный уровень маркера GDF-15. Это соответствует данным литературы, в которой указывается связь уровня данного воспалительного маркера с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом при СНсФВ [26].

Крайне важно отметить, что реализация негативного влияния коморбидной патологии на характер клинического течения ХСН в исследуемой когорте осуществлялась на фоне низкой приверженности пациентов к назначаемой медикаментозной терапии. Согласно полученным данным, более половины пациентов с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ оказались "неприверженными" лечению, что, безусловно, оказывало отдельное негативное влияние на клиническое состояние больных и уровень их КЖ.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, при учете гендерно-возрастных особенностей и индекса массы тела, независимое значение при проспективном наблюдении продемонстрировали такие факторы, как нарушение углеводного обмена и степень приверженности пациентов к лечению. Таким образом, очевидно, что в когорте пациентов с СНсФВ чрезвычайно важ-

ными являются стратегия активной модификации основных факторов риска, а также повышение приверженности пациентов к немедикаментозным и медикаментозным методам лечения.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является небольшой объем выборки ввиду высокой селективности исследуемой популяции (наличие СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий), что ограничивает ее мощность. Вместе с тем, полученные результаты могут служить обоснованием дальнейших более крупных исследований в данной когорте больных.

Заключение

Коморбидные состояния, такие как нарушение углеводного обмена, длительный стаж ГБ, в сочетании с курением, ассоциированы с более высокими значениями воспалительного биомаркера GDF-15 у больных с СНсФВ, и оказывают, наряду с низкой приверженностью пациентов к лечению, неблагоприятное влияние на характер клинического течения заболевания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Tsioufis C, Georgiopoulou G, Oikonomou D, et al. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;16(1):15-22. doi:10.2174/1570161115666170414120532.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-38. doi:10.1001/jama.2023.2020.
- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3):3-12. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
- Barsukov AV, Seidova AYU, Gordienko AV, et al. Hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: focus on gender-specific features of the proinflammatory status. *Arterial Hypertension*. 2017;23(5):457-67. (In Russ.) Барсуков А. В., Сеидова А. Ю., Гордиенко А. В. и др. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(5):457-67. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9. doi:10.1056/NEJMoa052256.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *EMPEROR-Preserved Trial Investigators*. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England J Med*. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/nejmoa1908655.
- Korotaeva AA, SamoiloVA EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(11):1389-94. (In Russ.) Коротаева А. А., Самойлова Е. В., Миндзаев Д. Р. и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2021;93(11):1389-94. doi:10.26442/00403660.2021.11.201170.
- Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2021;23(10):1610-32. doi:10.1002/ehf.2346.
- Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and type 2 diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2019;62(9):1638-46. doi:10.1007/s00125-019-4913-2.

12. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
13. Mareev YuV, Dzhoieva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. Kardiologiya. 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю. В., Джоиева О. Н., Зоря О. Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021;61(11):1-20. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1812.
14. Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, Polunina OS. Analysis of levels of oxidative stress markers depending on the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):34-9. (In Russ.) Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Полунина О. С. Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-34-39.
15. Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, et al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3858. (In Russ.) Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858.
16. Meshcherina NS, Huseynova NS. Structural and functional parameters of the heart in comorbid patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. Modern problems of science and education. 2020;(6):159. (In Russ.) Мещерина Н. С., Гусейнова Н. С. Структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):159. doi:10.17513/spno.30371.
17. Demidova TYu, Kishkovich Yu S. Prediabetes: current state of the problem and possibilities of correction. breast cancer. RMJ. Medical review. 2019;3(10(II)):60-7. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Кишкович Ю. С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-7.
18. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(4):312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
19. Pakhtusov NN, Iusupova AO, Privalova EV, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. Kardiologiya. 2021;61(1):52-8. (In Russ.) Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Привалова Е. В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. Кардиология. 2021;61(1):52-8. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1423.
20. Deussen A, Kopaliani I. Targeting inflammation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2023;32(2):111-7. doi:10.1097/MNH.0000000000000862.
21. Serezhina EK, Obrezan AG. Biomarkers of myocardial damage and remodeling in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. RMJ. Medicinskoe obozrenie. 2019;3(10(I)):23-6. Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(I)):23-6.
22. Manukyan MA, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, et al. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. Diabetes mellitus. 2021;24(4):304-14. (In Russ.) Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф. и др. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2021;24(4):304-14. doi:10.14341/DM12732.
23. Falkovskaya AYu, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(3):14-22. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Манукян М. А. и др. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(3):14-22. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22.
24. Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh). 2022;94(9):1115-21. (In Russ.) Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Сайпудинова К. М. и др. Сердечная недостаточность и ожирение. Терапевтический архив. 2022;94(9):1115-21. doi:10.26442/00403660.2022.09.201837.
25. Krasilnikova EI, Blagosklonnaya YV, Bystrova AA, et al. Adiposopathy as a key factor in the development of insulin resistance. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(2):164-76. (In Russ.) Красильникова Е. И., Благодосклонная Я. В., Быстрова А. А. и др. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):164-76. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-2-164-176.
26. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023;13(1):14-23. (In Russ.) Алиева А. М., Резник Е. В., Пинчук Т. В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. Архив внутренней медицины. 2023;13(1):14-23. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.

Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности

Гиматдинова Г. Р.¹, Данилова О. Е.¹, Давыдкин И. Л.¹, Джулакян У. Л.², Усенко Е. В.¹

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России. Самара; ²ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить возможности инструментальных методов исследования в отношении наиболее раннего выявления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов онкогематологического профиля, получающих противоопухолевую иммунохимиотерапию, определить требования к документированию риска возникших нежелательных событий.

Материал и методы. Для проведения исследования проспективно было отобрано 63 пациента с диагнозом индолентная неходжкинская лимфома, которым показано проведение противоопухолевой иммунохимиотерапии. Больные были обследованы в три этапа (до проведения лечения, после 3 и после 6 курсов терапии) и разделены на 2 группы (простой рандомизацией методом конвертов). Кардиоваскулярная токсичность у основной группы пациентов оценивалась путем проведения комплексной инструментальной диагностики с выполнением трансторакального 3D-эхокардиографического исследования, анализом глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ЛЖ), регистрацией электрокардиограммы. Контрольной группе предполагалось проведение стандартного 3D-эхокардиографического исследования с анализом фракции выброса ЛЖ. У всех больных в процессе лечения оценивались клинические проявления сердечно-сосудистых событий.

Результаты. По данным проведенного исследования статистически значимые изменения были получены в отношении фракции выброса ЛЖ на третьем визите — снижение с 58,9±1,07 до 48,1±0,73% ($p < 0,05$) и с 57,7±1,13 до 49,4±0,58% ($p < 0,05$) у пациентов основной и контрольной групп и продольной глобальной деформации ЛЖ (модуль) с |21,1±1,18| до |14,0±1,61|% ($p < 0,05$) у больных основной группы. Смешанный клинический фенотип кардиоваскулярной токсичности был наиболее распространенным среди всех пациентов. Комплексный подход к ранней диагности-

ке сердечно-сосудистых осложнений позволяет выявить больший процент пациентов с субклинической дисфункцией миокарда.

Заключение. Длительный период скрытого течения кардиоваскулярной токсичности подчеркивают необходимость ранней верификации сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии и расширение установленного инструментального диагностического минимума. Дополнительно, с учетом накопленного опыта, представлены рекомендации по оформлению медицинской документации с целью обеспечения безопасности и качества медицинской помощи.

Ключевые слова: кардиоваскулотоксичность, фракция выброса левого желудочка, эхокардиография, продольная деформация левого желудочка, экспертиза качества.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/10-2023

Рецензия получена 01/11-2023

Принята к публикации 14/01-2024



Для цитирования: Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Джулакян У. Л., Усенко Е. В. Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3784. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3784. EDN YNVVPK

Diagnostic capabilities of instrumental methods for studying early cardiovascular adverse events in patients with lymphoproliferative disorders, quality and safety issues

Gimatdinova G. R.¹, Danilova O. E.¹, Davydkin I. L.¹, Dzhulakyan U. L.², Usenko E. V.¹

¹Samara State Medical University, Samara; ²National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Aim. To study the possibilities of instrumental research methods in relation to the earliest detection of cardiovascular events in oncohematological

patients receiving antitumor immunochemotherapy, as well as to determine the requirements for documenting adverse events.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

[Гиматдинова Г. Р.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О. Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Джулакян У. Л. — к.м.н., ученый секретарь, зав. центром инновационного медицинского образования, врач-гематолог, врач-методист, ORCID: 0000-0002-5522-7531, Усенко Е. В. — врач УЗИ, врач функциональной диагностики Клиники, ORCID: 0000-0001-8581-3243].

Material and methods. For the study, 63 patients were prospectively selected with a diagnosis of indolent non-Hodgkin lymphoma, who were indicated for antitumor immunochemotherapy. The patients were examined in three stages (before treatment, after 3 and 6 cycles of therapy) and divided into 2 groups by simple randomization. Cardiovascular toxicity in the main group of patients was assessed using 3D transthoracic echocardiography, analysis of left ventricular (LV) global longitudinal systolic strain and electrocardiography. The control group underwent a standard 3D echocardiography with analysis of LV ejection fraction. Clinical manifestations of cardiovascular events were assessed in all patients during treatment.

Results. According to the study, significant changes were obtained in LV ejection fraction on the third visit — a decrease from $58,9 \pm 1,07$ to $48,1 \pm 0,73\%$ ($p < 0,05$) and from $57,7 \pm 1,13$ to $49,4 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$) in patients of the main and control groups and global longitudinal LV strain from $|21,1 \pm 1,18$ to $|14,0 \pm 1,61$ |% ($p < 0,05$) in patients of the main group. A mixed clinical phenotype of cardiovascular toxicity was the most common among all patients. An integrated approach to the early diagnosis of cardiovascular events makes it possible to identify a larger percentage of patients with subclinical myocardial dysfunction.

Conclusion. The long period of latent cardiovascular toxicity emphasizes the need for early verification of cardiovascular complications of antitumor therapy and expansion of the established paraclinical diagnostic minimum. In addition, taking into account the accumulated experience, recommendations are presented for the

preparation of medical documentation in order to ensure the safety and quality of care.

Keywords: cardiovascular toxicity, left ventricular ejection fraction, echocardiography, left ventricular longitudinal strain, quality assessment.

Relationships and Activities: none.

Gimatdinova G. R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O. E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Dzhulakyan U. L. ORCID: 0000-0002-5522-7531, Usenko E. V. ORCID: 0000-0001-8581-3243.

*Corresponding author: g.r.gimatdinova@samsmu.ru

Received: 16/10-2023

Revision Received: 01/11-2023

Accepted: 14/01-2024

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Dzhulakyan U. L., Usenko E. V. Diagnostic capabilities of instrumental methods for studying early cardiovascular adverse events in patients with lymphoproliferative disorders, quality and safety issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3784. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3784. EDN YNVVVK

АД — артериальное давление, в/в — внутривенно, КТ — кардиоваскулярная токсичность, ЛЖ — левый желудочек, НХЛ — неходжкинские лимфомы, ПД ЛЖ — продольная деформация ЛЖ, стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиографическое исследование, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, QTc — скорректированный интервал QT.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Регистрация электрокардиограммы выявляет пациентов с удлинённым скорректированным интервалом QT из высокой группы риска по возникновению фатальных нарушений ритма сердца.
- Комплексный подход к диагностике кардиоваскулярной токсичности позволяет на ранних этапах верифицировать сердечно-сосудистые осложнения.
- Анализ фракции выброса левого желудочка в рамках диагностики кардиоваскулярных осложнений остаётся актуальным основополагающим методом.

Что добавляют результаты исследования?

- Вариабельность клинических фенотипов кардиоваскулярной токсичности диктует необходимость пересмотра критериев нежелательных сердечно-сосудистых явлений.
- Динамическое наблюдение за продольной деформацией левого желудочка можно считать наиболее перспективным направлением в отношении выявления субклинической дисфункции миокарда.

Key messages

What is already known about the subject?

- Electrocardiography recording identifies patients with a long QT interval at high risk for fatal arrhythmias.
- An integrated approach to the diagnosis of cardiovascular toxicity allows early verification of cardiovascular complications.
- Analysis of left ventricular ejection fraction as part of the diagnosis of cardiovascular complications remains a relevant fundamental method.

What might this study add?

- Variability in clinical phenotypes of cardiovascular toxicity dictates the need to reconsider the criteria for adverse cardiovascular events.
- Dynamic monitoring of left ventricular longitudinal strain can be considered the most promising direction in relation to identifying subclinical myocardial dysfunction.

Введение

Выживаемость среди пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями является ключевым показателем эффективности работы национальных служб здравоохранения [1]. Современные лекарственные препараты заметно увеличивают общую выживаемость, однако их применение тесно связано с возникновением ранних или отсроченных нежелательных явлений. Смертность от неонкологических причин среди пациентов с опухолевыми заболеваниями достигает 35%, ведущее место среди которых занимает кардиоваскулярная токсичность (КТ) [2]. В настоящее время, согласно рекомендациям ESC (European Society of Cardiology) от 2022г, термином "КТ" можно охарактеризовать любой вариант сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с терапией злокачественного новообразования [3]. Во многом благодаря междисциплинарной специальности "кардиоонкология", показатели смертности среди целевой группы пациентов удается сдерживать [4]. КТ, в первую очередь, принято подразделять на бессимптомную (отсутствие клинических проявлений со стороны пациента при одномоментном наличии некротических изменений миокарда по данным инструментальных методов исследования) и симптоматическую [5]. По скорости наступления сердечно-сосудистую токсичность классифицируют на острую (наступающую после/в течение 48 ч), подострую (регистрируемую в течение года) и хроническую (возникающую после 1 года) [6]. Тип и клинический вариант КТ определяются общепринятыми факторами: женский пол, возраст пациента >65 лет, коморбидный статус, предшествующая цитостатическая и/или лучевая терапия на область средостения, планируемое лечение в отношении существующей злокачественной опухоли и рядом других [7]. Чаще всего риск возникновения нежелательных явлений в процессе проведения противоопухолевого лечения рассчитывается с помощью унифицированной балльной системы [8]. Ведущее место среди инструментальных методов диагностики КТ занимают регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и трансторакальное эхокардиографическое исследование (трансторакальная эхокардиография — ТТЭ) с оценкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), глобальной продольной деформации ЛЖ (ПД ЛЖ, Global longitudinal strain left ventricle, GLS LV) и структурно-функциональных особенностей миокарда [9].

Спектр возможностей выявления КТ ежегодно расширяется, а диагностические решения совершенствуются. Отдельного внимания требуют алгоритмы ее профилактики и вопросы корректного оформления медицинской документации как важного показателя при проведении экспертизы качества медицинской помощи при гемобластозах.

В общей структуре онкологической заболеваемости значимое место занимают злокачественные опухоли лимфатической и кровяной ткани. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой группу злокачественных новообразований, возникающих из двух различных типов лимфоцитов (В- или Т-лимфоцитов) [10]. В зависимости от течения заболевания их подразделяют на индолентные и агрессивные лимфомы. Ежегодно заболеваемость НХЛ в России составляет ~8 тыс., а на долю смертности приходится ~3900 случаев в год [11]. Ведение больных онкогематологического профиля, получающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию, предполагает раннюю диагностику снижения сократительной способности миокарда и дисфункции эндотелия на этапе субклинических проявлений. В дополнение к этому, с целью контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинских организациях должны быть проведены мероприятия по профилактике КТ в соответствии с нормативно-правовыми документами¹.

Материал и методы

Дизайн исследования

В проспективное исследование в период с января 2022г по май 2023г было включено 63 пациента с установленным диагнозом индолентная НХЛ (верификация диагноза согласно данным иммуногистохимического исследования операционного материала)². Все отобранные больные получали противоопухолевую терапию и проходили динамический мониторинг на базах лечебных учреждений г. Самара: ФГБУ "Клиники Самарского государственного медицинского университета" Минздрава России, Самарский областной клинический онкологический диспансер. Исследуемым пациентам было показано проведение 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-СНОР: Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (в/в) капельно (день 0 или 1), Доксорубин 50 мг/м² в/в капельно (день 1), Циклофосфамид 750 мг/м² в/в капельно (день 1), Винкристин 1,4 мг/м² суммарно не >2 мг (день 1), Преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22 день.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; диагноз "индолентная НХЛ"; показания к инициации противоопухолевой терапии; функциональный статус по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 балла; отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ).

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020г № 785н "Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности". https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/192/original/Приказ_Министерства_здравоохранения_Российской_Федерации_от_31.07.2020_№_785н.pdf?1615988525.

² Клинические рекомендации по нозологии "Фолликулярная лимфома". <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/follikuljarnaya-limfoma.pdf>.

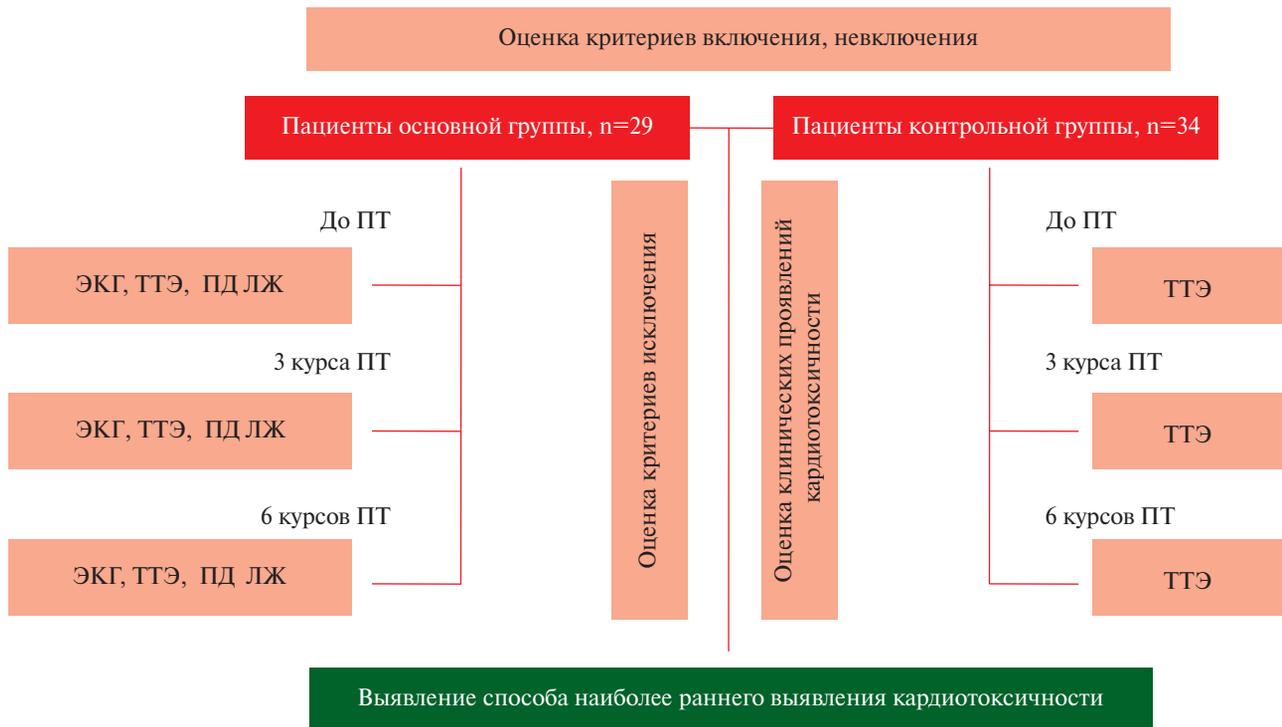


Рис. 1 Дизайн инструментального исследования пациентов.

Примечание: ПТ — противоопухолевая терапия, ЭКГ — электрокардиография, ТТЭ — трансторакальная эхокардиография, ПД ЛЖ — продольная деформация левого желудочка.

Критерии невключения: возраст <18 лет; тяжелые сопутствующие патологии в стадии декомпенсации; беременность; терапия любыми потенциально кардиотоксическими лекарственными препаратами в анамнезе; положительный результат стресс-ЭхоКГ; отказ от участия в исследовании. Критерии исключения: появление в ходе лечения нежелательных специфических осложнений, не позволяющих использовать планируемые препараты; развитие у пациента заболеваний, относящихся к критериям невключения; отказ пациента от дальнейшего обследования.

Дизайн исследования в отношении инструментальных методов диагностики КТ представлен на рисунке 1. Пациенты простой рандомизацией методом конвертов были разделены на 2 группы. Больным основной группы (n=29, мужчин 12±41,3%) проводился сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, регистрация ЭКГ, ТТЭ, анализ ПД ЛЖ в три этапа: визит 1 (V1) — до начала лечения, визит 2 (V2) — после 3 курсов и визит 3 (V3) — после 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии. Пациентам контрольной группы (n=34, мужчин 17±50,0%) предполагалось проведение сбора жалоб и анамнеза, физикального осмотра, ТТЭ трехкратно в аналогичные визиты. Дополнительно в течение всего периода лечения у пациентов обеих групп наблюдения регистрировались данные в отношении любых кардиоваскулярных событий.

Методы исследования

У всех больных были проанализированы клинико-демографические и антропометрические показатели, данные физикального обследования и анамнеза заболевания, информация о ходе получаемой терапии и наличии/отсутствии кардиоваскулярных осложнений в про-

цессе лечения. Информация, полученная исследователями в отношении пациентов, регистрировалась в индивидуальной регистрационной карте. На момент включения в исследование все пациенты имели низкий риск КТ, а повторный анализ предполагался при появлении нежелательных явлений у пациентов обеих групп наблюдения.

Инструментальные данные

Запись ЭКГ проводилась в 12 отведениях, после 30 мин отдыха, в положении лежа на спине на 3-канальном аппарате Fukuda FX-7102 (Япония). ТТЭ исследование проводилось больным в покое, в положении лежа на боку через левый парастернальный и апикальный доступы, одним и тем же сертифицированным специалистом на ультразвуковом аппарате Mindray Resona I9 (Китай), изучались отдельные динамические параметры, ФВ ЛЖ по 2-проекционному методу Симпсона, объемы камер сердца, работа клапанного аппарата. Дополнительно с помощью применения тканевого Допплера оценивалась средняя ПД ЛЖ.

Этические аспекты

Исследование демонстрирует ограниченную часть данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022г "Метод раннего выявления КТ у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами". Все пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. Возможные риски от участия в исследовании одинаковы с пациентами, не включенными в исследование.

Таблица 1

Основные характеристики
изучаемых групп пациентов на этапе включения в исследование

Признак	1-я группа, n=29	2-я группа, n=34	χ^2	p
Мужской пол, n (%)	12±41,3	17±50,0	0,18	0,67
Возраст, годы, M±SD	49,5±1,12	52,14±2,1	—	0,84
ИМТ, кг/м ² , M±SD	22,4±0,7	23,0±0,9	—	0,79
Табакокурение, n (%)	6±20,6	6±17,6	0,004	0,93
САД, мм рт.ст., M±SD	116,7±11,2	112,6±9,2	—	0,88
ДАД, мм рт.ст., M±SD	74,7±4,5	70,5±6,8	—	0,78
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,6±4,2	69,7±2,4	—	0,75

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), χ^2 — критерий согласия Пирсона; p — уровень значимости при сравнении признаков. ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Показатели инструментальной диагностики,
регистрируемые в процессе наблюдения за включенными пациентами

Визит/ Параметр	V1		V2		P _{V1-2} (о/к)	V3		P _{V1-3} (о/к)
	О	К	О	К		О	К	
ФВ ЛЖ, %, M±SD	58,9±1,07	57,7±1,13	51,6±2,14	50,2±1,21	0,08/0,06	48,1±0,73	49,4±0,58	<0,05/<0,05
ПД ЛЖ, %, M±SD	21,1 ±1,18	—	16,2 ±1,14	—	<0,05	14,0 ±1,61	—	<0,05
QTc, сек, M±SD	0,31±0,04	—	0,3±0,06	—	0,35	0,42±0,08	—	0,12

Примечание: V1 — первый визит, V2 — второй визит, V3 — третий визит, О — основная группа, К — контрольная группа, P_{V1-2} (о/к) — уровень значимости при сравнении признаков между первым и вторым визитом основной и контрольной группы, P_{V1-3} (о/к) — уровень значимости при сравнении признаков между первым и третьим визитом контрольной группы. Значение средней продольной деформации ЛЖ представлено в виде модульного числа. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПД ЛЖ — продольная деформация левого желудочка, QTc — скорректированный интервал QT по данным электрокардиографии.

Статистический анализ

Обработка полученных в ходе исследования данных осуществлялась с помощью стандартных статистических программ Statistica 10.0. Описание количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения (M±SD). Применена описательная статистика, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования использовали расчет χ^2 критерия Пирсона. Статистически значимыми параметры были приняты при условии p<0,05.

Результаты

На момент скрининга, все больные соответствовали критериям включения и не имели признаков, которые относятся к перечню невключения. Статистическая сопоставимость групп (p>0,05) (таблица 1) позволила максимально точно оценивать анализируемые параметры инструментальных методов диагностики КТ. Динамика показателей инструментальных методов исследования отражена в таблице 2. Учитывая данные мировой медицинской литературы, подтверждающие увеличение риска возникновения КТ у пациентов с увеличенным скорректированным интервалом QT (QTc), фокус внимания в отношении анализа ЭКГ был принципиально смещен на заявленный показатель. Полу-

ченные результаты демонстрировали увеличение QTc в процессе наблюдения за пациентами основной группы: с 0,31±0,04 до 0,42±0,08 сек, однако статистически значимых различий по данному параметру получено не было (p_{V1-V3}=0,12). Учитывая внушающий объем показателей ТТЭ, требующий отдельного анализа, оценка КТ была ограничена динамическим наблюдением за ФВ ЛЖ в обеих группах наблюдения. Согласно полученным результатам, параметр прогрессивно снижался на каждом планируемом визите: с 58,9±1,07 до 48,1±0,73% (p<0,05) у пациентов основной и с 57,7±1,13 до 49,4±0,58% (p<0,05) у больных контрольной группы исследования. Важно отметить, что статистически значимые различия в отношении ФВ ЛЖ были получены только на заключительном этапе при сравнении показателя на первом и третьем визитах. Исследование ПД ЛЖ проводилось с помощью методики speckle tracking. С учетом отрицательного значения анализируемого показателя, для простоты восприятия в тексте статьи, результат представлен в виде модульного числа. Показатель демонстрировал закономерное снижение на каждом визите: с |21,1±1,18| до |14,0±1,61|%, однако статистически значимые различия были получены уже на экваторе наблюдения после 3 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии (p<0,05). Дополнительным эта-

пом исследования включенных пациентов являлся мониторинг КТ с регистрацией ее клинического фенотипа. На старте наблюдения за больными, до применения химиотерапевтических лекарственных средств, клинические фенотипы не оценивались ввиду их исходного отсутствия у пациентов обеих групп. В случае возникновения любых клинических проявлений КТ, проводилось дополнительное обследование пациента: детальный сбор жалоб; физикальный осмотр; внеплановые инструментальные обследования (например, регистрация ЭКГ, проведение ТТЭ и др.); консультация врача кардиолога для верификации фенотипа КТ.

Кардиоваскулярные осложнения разделялись по клиническому фенотипу.

Аритмический фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: ощущение сердцебиения и/или перебоев в работе сердца. Особенности физикального осмотра: при аускультации сердца выявляется неправильный ритм. Инструментальное подтверждение: наличие синусовых нарушений ритма (синусовая тахикардия/брадикардия/аритмия; частые желудочковые/наджелудочковые экстрасистолы; фибрилляция/трепетание предсердий и др.). Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога, нечасто — врача реаниматолога.

Гипертензионный фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: эпизоды ощущения шума в ушах, головокружения, головной боли. Особенности физикального осмотра: при определении уровня артериального давления (АД) на обеих верхних конечностях регистрируется гипертензия 1-3 ст. Инструментальное подтверждение: суточное мониторирование АД, уровень давления в легочной артерии по результатам ТТЭ. Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога.

Застойный фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: одышка при нагрузке различной степени (от незначительной до умеренной), отечный синдром. Особенности физикального осмотра: отеки нижних конечностей, выраженная общая слабость. Особенности физикального осмотра: положение ортопноэ, периферические отеки, тахипноэ. Нечасто (в случае тяжелой КТ) — цианоз слизистых губ, акроцианоз, набухание шейных вен, изменение границ сердца и печени, влажные хрипы над поверхностью легких. Инструментальное подтверждение: нарушения сократительной способности сердца, в т.ч. дилатационные изменения по данным ТТЭ, изменения границ/конфигурации сердца по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, появление выпота в плевральных полостях и/или внутри брюшной полости по данным ультразвукового исследования. Консультация специалиста в рамках

исследования: необходима — врача кардиолога, нечасто — врача торакального хирурга (при появлении критического уровня жидкости в плевральных полостях), нечасто — врача реаниматолога (в случаях дыхательной недостаточности).

Сосудистый фенотип. Наиболее распространенные жалобы со стороны пациента: давящая/сжимающая боль в грудной клетке, внезапная потливость, эпизоды рвоты на высоте болевого синдрома. Особенности физикального осмотра: изменение уровня АД (гипо- или гипертонического характера). Инструментальное подтверждение: изменение сегмента ST, зубца Т по данным ЭКГ, нарушения сократительной способности сердца по данным ТТЭ, изменение сосудистой стенки по данным коронароангиографии. Лабораторное подтверждение: (возможно) повышение кардиоферментов. Консультация специалиста в рамках исследования: необходима — врача кардиолога, врача сердечно-сосудистого хирурга.

Смешанный фенотип. Проявление признаков, характерных для нескольких клинических фенотипов. Наиболее распространенная комбинация: гипертензионный в сочетании с аритмическим.

При анализе полученных результатов в отношении V2 и V3 выявлена тенденция к увеличению общего числа больных с верифицированной КТ: с $3 \pm 10,3$ до $11 \pm 37,9\%$ в основной группе и с $3 \pm 8,8$ до $9 \pm 26,4\%$ в контрольной группе. Прямой корреляционный анализ полученных результатов с суммарными дозами противоопухолевой терапии проведен не был. Смешанный клинический фенотип КТ, по данным проведенного исследования, можно считать самым распространенным (20,6% среди пациентов основной и 8,8% среди больных контрольной группы). На заключительном визите частота возникновения данного фенотипа стала достоверно значима в основной группе ($p=0,03$). Других статистических различий в процессе наблюдения за клиническими проявлениями КТ не получено, вероятно, ввиду небольшой выборки и недостаточной приверженности пациентов к открытому диалогу с врачом (утаивание жалоб с целью продолжения противоопухолевой терапии в прежнем режиме). Реже (достоверно незначимо) встречались пациенты с аритмическим (от 3,4 до 6,8% в основной и 5,8% в контрольной группе) и гипертензионным (от 3,45 до 10,3% в основной и от 5,8 до 8,8% в контрольной группе) фенотипами. Сопоставляя данные сократительной способности ЛЖ и частоту возникшей КТ, важно отметить, что на экваторе противоопухолевой терапии (V2) при потенциально "интактной" ФВ ЛЖ, частота ранней верификации пациентов с КТ составляет $>10\%$.

Обсуждение

В медицине XXIв особое внимание уделяется улучшению возможностей лечения онкобольных

с помощью применения менее токсичных лекарственных препаратов. Однако в условиях реальной клинической практики до сих пор используются относительно агрессивные схемы противоопухолевой терапии, которые вызывают нежелательные кардиоваскулярные события [12]. При поиске актуальной медицинской литературы, посвященной изучению КТ, было обнаружено, что широкой популярностью пользуются исследования, в которых представлены попытки верификации субклинических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих противоопухолевое лечение. Крупный метаанализ 2018г Oikonomou EK, et al. показал, что изменения ПД ЛЖ демонстрирует мощный потенциал в отношении диагностики ранней КТ среди онкологических пациентов, однако одновременно с этим демонстрирует статистическую неоднородность [13]. В работе Sulaiman L, et al. представлен корреляционный анализ сократительной способности миокарда и уровня NT-proBNP (N-концевого промозгового натрийуретического пептида) в плазме крови. В процессе наблюдения за больными с раком молочной железы, получающими противоопухолевое лечение, отмечалось достоверное снижение ПД ЛЖ, которое было обозначено маркером субклинической сердечно-сосудистой токсичности [14]. В 2022г опубликован крупный систематический обзор, включающий 10 исследований, который также зафиксировал достоверное снижение ПД ЛЖ у пациентов с зарегистрированной КТ по сравнению с исходным уровнем на 14,13% больше, чем у пациентов без нее [15].

Высокая частота сердечно-сосудистых осложнений после лечения онкологического заболевания, необходимость изучения возможностей диагностики субклинической КТ и активное обсуждение любых результатов, полученных в ходе анализа сердечно-сосудистых событий у целевой группы пациентов, обуславливают научную новизну представленной работы. Безусловно, авторы подтверждают, что дизайн проведенного исследования сопоставим с результатами других ученых, изучающих изменения сердечно-сосудистой системы у больных, которым показана противоопухолевая терапия, однако в данной работе проанализированы возможности ранней диагностики КТ у больных с конкретной нозологической единицей (индолентные НХЛ).

Согласно литературным данным, многие лекарственные препараты, применяемые среди пациентов со злокачественными опухолями, удлиняют интервал QT, что может привести к фатальным последствиям. Известно, что химиотерапевтические агенты имеют способность продлевать продолжительность интервала за счет прямого воздействия на работу ионных каналов [16]. Такие изменения, безусловно, увеличивают риск возникновения по-

тentially опасной для жизни желудочковой аритмии, но, в действительности, частота регистрации осложнения крайне низкая (до 1%) [17]. В процессе наблюдения за 63 пациентами, получающими противоопухолевую терапию, изменение интервала QT не было статистически значимым во всем периоде наблюдения. Ведущим методом диагностики КТ у пациентов со злокачественными опухолями является ТТЭ [18]. Несмотря на то, что изменение ФВ ЛЖ является относительно надежным диагностическим маркером, выявление КТ на субклиническом этапе затруднено ввиду высокой вариабельности параметра. В работе 2017г Larsen SM, et al. описаны изменения ФВ ЛЖ на более позднем этапе, когда у больных в процессе терапии развивается тяжелая КТ [19]. Подобные выводы в отношении неизменной ФВ ЛЖ до стадии истощения механизмов компенсации миокарда изложены в работе 2020г Ye L, et al. [20]. Согласно проведенному исследованию, нежелательные кардиоваскулярные явления среди включенных пациентов обеих групп регистрировались уже на втором визите после 3 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии, но снижение ФВ ЛЖ на данном этапе не было статистически значимым.

Наибольшие перспективы в отношении ранней диагностики КТ в настоящее время связывают с определением ПД ЛЖ. В исследованиях, указанных выше, были зарегистрированы результаты, которые подтверждают предположения о большей точности показателя по сравнению с ФВ ЛЖ. Согласно рекомендациям зарубежных ученых экспертов от 2014г, инструментально значимым изменением считается снижение ПД ЛЖ более чем на 15% от исходной величины [21]. С 2020г Европейское общество медицинской онкологии предложило считать показателем ранней КТ снижение ПД ЛЖ на >12% от исходной величины или на 5% в абсолютном значении [22]. В работе Крюкова Е. В. и др., в которой изучалась диагностика ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у пациентов с НХЛ, зарегистрировано статистически значимое снижение глобальной и сегментарной систолической деформации ЛЖ после применения 4-х курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии с доксорубицином [23]. Согласно результатам настоящего исследования, в котором регистрировалось статистически значимое снижение ПД ЛЖ у исследуемых групп пациентов, полученные результаты не противоречили данным отечественной и зарубежной литературы. Клинические варианты КТ среди включенных больных демонстрировали широкую вариабельность. Преобладание смешанного клинического фенотипа с наибольшей вероятностью объясняется влиянием противоопухолевых препаратов на несколько патогенетически значимых путей развития КТ. Экспертиза качества меди-

цинской помощи, которая является одним из главных аспектов контрольно-экспертных мероприятий в обязательном медицинском страховании, проводится с помощью оценки технологии оказания медицинской помощи на предмет соответствия порядкам, стандартам, критериям качества, клиническим рекомендациям. Профилактика и выявление КТ — важные аспекты оказания медицинской помощи, именно поэтому проведение экспертизы качества медицинской помощи при лимфопролиферативных заболеваниях должно проводиться с учетом нежелательных сердечно-сосудистых явлений. Отсутствие выполнения ЭхоКГ и ЭКГ в первичной медицинской документации может быть отнесено к 3 группе нарушений³. Важно отметить, что в процессе наблюдения за пациентами с НХЛ, получающими противоопухолевую иммунохимиотерапию, жизнеугрожающих сердечно-сосудистых нежелательных явлений и/или критического снижения ФВ ЛЖ (на основании которой, согласно отечественным клиническим рекомендациям, регламентируется ведение больных с возникшей КТ) выявлено не было, что позволило воздержаться от кардиопротективной стратегии и, в свою очередь, не влияло на дальнейшие полученные результаты и их трактовку.

Заключение

КТ напрямую ассоциирована со снижением качества жизни пациентов, их инвалидизацией и возникновением дополнительных финансовых затрат на нивелирование нежелательных событий. Инструментальные методы диагностики неинвазивны и легко воспроизводимы в условиях реальной клинической практики, поэтому в настоящее время остаются золотым стандартом в диагностике кардиоваскулярных осложнений. Среди пациен-

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2021 № 231н "Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения". <https://minjust.consultant.ru/documents/26751>.

Литература/References

1. Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, et al. The world cancer patient population (WCPP): An updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101802. doi:10.1016/j.canep.2020.101802.
2. Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. The agreed opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(10):e333-e465. doi:10.1093/ehjci/jeac106.
4. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Cardioncology and oncohematology: examination algorithms, prevention and treatment of cardiotoxicity, rehabilitation directions. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice.* 2021;14(2):239-61. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Кардионкология и онкогематология: алгоритмы обследования, про-

тов с НХЛ, по данным проведенного исследования, наиболее чувствительным маркером в отношении ранних проявлений КТ является изменение ПД ЛЖ. Показатель демонстрировал статистически значимое снижение с $|21,1 \pm 1,18|$ до $|16,2 \pm 1,14|$ % ($p < 0,05$) уже на втором визите у основной группы больных, в то время, как ФВ ЛЖ, несмотря на закономерное снижение с $58,9 \pm 1,07$ до $51,6 \pm 2,14$ % ($p = 0,08$) в этом же временном интервале наблюдения (по окончании 3 курсов противоопухолевой терапии) статистически достоверных изменений не показала. Одномоментно с этим изменение QTc, исследуемого в качестве одного из предикторов субклинической КТ, не демонстрировало ключевых "сдвигов". В настоящем исследовании в качестве ограничений выступают некоторые факторы: анализ КТ на ограниченной группе пациентов ввиду небольшой когорты больных, неотягощённых по сердечно-сосудистому анамнезу; отсутствие ранней кардиопротективной стратегии на этапе субклинической КТ; недостаточная приверженность к открытому диалогу с врачом со стороны пациента в отношении жалоб (утаивание с целью продолжения терапии в прежней дозе). Для уточнения когорты пациентов, нуждающихся в длительном наблюдении врача-кардиолога, включая годовой период после прекращения лечения (с учетом зарегистрированных случаев отсроченных сердечно-сосудистых событий), необходимо проведение дальнейших исследований, которые будут конкретизировать пограничные параметры сократительной способности миокарда в рамках субклинической КТ. Более точные диагностические критерии позволят оптимизировать тактику ведения больных при применении кардиотоксичной терапии. С целью минимизации финансовых санкций со стороны контрольно-надзорных органов в первичной медицинской документации следует отражать данные, полученные в отношении оценки риска развития КТ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- филактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2021;14(2):239-61. doi:10.21320/2500-2139-2021-14-2-239-261.
5. Mauro C, Capone V, Cocchia R, et al. Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways. *J Clin Med.* 2023;17;12(4):1612. doi:10.3390/jcm12041612.
 6. Fashafsha ZZ, Mesitskaya DF, Kopylov FY, et al. Diagnostic aspects of cardiovascular complications of chemotherapy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2022;15(1):40-5. (In Russ.) Фашафша З.З., Меситская Д.Ф., Копылов Ф.Ю. и др. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2022;15(1):40-5. doi:10.17116/kardio20221501140.
 7. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306. doi:10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
 8. Kirichenko YY, Ilgisonis IS, Ivanova TV, et al. Cardiovasculotoxic manifestations of antitumor therapy: effect on remodeling of the myocardium and vascular bed. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2923. (In Russ.) Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В. и др. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2923. doi:10.15829/1728-8800-2021-2923.
 9. Akildzhonov FR, Buziashvili YI, Asymbekova EU, et al. Global left ventricular deformity: cardiotoxicity associated with chemotherapy. *Creative cardiology.* 2022;16(1):15-25. (In Russ.) Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У. и др. Глобальная деформация левого желудочка: кардиотоксичность, ассоциированная с химиотерапией. *Креативная кардиология.* 2022;16(1):15-25. doi:10.24022/1997-3187-2022-16-1-15-25.
 10. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25. doi:10.1007/978-3-319-13150-4_1.
 11. Sagindykov GA, Tekebayeva LA, Alybayeva DN. Non-Hodgkin's lymphomas: prevalence, etiology, symptoms, treatment. *Internauka.* 2022;(17-2(240)):14-8. (In Russ.) Сагиндыков Г.А., Текебаева Л.А., Алыбаева Д.Н. Неходжкинские лимфомы: распространенность, этиология, симптомы, лечение. *Интернаука.* 2022;(17-2(240)):14-8. URL: <https://internauka.org/journal/science/internauka/240>.
 12. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla C. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
 13. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-18. doi:10.1001/jamacardio.2019.2952.
 14. Sulaiman L, Hesham D, Hamid M, et al. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):20. doi:10.1186/s43044-021-00142-z.
 15. Cocco LD, Chiaparin AF, Saffi MA, et al. Global Longitudinal Strain for the Early Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2022;34(8):514-25. doi:10.1016/j.clon.2022.05.001.
 16. Chandrasekhar S, Fradley GM. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(7):55. doi:10.1007/s11864-019-0657-y.
 17. Fradley GM, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7(2):341-55. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.013.
 18. Berliner D, Beutel G, Bauersach J. Echocardiography and biomarkers for the diagnosis of cardiotoxicity. *Herz.* 2020;45(7):637-44. doi:10.1007/s00059-020-04957-5.
 19. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res. Prat.* 2017;4(1):33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
 20. Ye L, Yang Z, Selvanayagam JB, et al. Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(3):881-2. doi:10.1016/j.jcmg.2019.09.013.
 21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
 22. Curigliano G, Lenihan D, Fradley MG, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
 23. Kryukov EV, Golubtsov OYu, Tyrenko VV, et al. Possibilities of preclinical diagnosis of anthracycline cardiotoxicity using the speckle-tracking echocardiography technique. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(1):81-8. (In Russ.) Крюков Е.В., Голубцов О.Ю., Тыренко В.В. и др. Возможности доклинической диагностики антрациклиновой кардиотоксичности с помощью методики "спеклтрекинг-эхокардиографии". *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021;23(1):81-8. doi:10.17816/brmma.63578.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с аномалией Абернети II типа у подростка (клинический случай)

Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А., Исаева Ю. С.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

В статье приведено клиническое описание случая легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ассоциированной с врожденным внепеченочным портокавальным шунтом (ВПКШ), или аномалией Абернети, у пациентки 17 лет. ВПКШ, длительное время оставшийся нераспознанным, манифестировал тяжелой энцефалопатией в раннем возрасте, к 6 годам осложнился ЛАГ, к 9 годам — фокальной нодулярной гиперплазией печени. В отсутствие своевременного хирургического лечения ВПКШ и адекватной терапии ЛАГ прогрессировала. Комбинированная двойная терапия ЛАГ, назначенная лишь в 14 лет, была малоэффективной. Несмотря на потенциал клинического и функционального улучшения, документированный в условиях клиники на фоне комбинированной тройной терапии в 17-летнем возрасте, пациентка продолжала соответствовать критериям высокого риска неблагоприятных событий, включая летальность. Через 2 мес. от момента инициации тройной терапии ЛАГ, в отсутствие достижения целевых значений параметров гемодинамики, позволяющих снизить операционные и периоперационные риски, предпринята попытка хирургического лечения ВПКШ, что привело к гибели пациентки в раннем послеоперационном периоде. Описание данного клинического случая показывает трудности диагностики редкой формы портопупмональной гипертензии, современные возможности медикаментозной терапии тяжелой, на ранних этапах потенциально излечимой формы ЛАГ.

Ключевые слова: клинический случай, врожденный портокавальный шунт, легочная артериальная гипертензия, портопупмональная гипертензия, аномалия Абернети.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Соломкину А. М., врачу отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России за помощь в интерпретации данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии пациентки.

Поступила 01/10-2023

Рецензия получена 12/10-2023

Принята к публикации 23/10-2023



Для цитирования: Миклашевич И. М., Потрохова Е. А., Морозов Д. А., Исаева Ю. С. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с аномалией Абернети II типа у подростка (клинический случай). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3754. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3754. EDN MKKBYP

Pulmonary arterial hypertension associated with type II Abernethy malformation in an adolescent: a case report

Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A., Isaeva Yu. S.

Veltishchev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

The article provides a case of pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital extrahepatic portocaval shunt (CEPS), or Abernethy malformation, in a 17-year-old female patient. CEPS, which remained undiagnosed for a long time, manifested with severe encephalopathy at an early age. By the age of 6 years, it was complicated by PAH, and by the age of 9 years — by hepatic focal nodular hyperplasia. In the absence of timely surgical treatment and adequate therapy of CEPS, PAH progressed. Combined dual

therapy for PAH, prescribed only at age 14, was ineffective. Despite the potential for clinical and functional improvement documented with combination triple therapy at 17 years of age, the patient continued to meet criteria for a high risk of adverse events, including mortality. Two months after the initiation of triple therapy for PAH, not achieving the target hemodynamic characteristics that would reduce operative and perioperative risks lead to an attempt of surgical treatment of CEPS, which led to the patient death in the early postoperative

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: imiklashevich@pedklin.ru

[Миклашевич И. М.* — к.м.н., зав. детским кардиологическим отделением, врач детский кардиолог, врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0001-8635-6216, Потрохова Е. А. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела радиационной экопатологии детского возраста, ORCID: 0000-0001-9836-6841, Морозов Д. А. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л. П. Александрова Сеченовского Университета, Главный внештатный детский специалист хирург Министерства здравоохранения РФ, врач — детский хирург высшей категории, ORCID: 0000-0002-1940-1395, Исаева Ю. С. — врач — детский кардиолог детского кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-6899-6284].

period. The description of this case report shows the difficulties of diagnosing a rare form of portopulmonary hypertension, the modern possibilities of drug therapy for a severe, potentially curable PAH in the early stages.

Keywords: case report, congenital portacaval shunt, pulmonary arterial hypertension, portopulmonary hypertension, Abernethy malformation.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to Solomkin A. M., doctor of the Department of Diagnostic Radiology of the Veltishchev Research Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University for assistance in interpreting the data of computed tomography and magnetic resonance imaging of the patient.

Miklashevich I. M.* ORCID: 0000-0001-8635-6216, Potrokhova E. A. ORCID: 0000-0001-9836-6841, Morozov D. A. ORCID: 0000-0002-1940-1395, Isaeva Yu. S. ORCID: 0000-0002-6899-6284.

*Corresponding author: imiklashevich@pedklin.ru

Received: 01/10-2023

Revision Received: 12/10-2023

Accepted: 23/10-2023

For citation: Miklashevich I. M., Potrokhova E. A., Morozov D. A., Isaeva Yu. S. Pulmonary arterial hypertension associated with type II Abernethy malformation in an adolescent: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3754. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3754. EDN MKKBYP

ВПКШ — врожденный портокавальный шунт, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-ВПКШ — ЛАГ, ассоциированная с ВПКШ, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НПВ — нижняя полая вена, ПВ — портальная вена, ППГ — портопульмональная легочная гипертензия.

Ключевые моменты

- Врожденный внепеченочный портокавальный шунт (ВПКШ) является редкой и, как правило, нераспознанной причиной тяжелой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), которую следует исключать во всех случаях ЛАГ неясной этиологии.
- Своевременная диагностика и хирургическое лечение сосудистой аномалии портальной системы могла бы предотвратить развитие мульти-системного поражения, включая ЛАГ.
- Поздняя (после 2 лет жизни) хирургическая коррекция потенциально могла бы уменьшить выраженность нарушений гемодинамики.
- Проведение любого планового хирургического вмешательства у пациентов с ЛАГ высокого риска должно проводиться с обязательным расчетом периоперационного риска и только после достижения целевых показателей гемодинамики на фоне предшествующей таргетной терапии ЛАГ.

Key messages

- Congenital extrahepatic portocaval shunt (CEPS) is a rare and generally unrecognized cause of severe pulmonary arterial hypertension (PAH) that should be excluded in all cases of unexplained PAH.
- Timely diagnosis and surgical treatment of portal system anomalies could prevent multisystem involvement, including PAH.
- Late (after 2 years of life) surgical correction could potentially reduce the severity of hemodynamic disturbances.
- Any elective surgical intervention in patients with high-risk PAH should be carried out with calculation of perioperative risk and only after achieving target hemodynamic parameters with targeted PAH therapy.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелое легочно-сердечное заболевание у детей и взрослых. Задача педиатра, терапевта, кардиолога — провести всестороннее обследование для выявления всех возможных состояний и заболеваний, которые могли бы быть причиной ее развития, поскольку воздействие на триггерный фактор может улучшить прогноз заболевания.

Врожденный портокавальный шунт (ВПКШ) — редкая врожденная аномалия развития системы портальной вены, которая сопровождается шунтированием портомезентериальной венозной крови в систему нижней полой вены (НПВ), минуя физио-

логический клиренс в печени. Продукты метаболизма, содержащиеся в портомезентериальной венозной крови, попадая в правые камеры сердца, затем в легочный кровоток, запускают процесс концентрического ремоделирования легочных сосудов с прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления. Состояние может сопровождаться узловым поражением печени, энцефалопатией, метаболическими нарушениями [1, 2]. Ассоциация ВПКШ с ЛАГ мало изучена и ограничивается несколькими десятками наблюдений в мире, часто остается нераспознанной [3-5]. Уникальность этого класса ЛАГ — в ее патофизиологии и потенциальной обратимости при своевременном лечении ВПКШ.

До настоящего времени в Российской Федерации нет опубликованных случаев ЛАГ, ассоциированной с ВПКШ (ЛАГ-ВПКШ) у детей-подростков.

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка Д., 17 лет, поступила в кардиологическое отделение НИИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева с жалобами на утомляемость, одышку при умеренной физической нагрузке.

Анамнез жизни. Девочка от 7 беременности, молодых здоровых родителей, 2 срочных, оперативных родов, с весом 3350 г, длиной 51 см. Неонатальный период осложнился транзиторной легочной гипертензией (ЛГ) новорожденных. С раннего возраста девочка росла с отставанием в физическом и умственном развитии. Случай ЛАГ в семье не зафиксированы.

Анамнез заболевания. ЛГ заподозрена в возрасте 6 лет при обследовании по поводу жалоб на утомляемость ребенка. При инвазивной оценке параметров гемодинамики получены данные, соответствующие критериям ЛАГ: давление в легочной артерии (ДЛА) 78/42 (54) мм рт.ст., индекс легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) 8,88 Ед Вуда/м², давление заклинивания легочной артерии 12 мм рт.ст. Тест на вазореактивность отрицательный. Состояние расценивалось как идиопатическая ЛАГ. Рекомендованная терапия ЛАГ семьей не выполнена. При повторном обследовании в возрасте 9 лет, кроме сохраняющихся признаков ЛГ при эхокардиографии, по данным ультразвукового исследования брюшной полости впервые заподозрена аномалия портальной системы. При компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с контрастным усилением выявлено соединение портальной вены (ПВ) бок в бок с НПВ через портокавальный анастомоз. От ПВ отходили мелкие сосуды в левую долю печени. При прямой портографии определялся выраженный сброс крови из ПВ в НПВ, расширенные ПВ и ее левая ветвь, резко сниженный кровоток в ее правой ветви. При пробе с баллонной окклюзией левой ПВ выявлен ток крови в правую ветвь ПВ. Признаков портальной гипертензии не выявлено. Давление в ПВ и НПВ 3 мм рт.ст. От предложенного хирургического лечения выявленного ВПКШ родители ребенка отказались. За лечением ЛАГ не обращались. Слабость, утомляемость при физической нагрузке прогрессировали.

При катетеризации сердца в возрасте 14 лет выявлено прогрессирование ЛАГ: ДЛА 101/50 (71) мм рт.ст. при уровне систолического артериального давления (САД) 94/43 (60) мм рт.ст. Тест на вазореактивность отрицательный. Состояние расценивалось как ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией. Хирургическое лечение ВПКШ не

1-10 день жизни	• Персистирующая ЛГ новорожденных
6 лет	• Появление симптомов • Выявление ЛАГ: ДЛА 78/42 (54) мм рт.ст.
9 лет	• Симптомы прогрессируют • Сохраняется ЛАГ • Выявление ВПКШ
14 лет	• ЛАГ прогрессирует: ДЛА 101/50 (71) мм рт.ст. • Старт терапии бозентаном
15-16 лет	• Смена терапии на мацитентан • Комбинация мацитентана и силденафила
17 лет, 9 мес.	• Обследование в НИИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева • Верификация диагноза • Стратификация риска • Старт тройной терапии
Прогноз	• Неблагоприятный • Высокий риск • Прогнозируемая летальность в течение года >10%
17 лет, 11 мес.	• Хирургическое лечение ВПКШ • Гибель

Рис. 1 Пациентка Д.: хронология течения болезни, ключевые события и прогноз.

Примечание: ДЛА — давление в легочной артерии, ВПКШ — врожденный портокавальный шунт, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

рассматривалось. Инициированная терапия бозентаном в дозе 2-4 мг/кг/сут. — без эффекта, через год препарат заменен на мацитентан 10 мг/сут., с 16 лет монотерапия усилена силденафилом 60 мг/сут.

Результаты физикального осмотра. При осмотре контакт затруднен, признаки ментального дефицита. Физическое развитие дисгармоничное за счет дефицита веса. В легких дыхание везикулярное, частота дыхания 20 в мин, уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) на руках и ногах: 98-99%. Тоны сердца отчетливы, ритмичны, частота сердечных сокращений 74 уд./мин, акцент II тона над легочной артерией, систолидиастолический шум во 2-3 межреберье слева от грудины. Артериальное давление 120/72 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Предварительный диагноз: ЛАГ-ВПКШ.

Временная шкала (рисунок 1).

Диагностическая оценка. Гемограмма, биохимические тесты в норме. Гипераммониемия до 113 мкмоль/л. Скрининг на маркеры вирусных гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, системные заболевания отрицателен. Уровень мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) 68 пг/мл.

При **электрокардиографии** — синусовый ритм 85-87 в мин, патологическое отклонение электрической оси сердца вправо (угол $\alpha=147^\circ$), Rs тип гипертрофии правого желудочка.

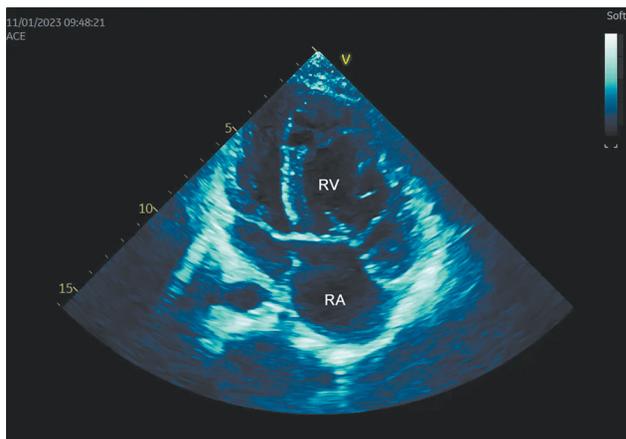


Рис. 2 Показатели трансторакальной эхокардиографии пациентки Д., 17 лет.

Примечание: умеренная дилатация и значительная гипертрофия правого желудочка. Увеличение объема правого предсердия. Левые камеры отеснены правыми. Соотношение базальных размеров в конце систолы показывает преобладание размера правого желудочка по сравнению с размером левого желудочка в 1,78 раза. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

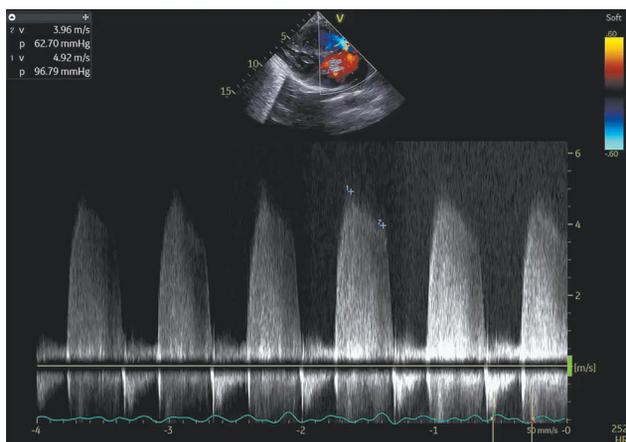


Рис. 3 Показатели трансторакальной эхокардиографии пациентки Д., 17 лет.

Примечание: редуцированный паттерн систолического кровотока в стволе легочной артерии с укорочением времени его ускорения до 68 мсек. Пульмональная недостаточность III ст. с пиковым диастолическим градиентом 96 мм рт.ст., конечным диастолическим градиентом 62 мм рт.ст. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

При эхокардиографии (рисунки 2, 3, таблица 1) сохранялись признаки ЛГ, дезадаптивного ремоделирования правого желудочка. Давление в легочной артерии 162/63 (107) мм рт.ст.

Ультразвуковое исследование брюшной полости выявило гепатомегалию, анастомозирование систем воротной и нижней полой вен без признаков портальной гипертензии. Заподозрены объемные образования в печени. При эластометрии печени усредненное среднее значение эластичности пече-

ни: 4,4 кПа. Степень фиброза печени F 0 по шкале METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis, шкала оценки степени фиброза печени).

При КТ-ангиографии легких ствол легочной артерии аневризматически расширен. Ствол и ветви до субсегментарного уровня контрастируются равномерно, без дефектов. Инфильтративные изменения не определяются.

КТ брюшной полости с контрастированием (рисунок 4) Печень: в размерах увеличена, КТ-плотность паренхимы снижена до 53НУ. В артериальную фазу контрастирования определяются множественные узловые образования размером от 16 до 44 мм. В венозную фазу отмечается левостороннее расположение ПВ с анастомозом НПВ на уровне правого купола диафрагмы.

Учитывая наличие нейрокогнитивных нарушений, пациентке провели магнитно-резонансную томографию головного мозга; патологии при электроэнцефалографии не выявлено. Ребенок консультирован психиатром: состояние расценено как портокавальная энцефалопатия. Рекомендовано: терапия нейролептиком, коррекция гипераммониемии.

При тесте с 6-минутной ходьбой дистанция составила 500 м. Одышка по Боргу 7 баллов. Десатурация до 89% к концу теста.

Стратификация риска ЛГ. При стратификации риска по шкале EPPVDN PH Risk Score (European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network Pulmonary Hypertension) [6] получены 7 неинвазивных и два инвазивных критериев высокого риска, что предсказывало высокую (>10%) вероятность летальности в течение года.

Клинический диагноз. ЛАГ, ассоциированная с аномалией Абернети II типа, высокий риск.

Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса. Нодулярная гиперплазия обеих долей печени. Умеренная гипераммониемия. Портокавальная энцефалопатия.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводился с ЛГ других классов и подклассов. Критерием постановки диагноза служило наличие прекапиллярной ЛГ, визуализация ВПКШ, отсутствие других значимых причин или состояний, достоверно ассоциированных с развитием ЛАГ.

Медицинские вмешательства. В задачи данной работы описание технических особенности хирургической операции не входит.

Динамика и исходы. Согласно Национальному Консенсусу экспертов по лечению ЛГ детям и подросткам с ЛАГ высокого риска показано незамедлительное начало тройной ЛАГ-специфической терапии с применением ингаляционного простаноида [7]. На момент поступления девочка получала терапию силденафилом и мацитаном в макси-

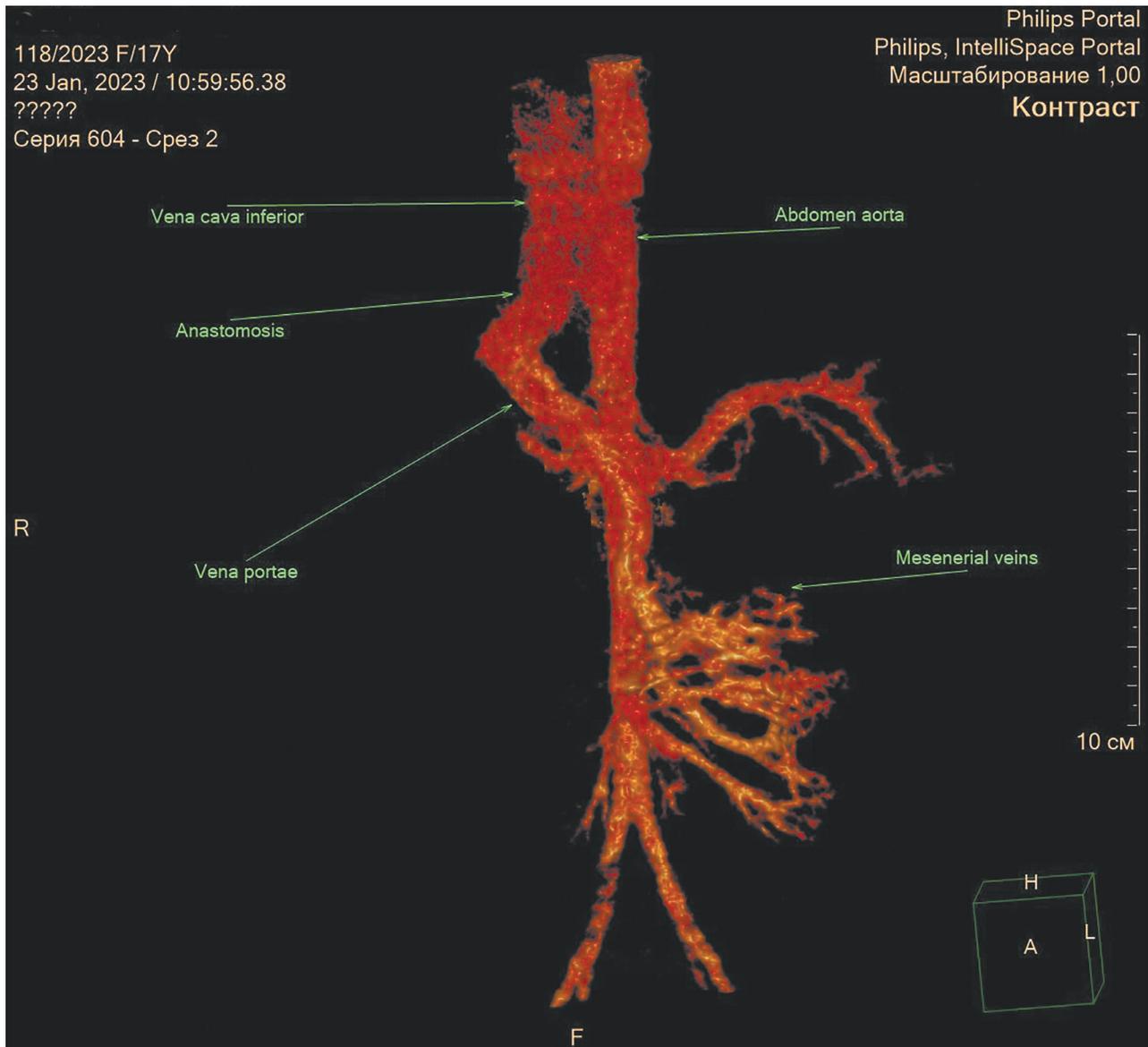


Рис. 4 КТ брюшной полости с контрастированием: левостороннее расположение портальной вены с анастомозом нижней полой вены на уровне правого купола диафрагмы.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

мальных дозах. Учитывая когнитивные нарушения, от постоянной ингаляционной терапии простаноидами воздержались. Препаратом выбора послужил агонист рецепторов простациклина — селексиап в стартовой дозе 200 мкг 2 раза в сутки. Переносимость тройной ЛАГ терапии была хорошей, нежелательных явлений в течение 10 дней наблюдения в клинике не зарегистрировано. При контрольных исследованиях получена тенденция к снижению систолического ДЛА от 162 до 152 мм рт.ст., среднего ДЛА от 108 до 99 мм рт.ст., уменьшению объема правого предсердия, увеличению сердечного выброса по данным эхокардиографии, дистанции при тесте с 6-минутной ходьбой на 68 м. Девочка была выписана с рекомендациями наращивания дозы се-

лексапага согласно инструкции. Ввиду недостатка финансирования родители не смогли выполнить эту рекомендацию, препарат принимался в стартовой дозе. Через 2 мес. родители девочки обратились в другую клинику, где была проведена хирургическая коррекция ВПКШ. В первые дни после операции состояние пациентки было стабильным. Однако на 5 сут. после операции произошла внезапная остановка сердца и девочка погибла.

Обсуждение

Демонстрация показала естественное течение аномалии Абернети II типа, потенциально излечимой на ранней стадии, но поздно диагностированной и осложнившейся тяжелой ЛАГ, манифести-

Таблица 1

Показатели трансторакальной эхокардиографии пациентки Д., 17 лет

Показатель	Результат	Z-фактор/ Референсные значения
Трикуспидальный клапан:		
Фиброзное кольцо, диаметр	47 мм	2,72Z
Систолический градиент давления	162 мм рт.ст.	<36 мм рт.ст.
Соотношение систолы и диастолы	1,44	<1
Легочная артерия:		
Фиброзное кольцо, диаметр	29 мм	2,1Z
Ствол, диаметр	51 мм	5,74Z
Время ускорения систолического кровотока	68 мсек	>100 мсек
Пиковый диастолический градиент давления	108 мм рт.ст.	<20 мм рт.ст.
Конечный диастолический градиент давления	63 мм рт.ст.	<5 мм рт.ст.
Правое предсердие, индекс объема	54 мл/м ²	<34 мл/м ²
Левое предсердие, индекс объема	20 мл/м ²	<34 мл/м ²
Правый желудочек:		
Толщина миокарда свободной стенки в диастолу	10 мм	5 мм
Приточный отдел базальный, диаметр	50 мм	2,1Z
Приточный отдел средняя треть, диаметр	43 мм	2,5Z
Выводной отдел, диаметр	32 мм	2,1Z
Индекс ремоделирования	1,42	1,28
Фракция укорочения площади	30%	>35%
TAPSE	15 мм	-5,2 Z
Левый желудочек:		
Конечно-диастолический диаметр	36 мм	-1,72 Z
Фракция выброса	76%	>55%
Межвентрикулярное соотношение:		
Индекс эксцентричности в диастолу	1,64	<1
Индекс эксцентричности в систолу	1,76	<1
Соотношение базальных диаметров правого и левого желудочков	1,78	<1
Нижняя полая вена:		
Диаметр	17 мм	0,96 Z
Инспираторный коллапс	<50%	>50%

Примечание: TAPSE — Tricuspid annular plane systolic excursion (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца).

ровавшей в возрасте 6 лет и прогрессирующей до супрасистемной формы к 14 годам на фоне неадекватной тяжести терапии. При первичном обследовании поиск возможной причины ЛАГ в должной мере не проводился. ВПКШ выявлен поздно, в возрасте 9 лет, при этом результаты инвазивной портографии показали потенциальную возможность хирургического лечения сосудистой аномалии. В последующем течение ВПКШ осложнилось энцефалопатией на фоне некорректируемой гипераммониемии, множественными узловыми образованиями обеих долей печени. Своевременное лечение ВПКШ в раннем возрасте могло бы предотвратить развитие тяжелых осложнений. При более поздней диагностике показана комбинированная тактика: сочетание хирургического лечения ВПКШ и медикаментозной терапии. Учитывая узловую трансформацию печени и портокавальную энцефалопатию, единственным методом лечения ВПКШ являлась трансплантация печени с реконструкцией системы воротной вены. Однако наличие тяжелой ЛАГ ассоциируется с высоким периоперационным риском: при среднем ДЛА >50 мм рт.ст. периопера-

ционная летальность оценивается как 100% [8, 9]. Плановому хирургическому лечению ВПКШ должна была предшествовать длительная ЛАГ терапия до достижения целевых показателей низкого периоперационного риска среднее ДЛА <35 мм рт.ст., ЛСС <3 Ед Вуда.

У нашей пациентки комбинированная тройная терапия силденафилом и мацитентаном в максимальных дозах, селексипагом в стартовой дозе привела к улучшению гемодинамических и функциональных характеристик, однако риски оставались высокими, прогноз оказался неблагоприятным.

Заключение

Это описание ЛАГ-ВПКШ, адресовано педиатрам, кардиологам, сосудистым хирургам с надеждой о принятии ими верного клинического решения при встрече с подобными пациентами.

Прогноз для пациента

Неблагоприятный (см. стратификацию риска).

Информированное согласие

• От пациента или его родителя (законного представителя) получено письменное доброволь-

ное информированное согласие на публикацию описания клинического случая. Дата подписания 11.01.2023.

- Официальный представитель ребенка подписал информированные согласия на off-label применение препаратов силденафил, мацитентан, селексипаг с ограничениями назначения до 18 лет.

- Полученные положительные заключения врачебных комиссий о назначении по жизненным показаниям препаратов off-label use до 18 лет:

- Селексипаг. ВК № 5/20 от 17.01.2023,
- Мацитентан. ВК 3/20 от 17.01.2023,
- Силденафил. ВК 9/28 от 17.01.2023.

Литература/References

1. Abernethy J. Account of Two Instances of Uncommon Formation in the Viscera of the Human Body: From the Philosophical Transactions of the Royal Society of London. *Med Facts Obs.* 1797;7:100-8.
2. Baiges A, Turon F, Simón-Talero M, et al. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study. *Hepatology.* 2020;71(2):658-69. doi:10.1002/hep.30817.
3. Lambert V, Ladarre D, Fortas F, et al. Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021; 114(3):221-31. doi:10.1016/j.acvd.2020.10.003.
4. Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC, et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):675-81. doi:10.1097/MPG.0b013e31828b3750.
5. Tkacheva AA, Valieva ZS, Zorin AV, et al. The case report of Abernethy malformation type Ib in an adult patient with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2023;20(2):29-36. (In Russ.) Ткачева А. А., Валиева З. С., Зорин А. В. и др. Клинический случай мальформации Абернети Ib типа у взрослой пациентки с легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2023;20(2):29-36. doi:10.38109/2075-082X-2023-1-29-36.
6. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPCC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901. doi:10.1016/j.healun.2019.06.022.
7. Miklashevich IM, Shkolnikova MA, Gorbachevsky SV, et al. Contemporary strategy of pulmonary hypertension management in pediatrics. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):101-24. (In Russ.) Миклашевич И. М., Школьникова М. А., Горбачевский С. В. и др. Современная стратегия терапии легочной гипертензии у детей. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(2):101-24. doi:10.15829/1728-8800-2018-2-101-124.
8. Laverdure N, Lallier M, Dubois J, Paganelli M. Congenital absence of the portal vein: Define the portosystemic shunt, avoid liver transplantation. *Can Liver J.* 2021;4(3):322-7. doi:10.3138/canlivj-2020-0011.
9. Robinson EB, Jordan G, Katz D, et al. Congenital Portosystemic Shunts: Variable Clinical Presentations Requiring a Tailored Endovascular or Surgical Approach. *JPGN Rep.* 2023;4(1):e279. doi:10.1097/PJG9.0000000000000279.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Соломкину А. М., врачу отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России за помощь в интерпретации данных компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии данной пациентки.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Мультидисциплинарный подход в дифференциальной диагностике синдрома гипертрофии левого желудочка на примере клинического случая

Кудрявцева М. М.¹, Рыжкова Е. В.^{1,2}, Куликова О. В.¹, Мершина Е. А.², Синецын В. Е.², Драпкина О. М.¹, Мясников Р. П.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва, Россия

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) подразумевает под собой структурные изменения сердечной стенки и, как следствие, увеличение массы миокарда. На текущий момент выделяют множество причин данного состояния: гипертоническую болезнь, аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию, спортивные тренировки, болезни накопления (AL, ATTR-амилоидоз, болезнь Данона, болезнь Андерсона-Фабри и др.), нарушение метаболизма. Несмотря на существующие в настоящее время алгоритмы диагностики при гипертрофии ЛЖ, установление верного диагноза может занимать длительное время, а спорные результаты исследований — приводить к ложным выводам. В настоящей статье представлен клинический случай пациентки с гипертрофией миокарда ЛЖ, нетипичной клинической картиной и неоднозначными результатами инструментальных исследований, что привело к определенным трудностям диагностического поиска.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия, амилоидоз, фенотип, *MYH7*, кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/10-2023

Рецензия получена 27/11-2023

Принята к публикации 28/01-2024



Для цитирования: Кудрявцева М. М., Рыжкова Е. В., Куликова О. В., Мершина Е. А., Синецын В. Е., Драпкина О. М., Мясников Р. П. Мультидисциплинарный подход в дифференциальной диагностике синдрома гипертрофии левого желудочка на примере клинического случая. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3837. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3837. EDN TVCCIX

Multidisciplinary approach in the differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: a case report

Kudryavtseva M. M.¹, Ryzhkova E. V.^{1,2}, Kulikova O. V.¹, Mershina E. A.², Sinitsyn V. E.², Drapkina O. M.¹, Myasnikov R. P.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Left ventricular (LV) hypertrophy implies structural cardiac changes and, as a consequence, an increase in myocardial mass. Currently, there are many causes of this condition as follows: hypertension, aortic stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, exercise, storage diseases (AL, ATTR amyloidosis, Danon disease, Anderson-Fabry disease, etc.), metabolic disorders. Despite the currently existing diagnostic algorithms for LV hypertrophy, establishing a correct diagnosis can take a long time, and controversial research results can lead to false conclusions. This article presents a case report of a patient with LV hypertrophy, an atypical clinical performance and ambiguous paraclinical data, which led to certain diagnostic difficulties.

Keywords: left ventricular hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, amyloidosis, phenotype, *MYH7*, cardiomyopathy, magnetic resonance imaging, case report.

Relationships and Activities: none.

Kudryavtseva M. M.* ORCID: 0000-0001-8846-8481, Ryzhkova E. V. ORCID: 0000-0003-3629-0591, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364.

*Corresponding author:

kudryavtseva6041995@yandex.ru

Received: 31/10-2023

Revision Received: 27/11-2023

Accepted: 28/01-2024

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kudryavtseva6041995@yandex.ru

[Кудрявцева М. М.* — м.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8846-8481, Рыжкова Е. В. — м.н.с. отдела клинической кардиологии, м.н.с. медицинского научно-образовательного центра МГУ, ORCID: 0000-0003-3629-0591, Куликова О. В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики медицинского научно-образовательного центра МГУ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Синецын В. Е. — д.м.н., профессор, медицинский научно-образовательный центр МГУ, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364].

For citation: Kudryavtseva M. M., Ryzhkova E. V., Kulikova O. V., Mershina E. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M., Myasnikov R. P. Multi-disciplinary approach in the differential diagnosis of left ventricular

hypertrophy: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3837. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3837. EDN TVCCIX

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, AL — amyloid light chain (амилоидоз легких цепей), ATTR — Transthyretin amyloidosis (транстиретиновый амилоидоз).

Ключевые моменты

- Пациентке с гипертрофией левого желудочка была выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием гадолиний содержащим препаратом в отсроченную фазу для уточнения генеза заболевания.
- По данным магнитно-резонансной томографии выявлен нетипичный для гипертрофической кардиомиопатии субэндокардиальный паттерн контрастирования миокарда, затруднивший дальнейший дифференциально диагностический поиск.

Key messages

- A patient with left ventricular hypertrophy underwent cardiac gadolinium-based contrast-enhanced magnetic resonance imaging to clarify the disease origin.
- According to magnetic resonance imaging, a sub-endocardial pattern of myocardial contrast accumulation, atypical for hypertrophic cardiomyopathy, was revealed, which complicated further differential diagnostic search.

Введение

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) — наиболее часто выявляемое состояние при проведении визуализирующих методик. Под гипертрофией миокарда ЛЖ принимают утолщение его стенок и/или расширение полости, и, как следствие, увеличение массы миокарда, развивающееся как при физиологических состояниях, так и при артериальной гипертензии, аортальных пороках, недостаточности митрального клапана, первичных кардиомиопатиях (гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)), болезнях накопления (AL — amyloid light chain (амилоидоз легких цепей), ATTR — Transthyretin amyloidosis (транстиретиновый амилоидоз), болезнь Данона, болезнь Андерсона-Фабри и др.), нарушениях метаболизма и других заболеваниях [1]. В настоящее время гипертрофия ЛЖ рассматривается как предиктор развития жизнеугрожающих нарушений ритма вплоть до внезапной сердечной смерти [1]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение данного состояния позволит предотвратить смерть пациента. Существенную роль в первичной диагностике и стратификации риска при гипертрофии миокарда ЛЖ играют методы визуализации, такие как трансэхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца в отсроченную фазу. Несмотря на существующие в настоящее время алгоритмы диагностики при гипертрофии ЛЖ, установление верного диагноза может занимать длительное время, а спорные результаты исследований — приводить к ложным выводам. В настоящей статье представлен клинический случай пациентки с нетипичной клинической картиной и неодно-

значными результатами инструментальных исследований.

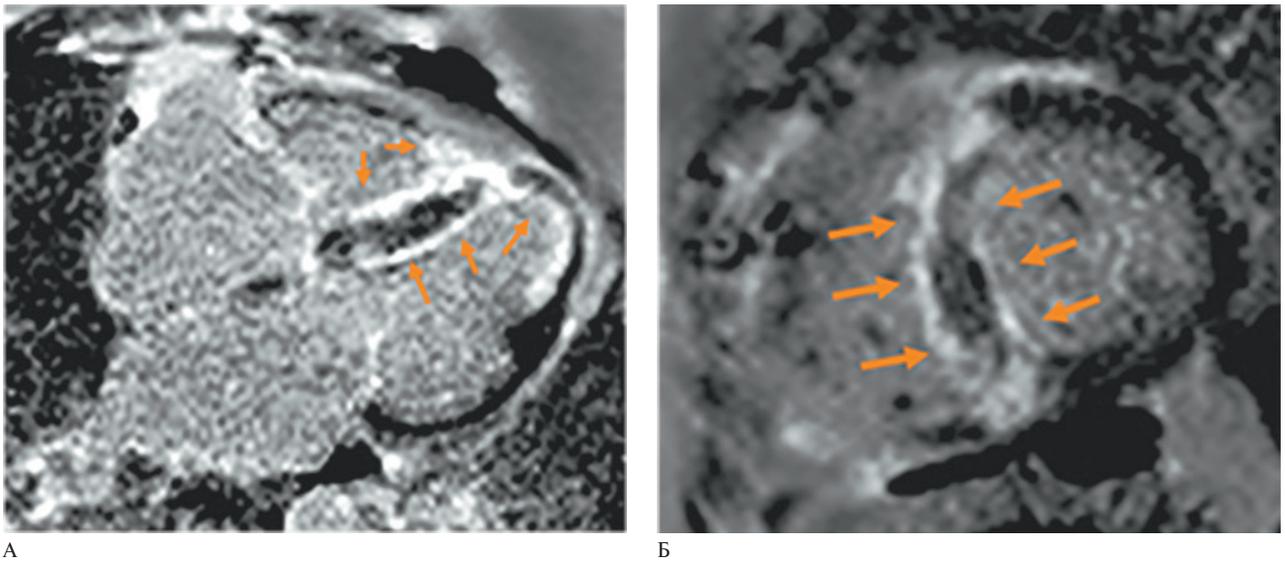
Клинический случай

Во всех случаях от пациентов или их законных представителей получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Информация о пациенте

Пациентка 57 лет поступила в кардиологическое отделение в июле 2023г в связи с жалобами на снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку, головокружение, наличие эпизодов учащенного аритмичного сердцебиения. Впервые жалобы на неритмичное сердцебиение и синкопальные состояния пациентка предъявляла во время первой беременности в 26 лет. По данным ЭхоКГ было выявлено незначительное утолщение стенок ЛЖ, однако дальнейшее обследование не проводилось. После второй беременности в 28 лет пациентка стала отмечать частые приступы неритмичного сердцебиения. По данным холтеровского мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) была верифицирована фибрилляция предсердий (ФП). Назначенная антиаритмическая терапия (сotalол, пропафенон, аллапинин) не давала результата, в связи с чем в 2013г, в 47 лет, пациентке была проведена радиочастотная абляция, модификация операции "Лабиринт", в условиях искусственного кровообращения с положительным эффектом в виде уменьшения пароксизмов ФП.

В 2016г жалобы возобновились. Пациентка обратилась к кардиологу, было начато обследование. По данным ЭхоКГ отмечалось увеличение толщи-



А Б
 Рис. 1 МРТ сердца (2017г), отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: А — 4-камерная проекция, длинная ось, Б — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ. Стрелками указаны зоны субэндокардиального контрастирования миокарда.



Рис. 2 Временная шкала.
 Примечание: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

ны межжелудочковой перегородки (МЖП) до 12 мм, дилатация левого предсердия (переднезадний размер 52 мм), незначительное снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ 51% по методу Симпсона). По данным холтеровского мониторирования ЭКГ были зарегистрированы 13 тыс. одиночных желудочковых экстрасистол, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии. Для более детальной оценки структуры сердца и исключения воспалительных/рубцовых изменений миокарда пациентке была дважды (в 2016 и 2017гг) выполнена МРТ сердца (Siemens Magnetom Avanto) с контрастированием в отсроченную фазу. В обоих случаях было выявлено распространенное субэндокардиальное контрастирование в отсроченную фазу МЖП на

всем протяжении, как со стороны ЛЖ, так и со стороны правого желудочка (ПЖ), с распространением на верхушечные сегменты ЛЖ и ПЖ (рисунок 1). На основании характера контрастирования в отсроченную фазу был заподозрен амилоидоз сердца. Выполнена биопсия подкожно-жировой клетчатки — амилоида не выявлено.

Несмотря на противоречивые результаты клинико-инструментальных исследований, диагноз амилоидоза снят не был, планировалось дообследование (проведение иммунохимического исследования сыворотки крови и мочи, сцинтиграфия миокарда, коронароангиография), от которого пациентка воздержалась ввиду удовлетворительного самочувствия на тот момент. Была назначена терапия: аписабан

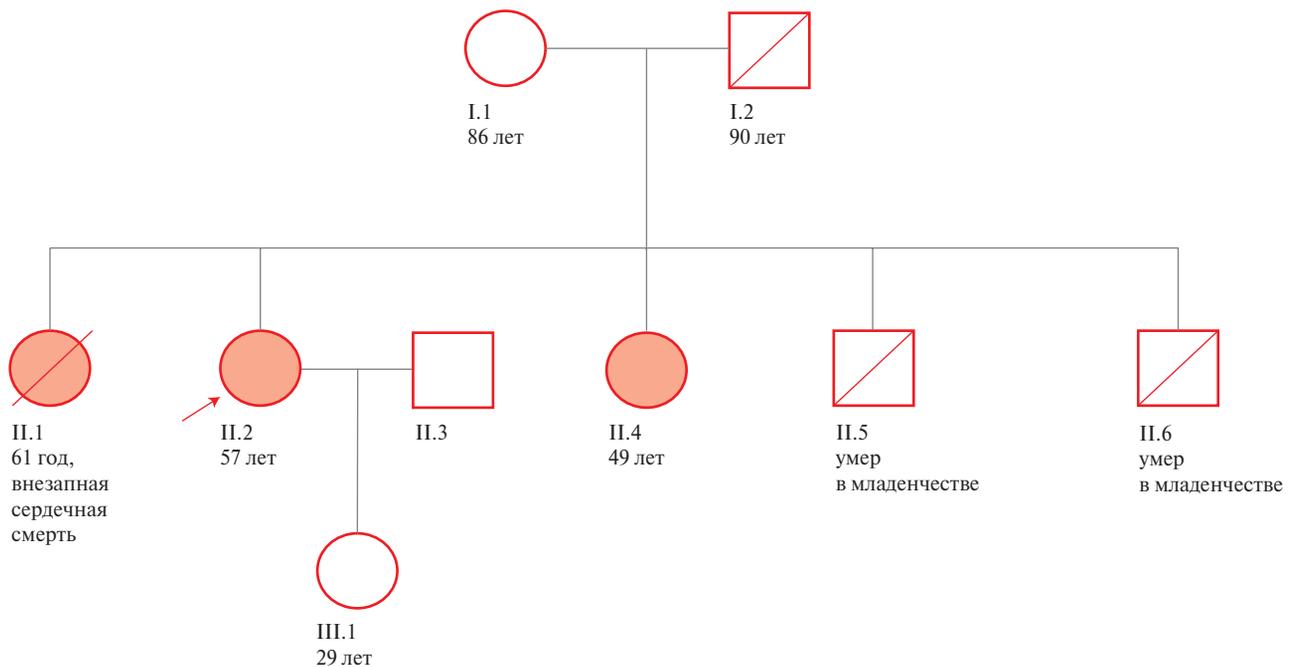


Рис. 3 Генетическое древо.

10 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., эналаприл 5 мг/сут., пропafenон 150 мг/сут., индапамид ретард 1,5 мг/сут.

На фоне принимаемых препаратов в течение последующих лет пациентка отмечала снижение толерантности к физической нагрузке, усугубление одышки, учащение приступов неритмичного сердцебиения. В 2023г пациентка обратилась к кардиологу центра и была госпитализирована в стационар ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России в связи с явлениями прогрессирования сердечной недостаточности.

Временная шкала (рисунок 2)

Результаты физикального осмотра

При осмотре — состояние средней степени тяжести, по органам и системам без особенностей. Рост: 165 см, вес: 74 кг, индекс массы тела: 27,2 кг/м². Артериальное давление на левой и правой руках одинаковое: 100/70 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений 75 уд./мин. Пульс ритмичный на обеих руках. Частота дыхательных движений 18/мин. Периферические отеки — отечность голеней и стоп.

Результаты сбора семейного анамнеза (рисунок 3)

В ходе сбора семейного анамнеза при поступлении были установлено, что два родных младших брата пациентки умерли в младенческом возрасте внезапно, причина смерти установлена не была. При этом у двух родных сестер была диагностирована ГКМП.

ЭКГ при поступлении (рисунок 4)

Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 67 уд./мин, отклонение электрической оси сердца резко влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная бло-

када I ст., нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Диагностическая оценка

При поступлении в стационар пациентке была выполнена трансторакальная ЭхоКГ (Mindray Resona 7), в ходе которой выявлены умеренная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной МЖП до 15-16 мм (толщина задней стенки ЛЖ составила 7 мм) (рисунок 5), гипокинез МЖП при нормальных значениях глобальной сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ 63% по методу Симпсона), дилатация полости левого предсердия (переднезадний размер 51 мм, индексированный объем 49 мл/м²) и признаки диастолической дисфункции ЛЖ 2 типа. Признаков обструкции выносящего тракта ЛЖ не отмечалось.

По данным тканевой доплерографии в раннюю диастолу обращало на себя внимание более выраженное снижение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в медиальной части ($E'(s) = 2,3$ см/с) по сравнению с латеральной частью ($E'(l) = 11$ см/с) (рисунок 6).

При анализе продольной деформации ЛЖ отмечалось значительное снижение глобальной продольной деформации до (-)7%. При анализе продольной деформации по сегментам ЛЖ наиболее низкие показатели соответствовали перегородочным и апикальным сегментам (рисунок 7). Однако паттерна, характерного для амилоидоза сердца с относительным сохранением деформации верхушки ЛЖ, выявлено не было.

В ходе повторного анализа данных МРТ сердца (Siemens Espree), выполненного накануне по-

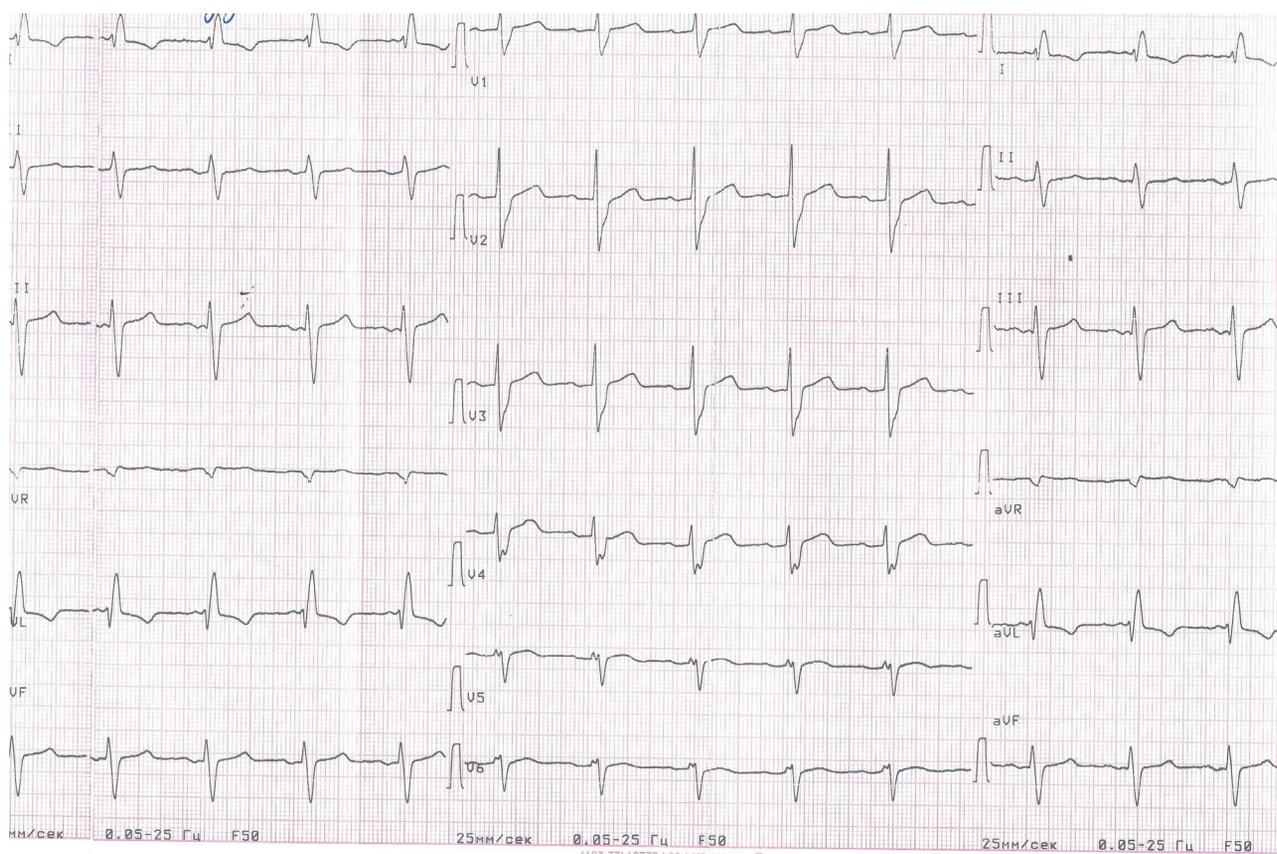


Рис. 4 ЭКГ.

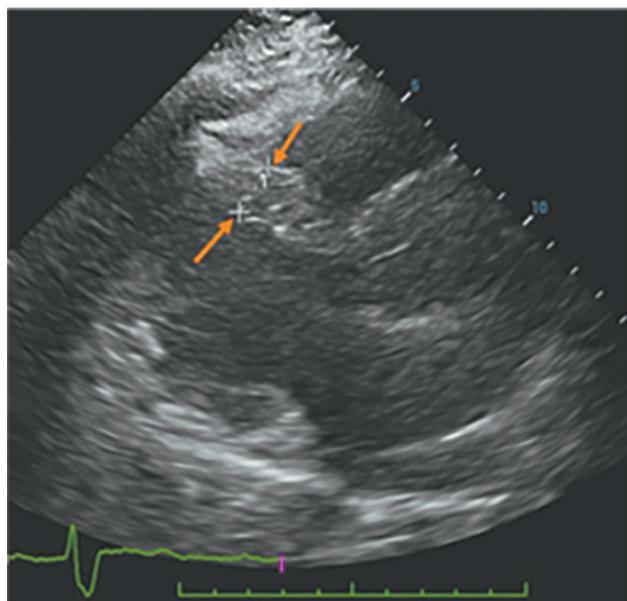


Рис. 5 Трансторакальная ЭхоКГ, парастеральная проекция, длинная ось ЛЖ. Стрелками отмечена гипертрофированная стенка МЖП (толщина стенки 15-16 мм).

ступления в стационар, сохранялся прежний субэндокардиальный паттерн контрастирования МЖП в отсроченную фазу, как и на МРТ 6-летней давности (рисунок 8).

Была проведена скintiграфия миокарда, по результатам которой признаков накопления радиофармпрепарата не обнаружено. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи моноклональной секреции также не выявлено. Пациентка была консультирована гематологом. Учитывая полученные результаты клинико-инструментальных исследований, диагноз АТТР- или AL-амилоидоз представлялся крайне сомнительным.

Принимая во внимание отягощенный семейный анамнез пациентки, было принято решение о проведении генетического исследования, в ходе которого выявлен вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене *MYH7*. В гене *TTR* мутации отсутствовали.

Таким образом, было принято решение о дальнейшем ведении и лечении, как пациентки с генетически детерминированной необструктивной ГКМП.

Клинический диагноз

Основное заболевание: Асимметричная ГКМП без обструкции выносящего тракта ЛЖ. Риск внезапной сердечной смерти по шкале HCM Risk-SCD — 12,57%.

Осложнения основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность IIА стадии с сохранной ФВ, II функциональный класс по NYHA (New-York Heart Association).

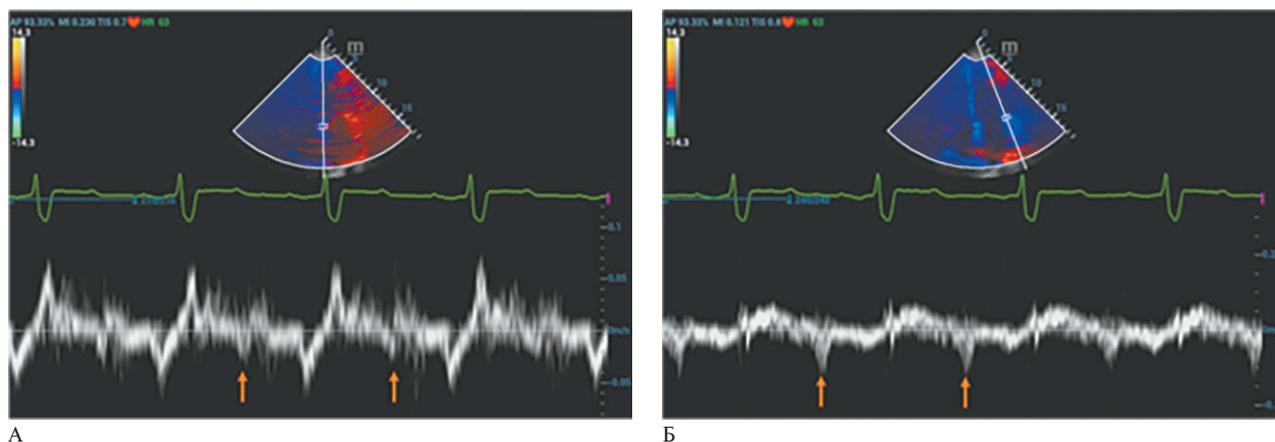


Рис. 6 Трансторакальная ЭхоКГ, апикальная 4-камерная проекция ЛЖ. Тканевая доплерография: А — пик миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения медиальной части фиброзного митрального кольца ($E'(s) = 2,3$ см/с); Б — пик миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца ($E'(l) = 11$ см/с).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная форма ФП (CHA₂DS₂-VASc (шкала для оценки риска тромбэмболических осложнений) 2 балла, HAS-BLED (шкала для оценки риска кровотечения) 1 балл). Радиочастотная абляция, модификация операции "Лабиринт" от 2013г. Частая желудочковая экстрасистолия. Неустойчивая желудочковая тахикардия. Атриовентрикулярная блокада I ст. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Обсуждение

Кардиомиопатии представляют собой группу заболеваний, вызванных нарушением функции и структуры сердечной мышцы при отсутствии у пациента данных за ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертонию, заболевание клапанного аппарата и наличие врожденных пороков.

Согласно современным представлениям, кардиомиопатии классифицируют по их фенотипическим проявлениям. Таким образом, на текущий момент выделяют ГКМП, дилатационную, гипокINETическую недилатационную, рестриктивную, аритмогенную кардиомиопатии, а также неклассифицируемые состояния (синдром такоцубо, синдром некомпактного миокарда) [2].

Одной из самых распространенных форм кардиомиопатий является ГКМП, с частотой выявления среди взрослого населения 0,2% [2]. Это заболевание характеризуется утолщением миокарда ЛЖ и/или ПЖ >15 мм в любом сегменте у пробанда и 13-14 мм у родственников, которое невозможно объяснить перегрузкой желудочка объемом, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного син-

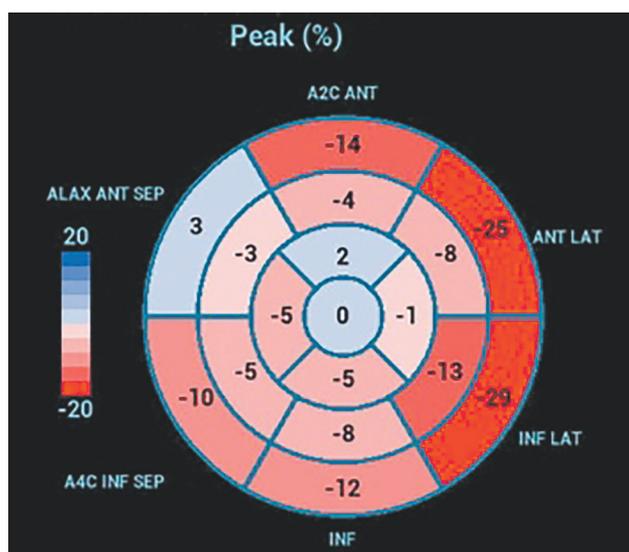


Рис. 7 Схема "бычий глаз" ЛЖ значений продольной деформации по данным трансторакальной ЭхоКГ. Пиковая глобальная продольная деформация ЛЖ составила (-) 7%.

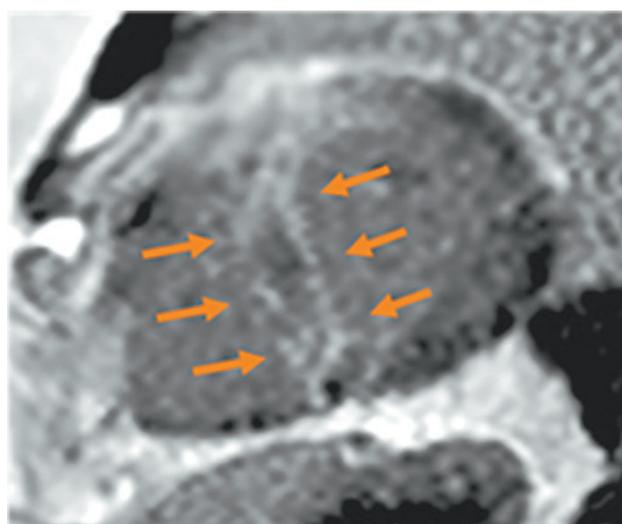


Рис. 8 МРТ сердца (2023г), отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ. Стрелками указаны зоны субэндокардиального контрастирования миокарда.

дрома, связанного с гипертрофией ЛЖ [3]. Причиной развития данного состояния у пациента является наличие около 1500 ВВП в генах, ответственных за синтез структурных белков кардиомиоцитов, что приводит к утолщению и нарушению функции сердечной мышцы [4].

Для клинической картины ГКМП характерны снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка, боли ангинозного характера, ритмичное/неритмичное сердцебиение, синкопальные состояния. Следует отметить, что пациенты с ГКМП могут длительное время не предъявлять жалоб, в связи с чем диагноз чаще всего является находкой при проведении ЭКГ и ЭхоКГ.

ЭхоКГ относится к наиболее доступным способам визуализации на амбулаторном этапе и позволяет оценить выраженность гипертрофии миокарда, состояние митрального клапана, наличие признаков обструкции, анализируется систолическая и диастолическая функции желудочков. Кроме того, в современной рутинной практике ЭхоКГ часто применяется метод оценки пиковой продольной деформации ЛЖ [5]. Было показано, что снижение показателей деформации может быть обусловлено фиброзными изменениями миокарда при гипертрофии ЛЖ и является неблагоприятным прогностическим фактором [6].

Главным преимуществом МРТ сердца, помимо более точной оценки выраженности гипертрофии, является неинвазивная тканевая характеристика состояния миокарда. Проведение контрастирования гадолиний-содержащим препаратом при МРТ сердца в отсроченную фазу является обязательным при диагностике ГКМП. Выявление признаков контрастирования при ГКМП обусловлено развитием фиброзных изменений в миокарде и определяется в 65% случаев [7]. Как правило, при ГКМП контрастирование имеет очаговый интрамиокардиальный характер и ассоциировано с наиболее гипертрофированными сегментами миокарда. Субэндокардиальный и трансмуральный паттерны контрастирования миокарда встречаются значительно реже и, как правило, отмечаются при апикальной форме ГКМП и наличии мидвентрикулярной обструкции с формированием аневризмы верхушки ЛЖ [8-10].

Помимо метода контрастирования миокарда гадолиний-содержащими препаратами для тканевой характеристики миокарда в рутинную практику МРТ сердца сегодня внедряются методы T1- и T2-картирования миокарда, которые основываются на измерении времен T1- и T2-релаксации и могут помочь в диагностике ряда заболеваний миокарда и стратификации риска осложнений. Так, например, T1-картирование помогает в дифференциальной диагностике ГКМП и сердца атлета, гипертонического сердца, при поражении сердца в случае болезни Андерсона-Фабри и амилоидоза. Повышение же показателя T2-времени релаксации при ГКМП от-

мечалось у пациентов с высоким риском развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. В представленном нами клиническом случае T1- и T2-картирование по техническим причинам не проводилось [11, 12].

Однако для постановки окончательного диагноза в большинстве случаев методов визуализации миокарда бывает недостаточно ввиду наличия фенокопий ГКМП (AL, ATTR-амилоидоз, болезнь Данона, атаксия Фридрейха, болезнь Андерсона-Фабри и т.д.). В связи с этим был предложен мультидисциплинарный подход к дифференциальной диагностике пациентов с выявленной гипертрофией миокарда ЛЖ [13-15].

В описанном случае на основании результатов МРТ (а именно: наличия субэндокардиального контрастирования МЖП при умеренно выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ) пациентка длительно наблюдалась с диагнозом амилоидоз сердца. Несмотря на отрицательные результаты биопсии и отягощенный семейный анамнез пациентки, возможность наличия генетически детерминированной кардиомиопатии не рассматривалась. Кроме того, всестороннего обследования для подтверждения/исключения амилоидоза в течение долгого времени не проводилось, что могло быть обусловлено недостаточной информированностью пациентки о потенциальных рисках ее состояния, таких как внезапная сердечная смерть.

Как известно, амилоидоз сердца представляет собой жизнеугрожающее заболевание, обусловленное внеклеточным отложением в миокарде амилоидных фибрилл. Амилоидоз может быть как наследственным, так и приобретенным заболеванием [16].

В настоящее время известно >30 белков, способных приводить к образованию амилоида, однако только 9 из них могут откладываться в миокарде, вызывая нарушение функции сердца. Согласно современным данным, >98% диагностированных случаев амилоидоза сердца обусловлено отложением фибрилл легких цепей моноклональных иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) или транстиретина (ATTR-амилоидоз). Стоит также отметить, что ATTR-амилоидоз может быть как наследственным (ATTRv), так и приобретенным (ATTRwt, дикий тип) заболеванием [17].

К сожалению, данные ЭхоКГ и МРТ сердца при амилоидозе и при ГКМП могут быть во многом сходными. Так, для этих заболеваний характерными находками при визуализации являются увеличение толщины миокарда ЛЖ, развитие и прогрессирование диастолической дисфункции ЛЖ, дилатация предсердий. Однако при амилоидозе по данным ЭхоКГ отмечается, как правило, более выраженное снижение показателей тканевой доплерографии (E'), диастолическая дисфункция ЛЖ 3 типа (рестриктивный тип), а также снижение глобальной продольной деформации ЛЖ с признаками относительного сохранения деформации верхушки ЛЖ. По данным МРТ

для амилоидоза наиболее характерно субэндокардиальное или трансмуральное контрастирование миокарда в отсроченную фазу [18].

В описанном нами случае по данным ЭхоКГ с течением времени отмечалось увеличение гипертрофии миокарда ЛЖ, что, принимая во внимание наличие распространенного фиброза миокарда по результатам МРТ, способствовало прогрессированию диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной систолической функции ЛЖ с развитием явлений сердечной недостаточности.

Согласно современным клиническим рекомендациям, диагноз амилоидоза сердца может быть подтвержден при биопсии миокарда. Однако проведение такого инвазивного исследования с повышенным риском осложнений обычно не требуется. Критериями постановки диагноза в этом случае являются обнаружение отложений амилоида при биопсии другого органа (например, почки или слизистой оболочки прямой или двенадцатиперстной кишки, жировой ткани) и наличие характерных изменений по данным ЭхоКГ и/или МРТ сердца.

При диагностике АТТР-амилоидоза применяется скинтиграфия миокарда с радиофармпрепаратом (пирофосфатом технеция). Интенсивное накопление радиоактивного препарата в миокарде (2+/3+) в сочетании с изменениями по данным ЭхоКГ и/или МРТ при отсутствии моноклональной секреции при иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи позволяют подтвердить АТТР-амилоидоз сердца [13, 14].

ГКМП — это заболевание, преимущественно обусловленное мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, и, согласно сегодняшним клиническим рекомендациям, обязательным при генетическом тестировании является анализ следующих 8 генов: *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* и *ACTC1*. ГКМП-ассоциированный вариант генов выявляется в 30% спорадических случаев и в 60% семейных случаев ГКМП [3].

Среди пациентов с ГКМП и патогенным вариантом мутаций в генах, кодирующих белки саркомера, наиболее часто встречаются мутации в 2 генах: *MYH7* (ген, кодирующий тяжелую цепь β -миозина 7) и *MYBPC3* (ген, кодирующий миозин-связывающий белок С3). Мутации в этих генах встречаются в 70% саркомер-положительных случаев ГКМП, в то время как на мутации в каждом другом гене (*TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3*, *ACTC1*) приходится совсем малое количество пациентов (1-5%). Кроме того, каждый из генов может иметь >1400 вариантов, большая часть которых является уникальным для каждой отдельной семьи с историей ГКМП. Хотя у родственников пациентов с ГКМП вероятность развития заболевания высока, возраст дебюта заболевания является индивидуальным. Около 40% пациентов не имеют семейного анамнеза ГКМП, а также в ходе генетическо-

го тестирования патогенные варианты саркомерных мутаций у них не обнаруживаются [19].

Принимая во внимание неоднозначные данные ЭхоКГ/МРТ сердца, отрицательные результаты скинтиграфии миокарда, биопсии подкожно-жировой клетчатки и иммунохимического исследования белков сыворотки и мочи, диагноз амилоидоза был исключен.

Пациентке было выполнено генетическое тестирование для выявления ВНП в генах, ответственных за развитие истинной ГКМП (*FLNC*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*), а также ВНП в генах, ответственных за развитие болезней накопления: АТТР — амилоидоз (*TTR*), болезнь Данона (*LAMP2*), болезнь Андерсона-Фабри (*GLA*), синдром Нунана (*PTPN11*).

При генетическом тестировании была выявлена мутация только в гене *MYH7*. Данных за наличие болезней накопления получено не было. Наследственный вариант АТТР-амилоидоза также был исключен (мутации в гене *TTR* обнаружено не было).

Таким образом, на основании семейного анамнеза, данных методов визуализации и лабораторно-генетического анализа пациентке была диагностирована истинная ГКМП, ассоциированная с ВНП в гене *MYH7*.

Представленный случай представляет собой интерес, т.к. у пациентки с истинной генетически-детерминированной ГКМП, несмотря на умеренно выраженную гипертрофию миокарда ЛЖ, по данным МРТ сердца отмечалось распространенное субэндокардиальное контрастирование миокарда ЛЖ в отсроченную фазу, более характерное для случаев амилоидоза сердца. Неоднозначные результаты визуализации в отсутствие проведения необходимых дополнительных лабораторных и инструментальных исследований удлинители путь к окончательному диагнозу.

Заключение

Описан случай генетически-детерминированной ГКМП с умеренно выраженной гипертрофией миокарда и нетипичным субэндокардиальным паттерном контрастирования миокарда в отсроченную фазу при МРТ. На основании представленного клинического случая следует еще раз отметить важность мультидисциплинарного подхода в диагностике гипертрофии миокарда ЛЖ. В ходе диагностического поиска при гипертрофии необходимо опираться не только на данные методов визуализации, которые могут давать схожие результаты при различных нозологиях, но и проводить своевременное генетическое тестирование для оптимизации лечения и улучшения прогноза течения заболевания.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Grajewski KG, Stojanovska J, Ibrahim EH, et al. Left Ventricular Hypertrophy: Evaluation With Cardiac MRI. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2020;49(6):460-75. doi:10.1067/j.cpradiol.2019.09.005.
- Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194. PMID: 37622657.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Alieva AM, Almazova II, Reznik EV, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: a modern view of the problem. *CardioSomatics*. 2020;11(1):39-45. (In Russ.) Алиева А.М., Алмазова И.И., Резник Е.В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему. *CardioSomatika*. 2020;11(1):39-45. doi:10.26442/22217185.2020.1.200116.
- Lysenko AV, Lednev PV, Salagaev GI, et al. The modern view on the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(1):38-44. (In Russ.) Лысенко А.В., Леднев П.В., Салагаев Г.И. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(1):38-44. doi:10.17116/kardio20191201138.
- Hu X, Bao Y, Zhu Y, et al. Predicting Left Ventricular Myocardial Fibrosis in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy by Speckle Tracking Automated Functional Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2023;49(5):1309-17. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2023.01.020.
- Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):284-91. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.064.
- Moon JC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2260-4. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.035.
- Brenes JC, Doltra A, Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Prac*. 2018;3:22. doi:10.21542/gcsp.2018.22.
- Sultan FAT, Saadia S. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Late Gadolinium Enhancement on Cardiac MRI in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and their Prognostic Significance — An Experience from a South Asian Country. *J Clin Imaging Sci*. 2021;11:14. doi:10.25259/JCIS_235_2020.
- Hinojar R, Varma N, Child N, et al. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):e003285. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.
- Merzhina EA, Ryzhkova EV, Lisitskaya MV, et al. Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(3):49-57. (In Russ.) Мершина Е.А., Рыжкова Е.В., Лисицкая М.В. и др. Нативное T1- и T2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(3):49-57. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-49-57.
- Galluzzo A, Fiorelli F, Rossi VA, et al. Multimodality Imaging in Sarcomeric Hypertrophic Cardiomyopathy: Get It Right...on Time. *Life*. 2023;13(1):171. doi:10.3390/life13010171.
- Shayakhmetova SV, Sinityn VE, Afanasyev AV. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(12):131-6. (In Russ.) Шаяхметова С.В., Синицын В.Е., Афанасьев А.В. Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):131-36. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-131-136.
- Ansheles AA, Nasonova SN, Zhiron IV, et al. Myocardial scintigraphy with 99mTc-pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(4):530-7. (In Russ.) Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В. и др. Сцинтиграфия миокарда с 99mTc-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):530-7. doi:10.26442/00403660.2022.04.201461.
- Tereshchenko SN, Zhiron IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):584-95. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584-95. doi:10.26442/00403660.2022.04.201465.
- Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy*. 2020;29(1):13-24. (In Russ.) Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24. doi:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24.
- Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(6):533-69. doi:10.1016/j.echo.2022.03.012.
- Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial Hypertrophic Cardiomyopathy: Prevalence, Natural History, and Clinical Implications. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.

Клинический случай эндоваскулярной ротационной атерэктомии при многососудистом кальцинированном поражении коронарного русла с вовлечением основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви

Шукуров Ф. Б., Мясников Р. П., Куликова О. В., Нефедова Д. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Стратегия реваскуляризации при тяжелых кальцинированных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современных чрескожных коронарных вмешательств, поскольку выраженная кальцификация наблюдается все чаще и существенно затрудняет проведение традиционного эндоваскулярного лечения. В настоящее время методом выбора при тяжелом кальцинозе коронарного русла является ротационная атерэктомия, которая позволяет модифицировать атероматозные массы с увеличением просвета сосуда для возможности выполнения баллонной ангиопластики и стентирования с удовлетворительным результатом. В настоящей статье представлен клинический случай пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска с отягощенным коронарным анамнезом и выраженной клиникой стенокардии напряжения на фоне приема максимально возможной многокомпонентной терапии. При обследовании было выявлено многососудистое кальцинированное поражение коронарного русла, однако в проведении коронарного шунтирования пациенту было отказано в связи с высокими периоперационными рисками. SYNTAX Score I (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score) — 25,5 баллов, SYNTAX Score II — 40,4% и 70,1% для чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования, соответственно, EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) — 4,95%. Попытки традиционного чрескожного вмешательства не увенчались успехом и пациенту была выполнена эндоваскулярная ротационная атерэктомия с последу-

ющим стентированием пораженных сегментов коронарных артерий, на фоне чего в динамике отмечалось улучшение переносимости физических нагрузок с уменьшением функционального класса стенокардии.

Ключевые слова: клинический случай, ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, ротационная атерэктомия, атеросклеротическая бляшка, кальциноз.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 11/12-2023

Рецензия получена 22/12-2023

Принята к публикации 27/12-2023



Для цитирования: Шукуров Ф. Б., Мясников Р. П., Куликова О. В., Нефедова Д. А., Фещенко Д. А., Васильев Д. К. Клинический случай эндоваскулярной ротационной атерэктомии при многососудистом кальцинированном поражении коронарного русла с вовлечением основного ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой ветви. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2024;23(2):3890. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3890. EDN DWGTF

Endovascular rotational atherectomy for multivessel coronary calcification involving the main trunk of left coronary artery and the left anterior descending artery

Shukurov F. B., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Nefedova D. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The revascularization strategy for severe calcification is one of the most pressing problems of modern percutaneous coronary interventions, since it is observed more and more often and significantly complicates traditional endovascular treatment. Currently, the method of choice for

severe coronary calcification is rotational atherectomy, which allows modification of atheromatous mass with an increase in the vessel lumen to allow satisfactory balloon angioplasty and stenting. This article presents a case of a patient at very high cardiovascular risk with

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: fshukurov@gnicpm.ru

[Шукуров Ф. Б.* — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, с.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-7307-1502, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Нефедова Д. А. — врач-ординатор, ORCID: 0009-0000-3777-143X, Фещенко Д. А. — врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, зав. операционным блоком, м.н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-3851-4544, Васильев Д. К. — к.м.н., врач рентгенэндоваскулярных диагностики и лечения, н.с. отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2602-5006].

a burdened coronary history and severe clinical symptoms of exertional angina while receiving the optimal multiagent therapy. The examination revealed a multivessel coronary calcification, but the patient was denied coronary artery bypass grafting due to high perioperative risks. SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score) score I – 25,5 points, SYNTAX score II – 40,4% and 70,1% for percutaneous coronary intervention and coronary bypass surgery, respectively, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) – 4,95%. Attempts at traditional percutaneous intervention were unsuccessful and the patient underwent endovascular rotational atherectomy followed by stenting of affected coronary segments, against the background of which there was an improvement in exercise tolerance with a decrease in angina class.

Keywords: case report, coronary artery disease, myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, rotational atherectomy, atherosclerotic plaque, calcification.

Relationships and Activities: none.

Shukurov F. B.* ORCID: 0000-0001-7307-1502, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Nefedova D. A. ORCID: 0009-0000-3777-143X, Feshchenko D. A. ORCID: 0000-0003-3851-4544, Vasiliev D. K. ORCID: 0000-0003-2602-5006.

*Corresponding author: fshukurov@gnicpm.ru

Received: 11/12-2023

Revision Received: 22/12-2023

Accepted: 27/12-2023

For citation: Shukurov F. B., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Nefedova D. A., Feshchenko D. A., Vasiliev D. K. Endovascular rotational atherectomy for multivessel coronary calcification involving the main trunk of left coronary artery and the left anterior descending artery. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3890. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3890. EDN DIWGTF

ЗБВ — задняя боковая ветвь, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ОКТ — оптическая когерентная томография, ОС — основной ствол, ЛКА — левая КА, ПКА — правая КА, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Ключевые моменты

- Кальцинированный характер атеросклеротического поражения коронарного русла является фактором высокого риска развития перипроцедуральных осложнений.
- Применение ротационной атерэктомии для модификации атеросклеротической бляшки и подготовки кальцинированного участка артерии к стентированию позволяет достичь оптимальной имплантации стента.
- Применение внутрисосудистых методов визуализации позволяет минимизировать риски перипроцедуральных осложнений и улучшить отдаленный прогноз проходимости стентированного сегмента.

Key messages

- Coronary calcification is a high-risk factor for periprocedural complications.
- Rotational atherectomy to modify the atherosclerotic plaque and prepare the calcified portion of the artery for stenting makes it possible to for optimal stent implantation.
- Intravascular imaging techniques makes it possible to minimize the risks of periprocedural complications and improve the long-term prognosis of stent patency.

Введение

Стратегия реваскуляризации при тяжелых кальцинированных поражениях является одной из наиболее актуальных проблем современных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), поскольку, согласно статистике, у каждого пятого пациента, перенесшего эндоваскулярное лечение, наблюдается умеренная или тяжелая кальцификация коронарного русла [1]. С одной стороны, это может быть обусловлено увеличением средней продолжительности жизни, а, с другой, — связано с совершенствованием технологии стентирования и расширением показаний к ЧКВ для более анатомически сложных поражений.

Следует отметить, что выраженная кальцификация существенно затрудняет проведение традиционного эндоваскулярного вмешательства. Отложение солей кальция в атеросклеротических бляшках

препятствует заведению и раскрытию коронарных баллонов и стентов, увеличивая риск интраоперационных осложнений, включая диссекцию и перфорацию коронарных артерий (КА). Кроме того, нередко можно наблюдать технические проблемы, такие как недостаточное и/или асимметричное раскрытие стента и его неправильное позиционирование, что ассоциировано с субоптимальным непосредственным результатом и высокой вероятностью отдаленных сердечно-сосудистых событий на фоне рестеноза и тромбоза, которые требуют повторного ЧКВ [2, 3].

Неудовлетворительные клинические исходы реваскуляризации при выраженном кальцинированном поражении на протяжении последнего десятилетия обусловили значительный рост интереса к ротационной атерэктомии, которая в настоящее время является методом выбора при тяжелой каль-

цификации коронарного русла. Ротабляция, в отличие от стандартного вмешательства, позволяет безопасно модифицировать и частично раздробить атероматозные массы путем продвижения вращающегося бура и создать равномерный увеличенный просвет сосуда для возможности выполнения баллонной ангиопластики и стентирования с удовлетворительным ангиографическим результатом [4, 5]. Данная процедура способствует минимизации баротравмы сосуда при баллонировании, таким образом, предупреждая диссекцию и гиперплазию неоинтимы как фактора риска рестеноза, а также облегчает диффузию препаратов при использовании стентов с лекарственным покрытием за счет разрушения кальциевого барьера [6]. Однако данная методика сопряжена и с повышенным риском перипроцедуральных осложнений: диссекция артерии (до 6-7%), из них окклюзирующие диссекции (до 1,8%), замедление кровотока по артерии (феномен slow-flow) (до 7%), перфорация артерии (до 1%), что корректируется посредством имплантации стентов в случае возникновения травматических осложнений и назначением спазмолитических препаратов и ингибиторов ПВ/ППА гликопротеиновых рецепторов в случае тромботических осложнений [7]. Методика может быть безопасно выполнена как трансрадиальным, так и трансфеморальным доступом [8] и сочетает в себе преимущества открытой эндартерэктомии и малоинвазивной эндоваскулярной хирургии, сокращая длительность вмешательства при выраженной кальцификации и, следовательно, уменьшая лучевую нагрузку и объем введенного контрастного вещества. Все это нашло отражение в зарубежных рекомендациях по реваскуляризации миокарда, где применение ротационной атерэктомии с целью модификации кальцинированной атеросклеротической бляшки и улучшения результатов эндоваскулярного лечения имеет ПА класс рекомендаций и уровень доказательности В [9]. В отечественных национальных рекомендациях по лечению стабильной ишемической болезни сердца технические особенности эндоваскулярного лечения не описаны.

Ниже представлен клинический пример успешного эндоваскулярного лечения пациента с многососудистым поражением с вовлечением основного ствола (ОС) левой КА (ЛКА) и передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) с предварительным разрушением кальцинированных атеросклеротических бляшек методом ротационной атерэктомии.

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациент К. 73 лет находился на стационарном лечении в сентябре 2022г с жалобами на давящие боли за грудиной и одышку при незначительной физической нагрузке, проходящие в покое с по-

ложительным эффектом от использования Нитро-спрея.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдал гипертонической болезнью. С осени 2019г отметил появление одышки с постепенным снижением толерантности к физической нагрузке, а в марте 2022г без предшествующего коронарного анамнеза перенес инфаркт миокарда нижней и боковой стенок левого желудочка (ЛЖ) с развитием интенсивного ангинозного приступа, однако госпитализирован не был. В последующем отмечал прогрессивное нарастание одышки, в связи с чем в апреле 2022г поступил в стационар по месту жительства. При селективной коронароангиографии было выявлено многососудистое поражение коронарного русла: выраженный кальциноз КА, стенозы в устье и среднем сегменте ОС ЛКА до 80%; стенозы ПМЖВ: в проксимальном сегменте 30% и в среднем сегменте 90%, ниже — аневризматическое расширение артерии до 6 мм; стенозы диагональной ветви: в проксимальном сегменте 50% и в среднем сегменте 70%; правая КА (ПКА) была диффузно изменена с эктазией на всем протяжении до 5-6 мм; задняя боковая ветвь (ЗБВ) ПКА окклюзирована от устья. При расчете SYNTAX Score I¹ (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery score) (шкала оценки тяжести поражения коронарного русла и риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ) составил 25,5 баллов, SYNTAX Score II² (шкала оценки вероятности 4-летней смертности после ЧКВ и коронарного шунтирования (КШ) с учетом клинических показателей) (в случае обсуждаемого пациента: пожилой возраст, мужской пол, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 66 мл/мин, фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 40%, наличие хронической обструктивной болезни легких и периферического атеросклероза) — 40,4% и 70,1% для ЧКВ и КШ, соответственно, EuroSCORE II³ (European system for cardiac operative risk evaluation) (шкала оценки риска внутрибольничной смерти после КШ) — 4,95%. Пациент был консультирован сердечно-сосудистым хирургом, однако в проведении операции КШ отказано по тяжести состояния, рекомендованы коррекция терапии с улучшением функционального статуса и проведение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. В июне 2022г обратился в ФГБУ "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, была проведена повторная коронароангиография — выявлены 80% кальцинированный стеноз в ОС ЛКА и 90% протяженный кальцинированный стеноз в проксимальном и среднем сегмен-

¹ <https://www.syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/frameset.htm>.

² <https://www.syntaxscore.org/calculator/syntaxscore/framesetss2.htm>.

³ <https://www.euroscore.org/index.php?id=17>.

тах ПМЖВ. Была выполнена попытка проведения эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, однако многочисленные попытки заведения баллонных катетеров низкого профиля с использованием различных техник оказались безуспешны из-за выраженного отложения кальция в зоне стеноза. От дальнейшей имплантации стента было принято решение отказаться в связи с высоким риском интраоперационных осложнений и рекомендовано выполнение эндоваскулярной ротационной атерэктомии в плановом порядке, по поводу чего пациент был повторно госпитализирован в сентябре 2022г.

Результаты физикального осмотра

Общее состояние: средней тяжести, стабильное. Сознание: ясное. Состояние психики: не изменено. Положение: активное. Телосложение: нормостеническое. Рост: 180 см. Вес: 97 кг. Индекс массы тела: 29,9 кг/м². Температура тела: 36,6° С. Кожные покровы: нормальной окраски, сухие, теплые, чистые. Видимые слизистые: нормальной окраски и влажности, чистые. Периферические отеки: незначительные отеки обеих голеней до уровня средней трети. Лимфоузлы: не увеличены. Мышечная система: развита удовлетворительно. Костная система: не изменена. Суставы: не изменены. Система дыхания: дыхание через нос свободное. Пальпация грудной клетки: безболезненная. Аускультация легких: дыхание жесткое, диффузно ослабленное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений: 16. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом — 97%. Система кровообращения: осмотр сосудов шеи: сосуды шеи не изменены. Осмотр области сердца: не изменена. Видимые пульсации: нет. Пальпация области сердца: верхушечный толчок пальпируется в V межреберье по среднеключичной линии. Аускультация сердца: Тоны сердца: Приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений: 62 уд./мин. I тон: приглушен. II тон: приглушен. Дополнительные тоны: нет. Шумы сердца: выслушивается мягкий систолический шум в проекции верхушки сердца. Шум трения перикарда: нет. Артериальное давление справа: 110/70 мм рт.ст., артериальное давление слева: 115/70 мм рт.ст.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III функционального класса (ФК). Постинфарктный кардиосклероз (Q-образующий заднебазальный и нижнеперегородочный инфаркт миокарда от 18.03.2022г). Многососудистое поражение коронарного русла (стеноз в устье и среднем отделе ствола левой КА до 80%; стенозы ПМЖВ: в проксимальном сегменте 30%, в среднем сегменте 90%; стенозы диагональной ветви: в проксимальном сегменте 50%, в среднем сегменте 70%; окклюзия ЗБВ ПКА от устья). Баллонная ангиопластика ПМЖВ от 30.06.2022г.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертония. Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных, брахиоцефальных и подвздошно-бедренных артерий. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV.

Осложнения основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ 2а стадии (II ФК по NYHA — New-York Heart Association).

Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга смешанного генеза.

Диагностическая оценка

На электрокардиограмме при поступлении были зарегистрированы синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 58 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, признаки очагово-рубцовых изменений миокарда нижней стенки ЛЖ и неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, не позволяющие исключить недостаточность кровоснабжения миокарда ЛЖ. По данным эхокардиографии были выявлены значительная дилатация ЛЖ, умеренное расширение обоих предсердий, умеренная эксцентричная гипертрофия миокарда ЛЖ, выраженное нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ: диффузный гипокинез, наиболее выраженный (до акинеза) в области нижней и боковой стенок, значительное снижение глобальной систолической функции ЛЖ (ФВ по методу Simpson — 37%), митральная регургитация 2-3 ст. и трикуспидальная регургитация 2 ст.

Клинический диагноз

Основное заболевание: ишемическая болезнь сердца: Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (Q-образующий заднебазальный и нижнеперегородочный инфаркт миокарда от 18.03.2022г). Многососудистое поражение коронарного русла (стеноз в устье и среднем отделе ствола ЛКА до 80%; стенозы ПМЖВ: в проксимальном сегменте 30%, в среднем сегменте 90%; стенозы диагональной ветви: в проксимальном сегменте 50%, в среднем сегменте 70%; окклюзия ЗБВ ПКА от устья). Баллонная ангиопластика ПМЖВ от 30.06.2022г.

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая артериальная гипертония. Дислипидемия. Атеросклероз аорты, коронарных, брахиоцефальных и подвздошно-бедренных артерий. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV.

Осложнения основного заболевания: Хроническая сердечная недостаточность со сниженной ФВ 2а стадии (II ФК по NYHA).

Сопутствующие заболевания: Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга смешанного генеза.

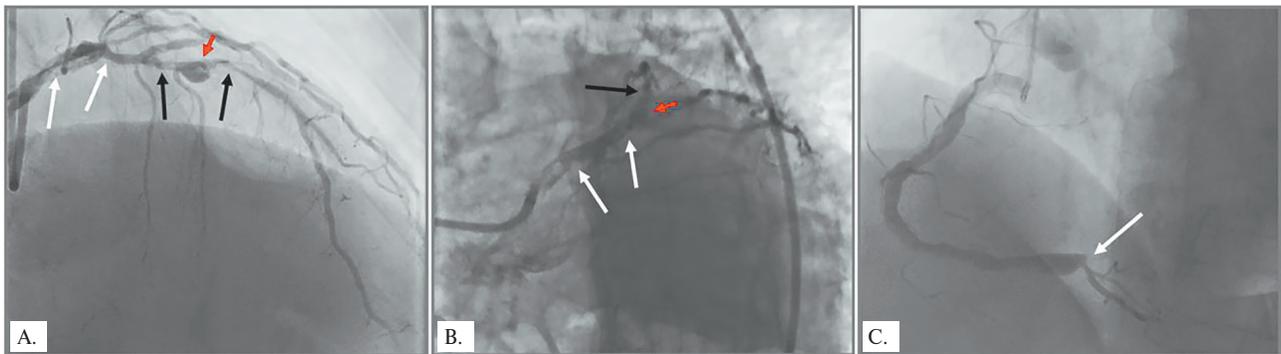


Рис. 1 Селективная коронарная ангиография: А. и В. 80% кальцинированный стеноз в терминальном отделе ОС ЛКА и проксимальном сегменте ПМЖВ (белые стрелки), 90% кальцинированный стеноз в среднем сегменте ПМЖВ (черные стрелки) и аневризма в среднем сегменте ПМЖВ диаметром до 6 мм (красная стрелка); С. ПКА диффузно изменена, расширена на всем протяжении до 5-6 мм; ЗБВ окклюзирована от устья (белая стрелка).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

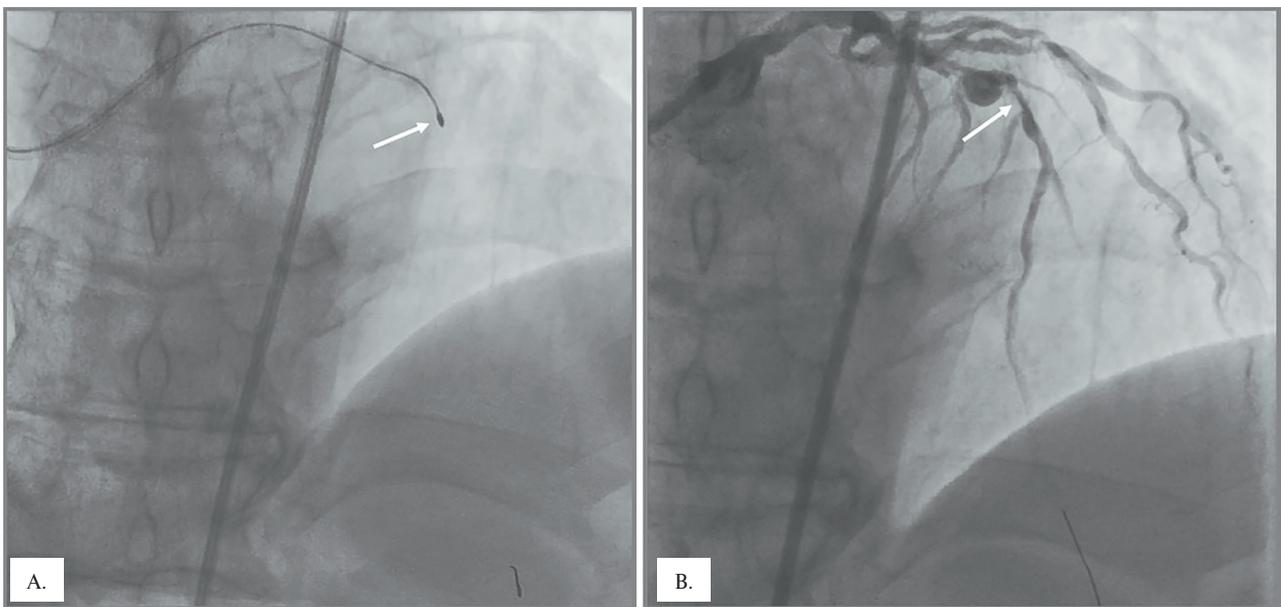


Рис. 2 Эндоваскулярная ротационная атерэктомия: А. Ротабляционный бур в области стенозированного среднего сегмента ПМЖВ (белая стрелка); В. Ангиографический результат ротационной атерэктомии в области среднего сегмента ПМЖВ (белая стрелка).

Медицинские вмешательства

Пациенту была выполнена эндоваскулярная ротационная атерэктомия с последующим стентированием пораженных сегментов КА. Вмешательство проводилось под сопровождением оптической когерентной томографии (ОКТ). Первоначально под местной анестезией была пунктирована правая общая бедренная артерия и установлен интродьюсер 7F. Далее катетер-гид EBU 4,0 был установлен в устье ЛКА. На коронарограмме выявлены 80% кальцинированный стеноз в терминальном отделе ОС ЛКА с переходом на проксимальный сегмент ПМЖВ и 90% кальцинированный стеноз в среднем сегменте ПМЖВ (рисунок 1). С помощью микрокатетера в верхушечный сегмент ПМЖВ был заведен проводник. Проведение датчика ОКТ через стенозированный сегмент не увенчалось успехом,

в связи с чем далее выполнен "дебалкинг" кальцинированных атеросклеротических бляшек в ОС ЛКА и ПМЖВ с помощью системы ротационной атерэктомии Rotablator (диаметр бура 1,5 мм (рисунок 2), после чего проведена ОКТ-оценка референсных диаметров и длины поражения, определены предполагаемые зоны приземления стентов (рисунок 3) Референсная площадь в дистальной части зоны приземления стентов составила 5,5 мм², диаметр артерии 3 мм. Длина пораженного сегмента от среднего сегмента ПМЖВ с переходом на ствол ЛКА = 74 мм. Далее проведена преддилатация стенозированных участков ПМЖВ некомплаенсным баллонным катетером 2,5×21 мм с последующими позиционированием и имплантацией в область остаточных стенозов в средний сегмент ПМЖВ, проксимальный сегмент ПМЖВ и ОС

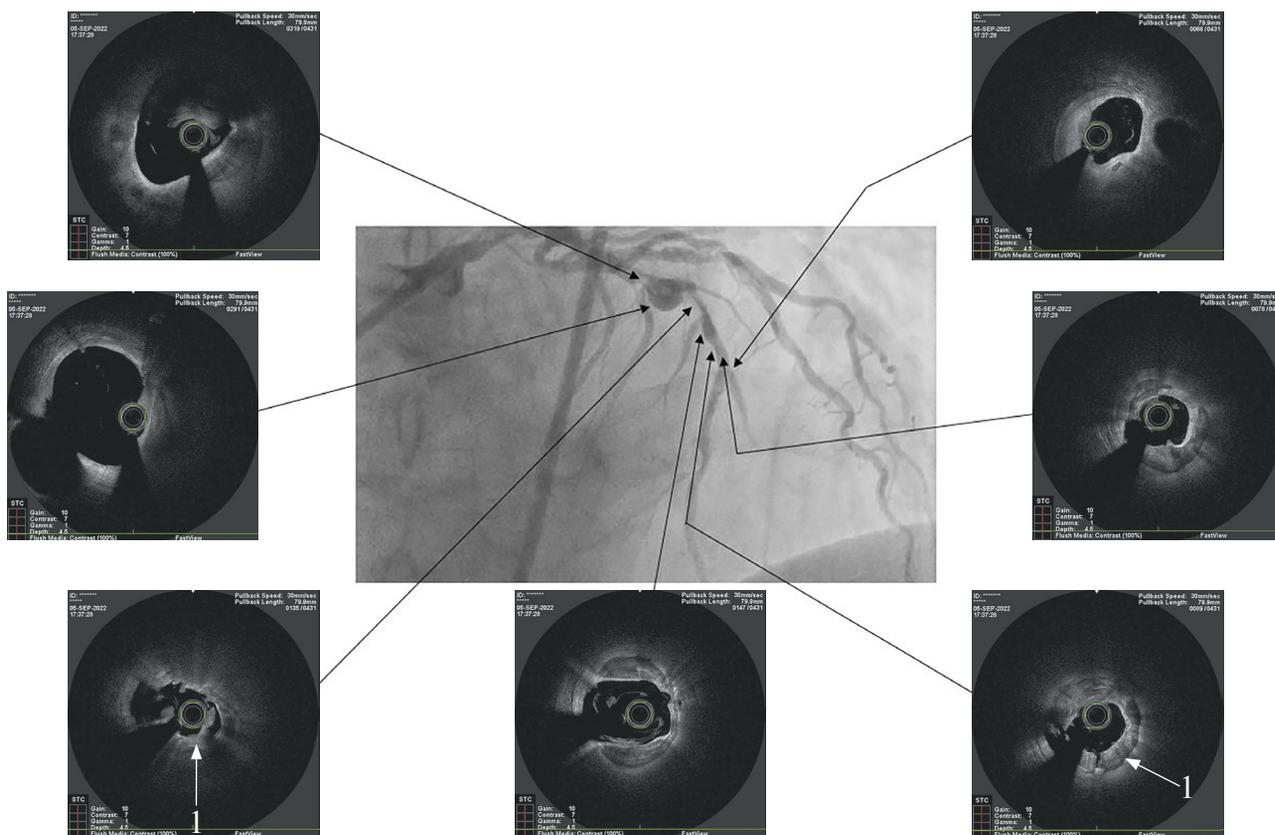


Рис. 3 Оптическая когерентная томография после ротационной атерэктомии. Белыми стрелками указан разрушенный концентрический кальциноз (1).

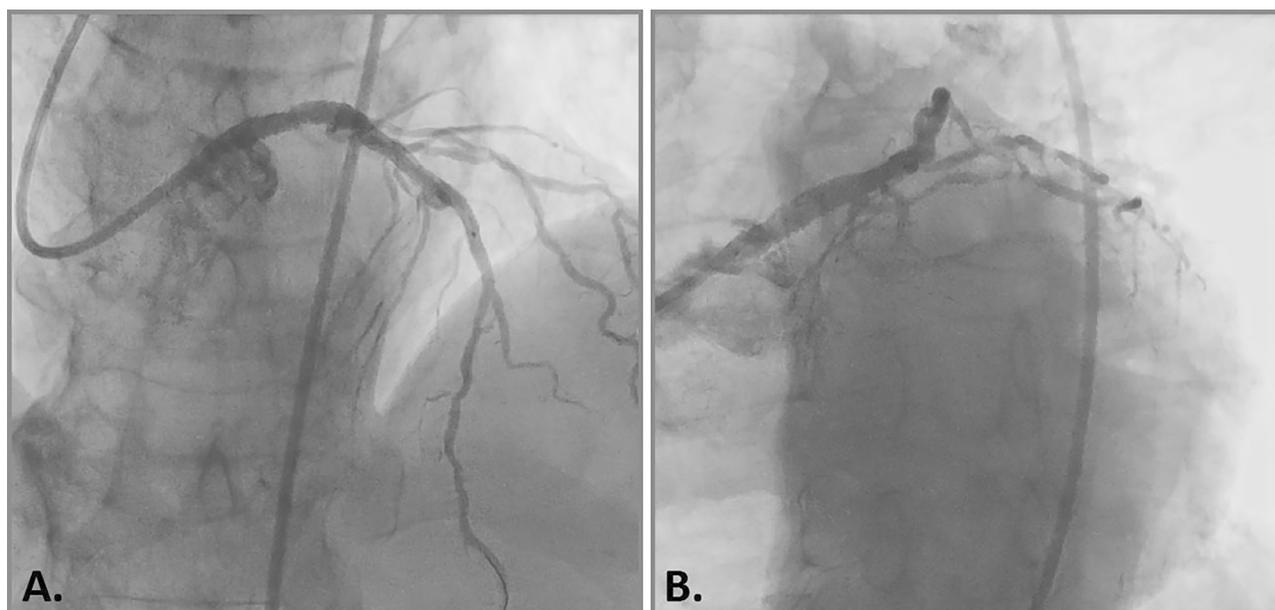


Рис. 4 Ангиографический результат баллонной ангиопластики (А) и стентирования (В).

ЛКА стентов с лекарственным покрытием эверолимус 3×38 мм и 4×38 мм, соответственно. Затем были выполнены постдилатация стентированных сегментов некомплаенсными баллонными катетерами 3,5×20 мм, 4,5×15 мм и проксимальная оптимизация в ОС ЛКА баллонным катетером 5×15 мм

с достижением хорошего ангиографического результата: кровотока в артериях ТІМІ-3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction). На контрольной съемке и при ОКТ-контроле стенты были полностью расправлены, признаков диссекции не выявлено, остаточных стенозов обнаружено не было. Площадь

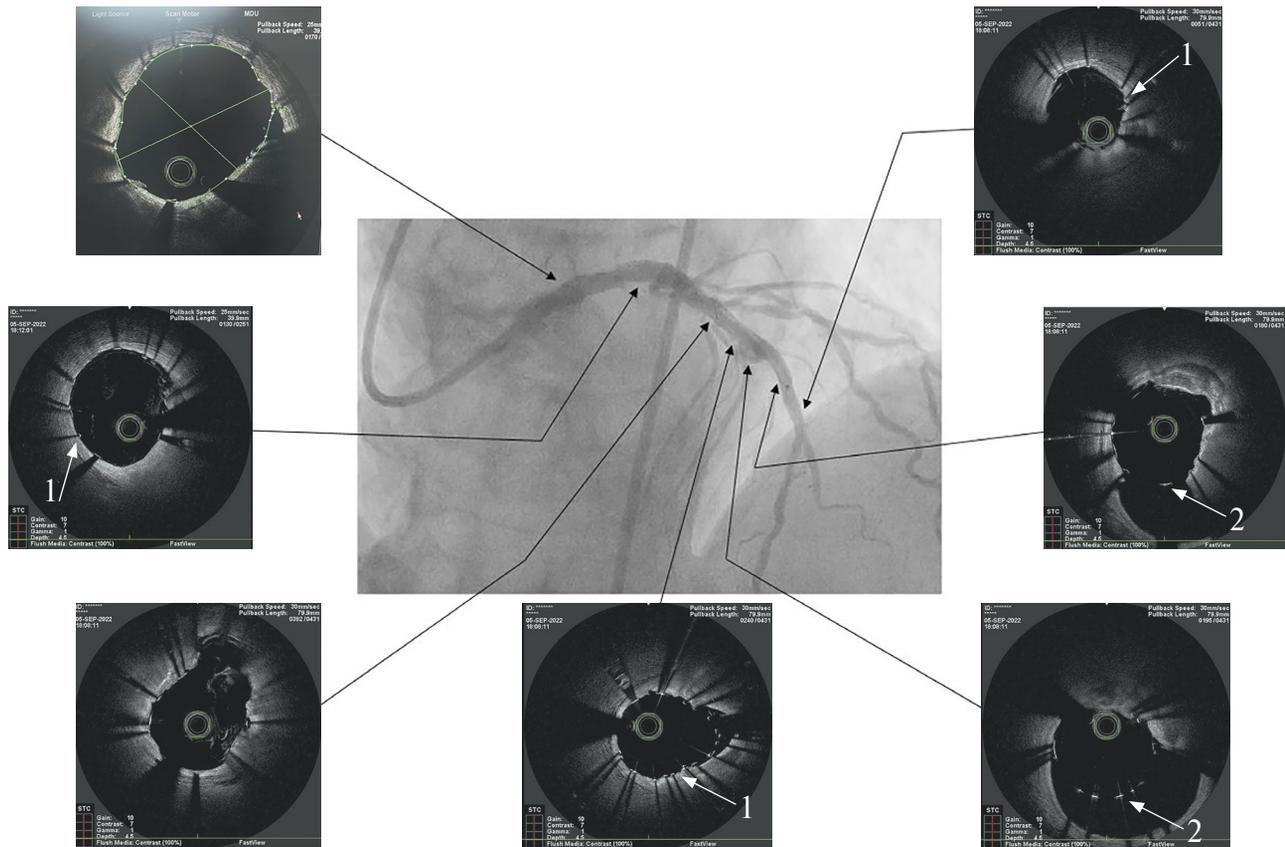


Рис. 5 ОКТ после баллонной ангиопластики и стентирования. Белыми стрелками указаны полное прилегание ячеек стента к стенке сосуда (акустические тени страт стента) (1) и ячейки стента в зоне аневризматического расширения сосуда (2).

стента по дистальному краю составила $7,5 \text{ мм}^2$, минимальная площадь стентированного сегмента составила $5,8 \text{ мм}^2$, что полностью удовлетворяет критериям оптимального раскрытия стента (105% от референсной площади). Минимальная площадь раскрытия стента в стволе ЛКА составила $12,8 \text{ мм}^2$. Несмотря на то, что в зонах наиболее выраженного циркулярного кальцинирования артерии раскрытие стента имело нестандартную округлую форму, площадь раскрытия и аппозиция стентов были расценены как оптимальные и вмешательство было завершено (рисунки 4, 5).

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений, отмечалась положительная динамика в состоянии, на фоне медикаментозной терапии в послеоперационном периоде и после выписки из стационара: клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, валсартан + сакубитрил 25 мг×2 раза/сут., бисопролол 5 мг + 2,5 мг, спиронолактон 50 мг, аторвастатин 80 мг, омепразол 20 мг, боли в груди не беспокоили, в т.ч. на фоне расширения режима двигательной активности, явления сердечной недостаточности не нарастали, и пациент был выписан из стационара на 3 сут. после операции.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением, и при плановом конт-

рольном осмотре через 3 мес. и 12 мес. после вмешательства отмечал улучшение общего самочувствия с увеличением объема физической активности без клиники стенокардии.

Обсуждение

Первоначально, >30 лет назад, ротационная атерэктомия была разработана как метод полного удаления атеросклеротических бляшек и рассматривалась как самостоятельное вмешательство или предварительный этап перед баллонной ангиопластикой. Однако при таком подходе наблюдалась высокая частота рестеноза в отдаленном периоде [10, 11], а прочие недостатки процедуры, такие как риск дистальной эмболизации при отсутствии активной аспирации и защиты периферическим фильтром, использование интродьюсеров большего размера и увеличение продолжительности вмешательства, способствовали тому, что ротабляция утратила практическую значимость, особенно после появления методики стентирования, которая позволила существенно улучшить непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения.

Попытки рутинного выполнения ротабляции с последующими ангиопластикой и стентированием как в эпоху голометаллических стентов [10], так и в эру стентов с лекарственным покрытием [12]

не оказали весомого влияния на выраженность рестеноза и частоту поздних ишемических событий, в связи с чем методика также не нашла широкого практического применения.

Однако спустя многие годы клинического опыта и большое количество исследований, благодаря совершенствованию оборудования и техники интервенционных вмешательств, ротационная атерэктомия заняла нишу, где традиционные баллонирование и имплантация стентов оказываются недостаточными, — при тяжелой кальцификации коронарного русла.

В период с 2021 по 2023гг в нашем учреждении выполнено 18 вмешательств с применением системы ротационной атерэктомии, которые были проведены пациентам после безуспешной попытки традиционной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда с применением баллонной ангиопластики. Частота успеха вмешательства составила 100%, в двух случаях отмечалось развитие гемодинамически-незначимых диссекций, что было скорректировано имплантацией стентов.

По результатам многоцентрового проспективного рандомизированного исследования ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) проведение ротации перед ангиопластикой и стентированием кальцинированного поражения приводило к большему немедленному ангиографическому успеху (92,5% в группе ротации vs 83,3% в группе без ротации), что заключалось в более выраженном увеличении просвета артерии и меньшем остаточном стенозе [12]. При последующем клиническом наблюдении почти у трети пациентов, включенных в исследование, в течение 2-летнего периода отмечалось развитие серьезных сердечно-сосудистых событий, однако без статистически значимых различий между группами ротации и изолированных ангиопластики и стентирования [13].

Схожие результаты были получены в проспективном рандомизированном исследовании PREPARE-CALC (Comparison of Strategies to Prepare Severely Calcified Coronary Lesions) в котором пациенты с выраженной кальцификацией КА были разделены на группы ротационной атерэктомии и применения модифицированных баллонов перед имплантацией стента. Критериев успешности процедуры достигли 98% пациентов из первой группы и 81% пациентов из второй группы, соответственно. Через 9 мес. наблюдения различия в потере диаметра стентированного сосуда между группами были статистически незначимы. Кроме того, при оценке процедурных осложнений суммарная частота дис-

секций в группе ротации составила 7%, а в группе баллонирования — 9% [14].

Особого внимания требует ротационная атерэктомия в области сильно кальцинированного "незащищенного" ОС ЛКА, поскольку данный сосуд обеспечивает кровоснабжение 75% массы миокарда ЛЖ при "правом" или "сбалансированном" типе кровоснабжения и 100% — в случае "левого" типа кровоснабжения [15]. Данное вмешательство доказано эффективно [16], однако в случае осложнения в виде замедления кровотока может приводить к гемодинамическому коллапсу.

Сообщалось, что методика ротации при бифуркационном кальцинированном поражении коронарного русла также приводит к более благоприятным немедленным и долгосрочным результатам по сравнению с изолированными пластикой и стентированием, предупреждая смещение, как правило, крупных бифуркационных бляшек и острую окклюзию боковых ветвей [17].

Заключение

В настоящий момент использование ротации в Российской Федерации ограничено и составляет <1% от общего числа эндоваскулярных вмешательств. Внедрение данной процедуры в более широкую клиническую практику, чему способствует в т.ч. использование таких методов визуализации как внутрисосудистое ультразвуковое исследование и/или ОКТ, позволит значительно улучшить непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения данной категории пациентов.

Прогноз для пациента

Согласно результатам рандомизированных исследований, приведенных в данной статье, лечение пациентов с кальцинированными поражениями коронарного русла с применением систем ротационной атерэктомии обеспечивает более благоприятный прогноз для пациента в вопросе отдаленной проходимости артерии и отсутствии необходимости в последующем стентировании, по сравнению с традиционной стратегией эндоваскулярного лечения [5, 7, 9-11].

Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, на использование медицинских данных в научных целях (дата подписания 20.08.2023г).

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Lee MS, Yang T, Lasala J, et al. Impact of coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents: Two-year clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents in patients from the ARRIVE program. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88:891-7. doi:10.1002/ccd.26395.
2. Copeland-Halperin RS, Baber U, Aquino M, et al. Prevalence, correlates, and impact of coronary calcification on adverse events following PCI with newer-generation DES: Findings from a large multiethnic registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(5):859-66. doi:10.1002/ccd.27204.
3. Shiode N, Kozuma K, Aoki J, et al. The impact of coronary calcification on angiographic and 3-year clinical outcomes of everolimus-eluting stents: results of a XIENCE V/PROMUS post-marketing surveillance study. *Cardiovasc Interv Ther.* 2018;33:313-20. doi:10.1007/s12928-017-0484-7.
4. Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current status of rotational atherectomy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:345-53. doi:10.1016/j.jcin.2013.12.196.
5. Sharma SK, Tomey MI, Teirstein PS, et al. North American expert review of rotational atherectomy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(5):e007448. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007448.
6. Katsanos K, Spiliopoulos S, Reppas L, et al. Debulking Atherectomy in the Peripheral Arteries: Is There a Role and What is the Evidence? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(7):964-77. doi:10.1007/s00270-017-1649-6.
7. Khalid N, Javed H, Shlofmitz E, et al. Adverse Events and Modes of Failure Related to Rotational Atherectomy System: The Utility of the MAUDE Database. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021;27:57-62. doi:10.1016/j.carrev.2020.08.038.
8. Watt J, Oldroyd KG. Radial versus femoral approach for high-speed rotational atherectomy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;74:550-4. doi:10.1002/ccd.22066.
9. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145:e18-e114. doi:10.1161/CIR.0000000000001038.
10. Dill T, Dietz U, Hamm CW, et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J.* 2000;21:1759-66. doi:10.1053/euhj.2000.2242.
11. Mauri L, Reisman M, Buchbinder M, et al. Comparison of rotational atherectomy with conventional balloon angioplasty in the prevention of restenosis of small coronary arteries: results of the Dilatation vs Ablation revascularization trial targeting restenosis (DART). *Am Heart J.* 2003;145(5):847-54. doi:10.1016/S0002-8703(03)00080-2.
12. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Büttner H, et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:10-9. doi:10.1016/j.jcin.2012.07.017.
13. De Waha S, Allali A, Büttner HJ, et al. Rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: two-year clinical outcome of the randomized ROTAXUS trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:691-700. doi:10.1002/ccd.26290.
14. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA, et al. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(10):e007415. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007415.
15. Barbarash OL, Polikutina OM, Tavlueva EV, et al. The defeat of the main left coronary artery: view of cardiologist. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2015;(2):5-15. (In Russ.) Барбараш О.Л., Поликутина О.М., Тавлуева Е.В. и др. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога. *Креативная Кардиология.* 2015;(2):5-15. doi:10.15275/kreatkard.2015.02.01.
16. Garcia-Lara J, Pinar E, Valdesuso R, et al. Percutaneous coronary intervention with rotational atherectomy for severely calcified unprotected left main: immediate and two-years follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;80:215-20. doi:10.1002/ccd.23419.
17. Rathore S, Matsuo H, Terashima M, et al. Rotational atherectomy for fibro-calcific coronary artery disease in drug-eluting stent era: procedural outcomes and angiographic follow-up results. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:919-27. doi:10.1002/ccd.22437.

Трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с некомпактным миокардом левого желудочка и дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай

Схиртладзе М. Р., Лосик Е. А., Буеверова Е. Л., Черенда А. С.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

Введение. Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — редкая гетерогенная патология, характеризующаяся двуслойным строением с преобладанием некомпактного слоя в виде множественных трабекул и карманов между ними, сообщающихся с полостью левого желудочка. Одним из редких фенотипов НМЛЖ является сочетание с врожденными пороками сердца, в т.ч. дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП).

Краткое описание. В статье приводится клинический случай, описывающий трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с НМЛЖ и ДМПП, осложнившимися нарушениями ритма на фоне хронической сердечной недостаточности. Диагноз НМЛЖ подтвержден критерием Petersen с помощью магнитно-резонансной томографии.

Обсуждение. Нарушения ритма сердца у пациентов с НМЛЖ и врожденными пороками сердца в результате как анатомической, так и гемодинамической причин электрической нестабильности сердца, представляют угрозу тромбоэмболии и внезапной сердечной смерти, а также вносят вклад в прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Случай представляет интерес редким сочетанием НМЛЖ и ДМПП, осложнившимися частыми пароксизмами фибрилляции предсердий и желудочковыми экстрасистолами в виде парасистолии, а также трудностями подбора антиаритмической терапии. Криобаллонная абляция устьев легочных вен позволила устранить источник фибрилляции предсердий. Желудочковая эктопическая активность купирована с помощью противосудорожного препарата карбамазепина.

Ключевые слова: некомпактный миокард левого желудочка, дефект межпредсердной перегородки, аритмия, карбамазепин, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей отделением функциональной диагностики УКБ № 2 Глухой Н. А. и заведующему отделением лучевой диагностики Фельдшеру М. В. за помощь в описании графических материалов инструментальной диагностики.

Поступила 05/12-2023

Рецензия получена 11/12-2023

Принята к публикации 18/12-2023



Для цитирования: Схиртладзе М. Р., Лосик Е. А., Буеверова Е. Л., Черенда А. С. Трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с некомпактным миокардом левого желудочка и дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3884. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3884. EDN THBSXZ

Difficulties in selecting antiarrhythmic therapy in a patient with left ventricular noncompaction and atrial septal defect: a case report

Shkirtladze M. R., Losik E. A., Bueverova E. L., Cherenda A. S.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Introduction. Left ventricular noncompaction (LVNC) is a rare heterogeneous pathology characterized by a two-layered structure with a predominance of non-compact layer in the form of multiple trabeculations and pockets between them, communicating with the left ventricular cavity. One of the rare LVNC phenotypes is a combination with congenital heart defects, including atrial septal defect (ASD).

Brief description. The article presents a case report describing the difficulties of selecting antiarrhythmic therapy in a patient with LVNC and ASD, complicated by arrhythmias due to heart failure. The diagnosis of LVNC was confirmed by the Petersen criterion using magnetic resonance imaging.

Discussion. Cardiac arrhythmias in patients with LVNC and congenital heart defects, as a result of both anatomical and hemodynamic causes

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ele-bueverova@yandex.ru

[Схиртладзе М. Р. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, ORCID: 0000-0002-6946-7771, Лосик Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, ORCID: 0000-0002-3528-7983, Буеверова Е. Л.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0700-9775, Черенда А. С. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, ORCID: 0000-0001-9227-8664].

of electrical heart instability, constitute a danger of thromboembolism and sudden cardiac death, and also contribute to heart failure progression. The case is of interest due to the rare combination of LVNC and ASD, complicated by frequent episodes atrial fibrillation and premature ventricular contractions in the form of parasystoles, as well as difficulties in selecting antiarrhythmic therapy. Pulmonary vein cryoballoon ablation eliminated the source of atrial fibrillation. Ventricular ectopic activity was stopped using the anticonvulsant drug carbamazepine.

Keywords: left ventricular noncompaction, atrial septal defect, arrhythmia, carbamazepine, case report.

Acknowledgments. The authors are grateful to the head of the Department of Functional Diagnostics of the Clinical Hospital № 2 Glukhova N.A. and the head of the Department of Diagnostic Radiology Feldsherov M.V. for assistance in describing the paraclinical investigations.

Relationships and Activities: none.

Skhirtladze M.R. ORCID: 0000-0002-6946-7771, Losik E.A. ORCID: 0000-0002-3528-7983, Bueverova E.L.* ORCID: 0000-0002-0700-9775, Cherenda A.S. ORCID: 0000-0001-9227-8664.

*Corresponding author: ele-bueverova@yandex.ru

Received: 05/12-2023

Revision Received: 11/12-2023

Accepted: 18/12-2023

For citation: Skhirtladze M.R., Losik E.A., Bueverova E.L., Cherenda A.S. Difficulties in selecting antiarrhythmic therapy in a patient with left ventricular noncompaction and atrial septal defect: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3884. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3884. EDN THBSXZ

ВПС — врожденные пороки сердца, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, УЛВ — устья легочных вен, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Ключевые моменты

- Одним из редких фенотипов некомпактного миокарда левого желудочка является сочетание с дефектом межпредсердной перегородки.
- Нарушения ритма сердца у таких пациентов представляют угрозу тромбоэмболии и внезапной сердечной смерти, а также вносят вклад в прогрессирование хронической сердечной недостаточности.
- При неэффективности антиаритмической терапии показана криобаллонная абляция устьев легочных вен для устранения источника фибрилляции предсердий, при сохранении желудочковой эктопической активности возможно применение противосудорожного препарата карбамазепина.

Key messages

- One of the rare phenotypes of left ventricular non-compaction is a combination with an atrial septal defect.
- Cardiac arrhythmias in such patients pose a risk of thromboembolism and sudden cardiac death, and also contribute to heart failure progression.
- If antiarrhythmic therapy is ineffective, pulmonary vein cryoballoon ablation is indicated to eliminate the source of atrial fibrillation. If ventricular ectopic activity persists, the anticonvulsant drug carbamazepine can be used.

Введение

Некомпактный миокард (НМЛЖ) левого желудочка (ЛЖ) характеризуется двуслойным строением с преобладающим некомпактным слоем в виде множественных трабекул и карманов между ними, сообщающихся с полостью ЛЖ. Неоднородность клинической картины определяется вариабельностью генетических и фенотипических проявлений [1]. Диагноз НМЛЖ устанавливается при наличии эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев Jenni: двуслойная структура с соотношением толщины некомпактного слоя к компактному >2 в конце систолы, повышенная трабекулярность и межтрабекулярный кровоток, отсутствие других аномалий сердца [2]. "Золотым стандартом" диагностики НМЛЖ служит магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с определением критерия Petersen (соотноше-

ние некомпактного слоя к компактному $>2,3$ в диастолу) [3].

Одним из редких фенотипов НМЛЖ является сочетание с врожденными пороками сердца (ВПС) [4]. По данным метаанализа Kauparour E, et al. (2019), ВПС, в т.ч. дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), выявляются у 7% пациентов с НМЛЖ [5]. Представленный случай демонстрирует трудности подбора антиаритмической терапии у пациентки с НМЛЖ и ДМПП, осложнившимися нарушениями ритма на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Клинический случай

Информация о пациенте

Пациентка П., 51 год, впервые обратилась в Клинику 10.02.2023 с жалобами на приступ учащенного

Таблица 1

Временная шкала		Временная шкала		Временная шкала				
Подростковый возраст	39 лет	43 года	48 лет	51 год Начало 02.2023	10.02.2023	13-15.02.2023	07.03.2023	07.2023
			Уменьшение частоты пароксизмов аритмии	Уменьшение частоты пароксизмов аритмии, одышки	Восстановлен синусовый ритм	Уменьшение частоты аритмии, одышки	07.03.2023	Переоход в работе сердца не беспокоят, одышки нет
					Пропафенон 450 мг/сут. <i>per os</i> Ривароксабан 20 мг/сут. Спиронолактон 25 мг/сут.			
			Соталол 160 мг/сут.		Вновь пароксизм ФП			Карбамазепин 200 мг/сут.
			Восстановлен синусовый ритм	Восстановлен синусовый ритм	Восстановлен синусовый ритм			Криобаллонная абляция УЛВ
Кулировалась самостоятельно	Левотироксин натрия 100 мкг/сут.	Амиодарон (доза неизвестна)	Восстановлен синусовый ритм	Амиодарон 600 мг/сут. в/в, далее 200 мг/сут. <i>per os</i>	Амиодарон 600 мг/сут. в/в, далее 200 мг/сут. <i>per os</i>			Карбамазепин 400 мг/сут. Бисопролол 2,5 мг/сут. Ривароксабан 20 мг/сут. Дапаглитфлозин 10 мг/сут.
Не обследовалась	ХМ-ЭКГ: синусовая аритмия, НЖЭ Эндокринолог: первичный гипотиреоз	Не обследовалась	ЭКГ: тахисистолическая форма ФП ЭхоКГ: увеличение ЛП, ФВ ЛЖ 69%	ЭКГ: ритм синусовый, частые НЖЭ, ЖЭ ЭхоКГ: дилатация предсердий, в области верхушки повышенная трабекулярность, ФВ ЛЖ 46%	Тропонин-тест отрицательный, ТТГ, Т3, Т4 — норма ЭКГ: пароксизм ФП, тахисистолическая форма, частые ЖЭ ЭхоКГ: дилатация ЛП, ДМПП (сброс слева-направо), в области верхушки повышенная трабекулярность, ФВ ЛЖ 50%	ХМ-ЭКГ: ритм синусовый, эпизоды ФП-ТП, НЖТ с ЧСС до 163 уд./мин. НЖЭ >3470, частые ЖЭ по типу парасистолии 15904/сут., неустойчивые пароксизмы ЖТ	ХМ-ЭКГ: ритм синусовый, ЖЭ до 20997	ХМ-ЭКГ: ЖЭ до 30/сут., полный репресс пробежек ЖТ, пароксизмов ФП нет ЭхоКГ: уменьшение ЛП, ФВ ЛЖ 58%

Таблица 1. Продолжение

Подростковый возраст	39 лет	43 года	48 лет	51 год Начало 02.2023	10.02.2023	13-15.02.2023	07.03.2023	07.2023
Редкие эпизоды учащенного сердцебиения, перебои в работе сердца	Учащение эпизодов неритмичного сердцебиения	Учащение приступ учащенного неритмичного сердцебиения	Приступ учащенного неритмичного сердцебиения	Учащение перебоев в работе сердца, появление одышки	Приступ учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождающийся тяжестью в левой половине грудной клетки, одышкой при нагрузке	Приступ учащенного неритмичного сердцебиения, периодически перебои в работе сердца, одышка	2 эпизода "трепетания" сердца, периодически перебои в работе сердца, одышка	
Плановая диспансеризация	Поликлиника по месту жительства	Поликлиника по месту жительства	Поликлиника по месту жительства	Поликлиника по месту жительства	Госпитализация в Клинику	Госпитализация в НИИЦ ТПМ	Госпитализация в НИИЦ ТПМ	Госпитализация в НИИЦ ТПМ

Примечание: в/в — внутривенно, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, НИИЦ ТПМ — Национальный исследовательский центр терапии и профилактической медицины, ТП — трепетание предсердий, ТПГ — тиреотропный гормон, УЛВ — устья легочных вен, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, С — компактный миокард, N — некомпактный миокард.

неритмичного сердцебиения, сопровождающийся тяжестью в левой половине грудной клетки, и одышкой при подъеме по лестнице на 3-4 этаж.

Из анамнеза: с подросткового возраста редкие эпизоды учащенного сердцебиения, купирующиеся самостоятельно, не обследовалась. В возрасте 39 лет при плановой диспансеризации выявлен первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, назначен левотироксин натрия 100 мкг/сут. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50-150 уд./мин, полиморфные желудочковые (ЖЭ) и наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ). От консультации аритмолога воздержалась. С возраста 43 лет стала отмечать учащение эпизодов аритмии. Впервые за медицинской помощью обратилась в возрасте 48 лет: в поликлинике на ЭКГ зарегистрирована тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП), от госпитализации отказалась, инфузией амиодарона восстановлен синусовый ритм. Кардиологом назначен соталол 160 мг/сут., частота приступов аритмии уменьшилась. В ноябре 2021г перенесла новую коронавирусную инфекцию легкого течения. В начале февраля 2023г на фоне стресса отметила учащение сердцебиения, появление одышки при физической нагрузке. На ЭКГ ритм синусовый, частые НЖЭ, ЖЭ. При ЭхоКГ — дилатация предсердий, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) 46%, в области верхушки — повышенная трабекулярность. 10.02.2023г возник приступ аритмии, сопровождающийся тяжестью в левой половине грудной клетки. На ЭКГ зафиксирован пароксизм ФП, тахисистолическая форма, госпитализирована в Клинику (таблица 1). Наследственностьотягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям: мать — острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты физикального осмотра

По данным объективного осмотра: ЧСС до 120 уд./мин, дефицит пульса 22 в мин. Тоны сердца аритмичны. I тон на верхушке сердца ослаблен, систолический шум с иррадиацией в левую подмышечную область. Тест шестиминутной ходьбы — 500 м.

Предварительный диагноз

Основное заболевание: Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Осложнения: Нарушения ритма сердца: пароксизмальная форма ФП. ХСН стадии I функционального класса I.

Временная шкала (таблица 1).

Диагностическая оценка

На ЭКГ 10.02.2023г ФП, тахисистолическая форма с ЧСС 100-126 уд./мин, частые ЖЭ (рисунок 1). Тропонин-тест отрицательный. По данным ХМ-ЭКГ 13.02.2023г (на фоне приема амиодарона):

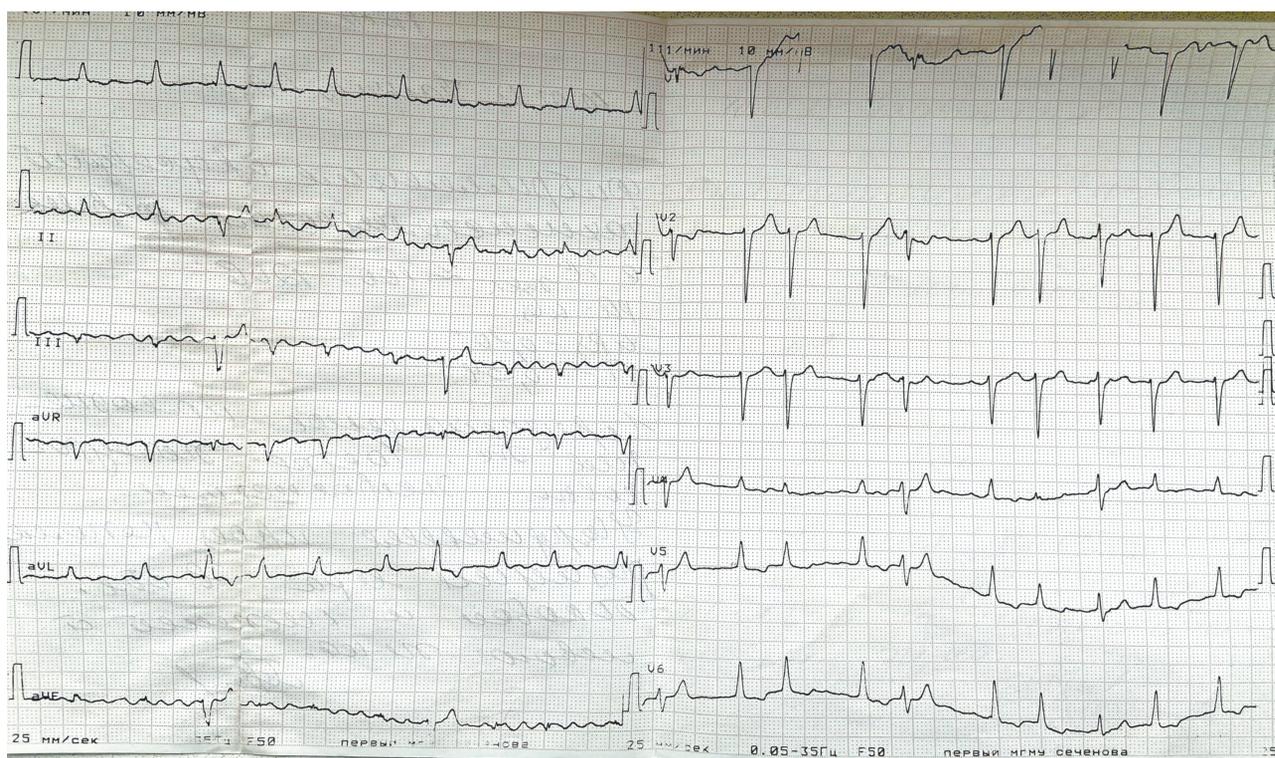


Рис. 1 ЭКГ 10.02.2023. ФП, тахисистолическая форма, частые ЖЭ.

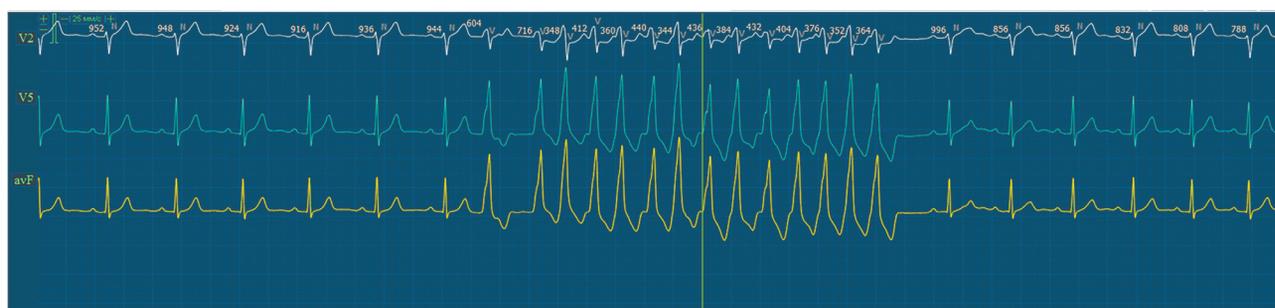


Рис. 2 ХМ-ЭКГ 13.02.2023. Эпизод мономорфной неустойчивой ЖТ с ЧСС 211 уд./мин.

ритм синусовый. Преходящая атриовентрикулярная блокада 1 ст. Эпизод мономорфной неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) с ЧСС 211 уд./мин (рисунок 2). 8 эпизодов пробежек наджелудочковой тахикардии (НЖТ) с ЧСС 123-199 уд./мин (рисунок 3). НЖЭ >5141. ЖЭ >15199 (из них параситол — 14% от общего числа комплексов) (рисунок 4). ФП с 3:00 ч ночи до окончания записи.

При ЭхоКГ 14.02.2023: дилатация левого предсердия (объем 81 мл). ДМПП со сбросом слева направо диаметром 7 мм, отношение легочного кровотока к системному 1,4. В области верхушки повышенная трабекулярность. Митральная регургитация 0-1. Диффузный гипокинез всех сегментов ЛЖ. ФВ ЛЖ 50%.

Протокол МРТ сердца 15.02.2023: "Отмечается повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ и всех апикальных сегментов за счет наличия

тонких добавочных хорд и дополнительных трабекул, а также "рассыпного" типа строения папиллярных мышц. Толщина некомпактного слоя 15-17 мм, компактного — 3-4 мм (рисунок 5). ФВ ЛЖ — 50%. В области овального окна истончение межпредсердной перегородки с наличием мелких дефектов (не <2-х), диаметром 1-2 мм, по типу "сита" с признаками сброса крови слева-направо без расширения правых отделов сердца".

Клиническое обследование и анализ вариантов генов пациентов с НМЛЖ и их родственников в когорте российских 48 семей (n=214) продемонстрировал необходимость генетического скрининга [6]. Пациентка от проведения генетического исследования воздержалась.

Клинический диагноз

Основное сочетанное заболевание: НМЛЖ (повышенная трабекулярность, рассыпной тип

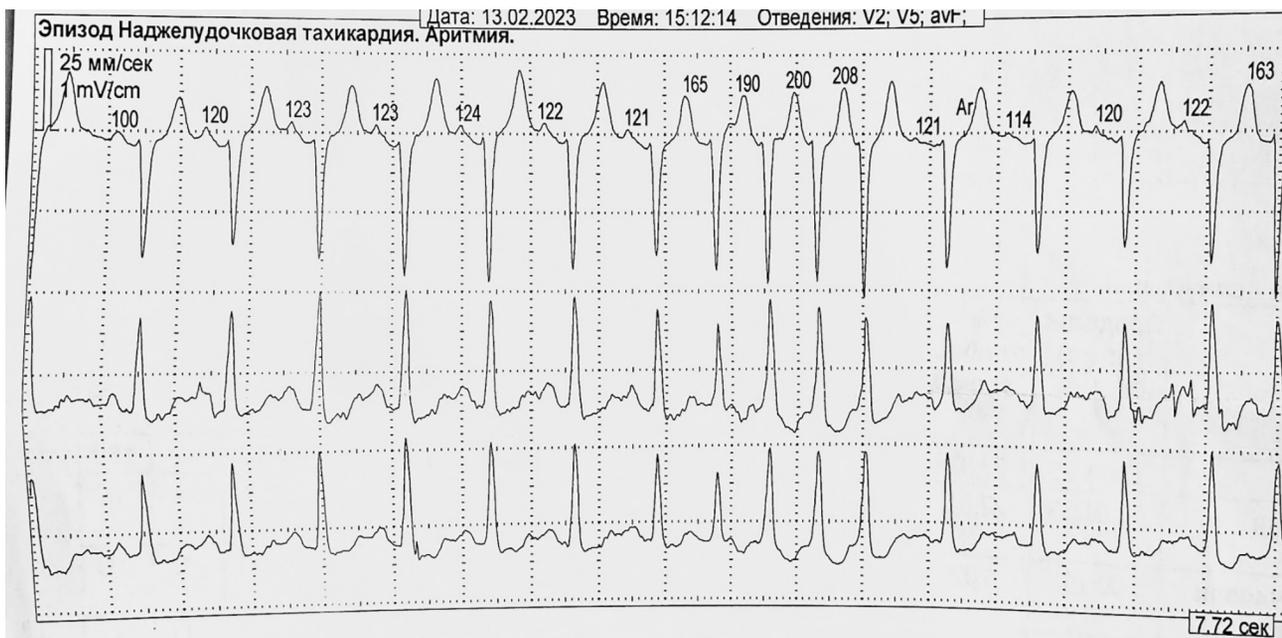


Рис. 3 ХМ-ЭКГ 13.02.2023. Пробежка НЖТ с ЧСС 123-199 уд./мин.

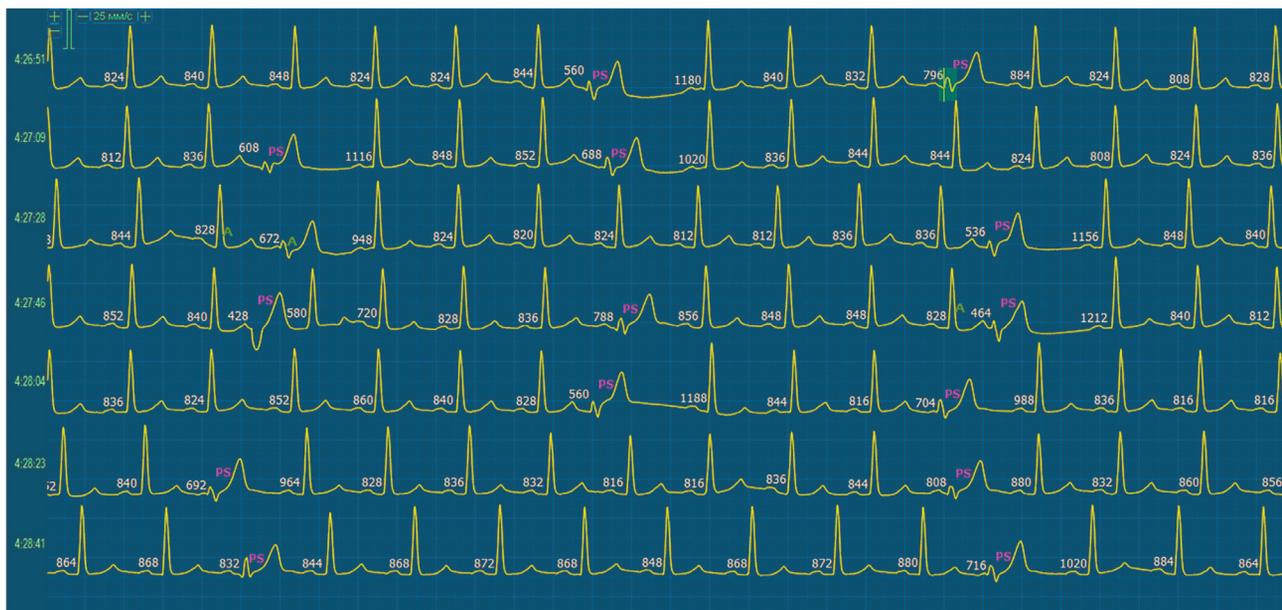


Рис. 4 ХМ-ЭКГ 13.02.2023. ЖЭ (PS — парасистолы).

строения папиллярных мышц). ВПС: ДМПП в области овального окна по типу "сита" со сбросом слева-направо. Осложнения: Нарушение ритма сердца: пароксизмальная ФП-трепетание предсердий, тахисистолический вариант. Частые монорморфные ЖЭ, неустойчивые пароксизмы ЖТ, НЖЭ. Неустойчивые пробежки НЖТ. Преходящая атриовентрикулярная (АВ)-блокада 1 ст. ХСН стадии 1 функционального класса I. Сопутствующие заболевания: Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозный эутиреоз.

Дифференциальная диагностика

Учитывая ведущий клинический синдром нарушения ритма сердца, в круг дифференциального диагноза были включены заболевания щитовидной железы, ишемическая болезнь сердца, миокардит и пороки сердца. По данным лабораторного исследования дислипидемия: увеличение уровня триглицеридов до 2,13 ммоль/л и холестерина липопротеинов очень низкой плотности до 0,97 ммоль/л. Гормональный профиль щитовидной железы в пределах нормы. Антитела к миокарду отрицательные. При ХМ-ЭКГ диагности-

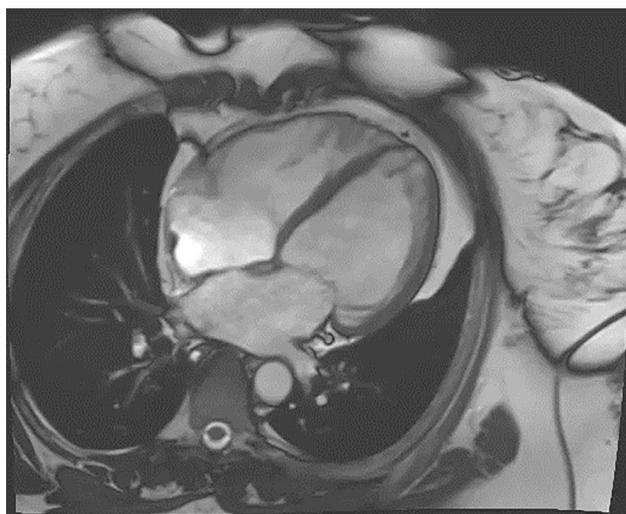


Рис. 5 МРТ сердца 15.02.2023. Толщина некомпактного слоя (N) 15-17 мм при толщине компактного (С) 3-4 мм. Критерий Petersen: соотношение N/C >2,3 в диастолу в проекции длинной оси.

чески значимого смещения сегмента ST не выявлено.

Медицинские вмешательства

Лекарственная терапия — амиодарон 600 мг/сут. внутривенно с переходом на прием 200 мг/сут. *per os*, после отмены пропafenон 450 мг/сут.; ривароксабан 20 мг/сут.; спиронолактон 25 мг/сут. После выписки консультирована аритмологом, направлена на оперативное лечение — криобаллонная абляция устьев легочных вен (УЛВ) 07.03.2023г. Терапия изменена на комбинацию: биспролол 2,5 мг/сут., ривароксабан 20 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут., а также карбамазепин в начальной дозе 200 мг/сут. с последующим увеличением до 400 мг/сут. под контролем ЭКГ.

Динамика и исходы

На фоне внутривенного введения амиодарона сохранялась ФП, но наблюдалось урежение ритма до 60 уд./мин. При переходе на таблетированную форму препарата восстановлен синусовый ритм, однако с появлением выраженной сухости во рту и першения в горле самостоятельно прекратила прием. На ЭКГ был вновь зарегистрирован пароксизм ФП-трепетание предсердий. На фоне приема пропafenона восстановлен синусовый ритм, несколько уменьшилась частота приступов аритмии. После операции ритм синусовый, пароксизмы ФП не регистрировались, однако на фоне медикаментозной терапии сохранялись частые ЖЭ, парасистолия. При добавлении карбамазепина отмечена выраженная положительная динамика: регресс жалоб. По данным ХМ-ЭКГ (07.2023) ЖЭ уменьшились с 20997 до 30/сут., ЖТ и ФП не регистрируются, нарушения проводимости не выявлены. По данным ЭхоКГ ФВ ЛЖ 58%, уменьшение размеров

левого предсердия, точечные ДМПП гемодинамически незначимые.

Обсуждение

Нарушения ритма сердца у пациентов с НМЛЖ и ДМПП в результате как анатомической, так и гемодинамической причин электрической нестабильности сердца, представляют угрозу тромбоэмболии и внезапной сердечной смерти, а также вносят вклад в прогрессирование ХСН. По данным мета-анализа Hirano K, et al. (2022), n=3862 пациента, ФП и ЖТ выявлены у 12,9 и 16,0% пациентов с НМЛЖ, соответственно [7]. При неэффективности лекарственной антиаритмической терапии ФП показана изоляция УЛВ, поскольку в >80% случаев патологическая электрическая активность исходит из этой области, а криобаллонная абляция УЛВ оказывается достоверно более эффективным методом лечения [8, 9].

Сохраняющаяся желудочковая эктопическая активность, несмотря на медикаментозную терапию, согласно рекомендациям [10], у пациентки с НМЛЖ представляет высокий риск развития жизнеугрожающей аритмии. В обзорной статье Л. С. Гордеева и др. (2022) показана возможность обоснованного и безопасного применения противосудорожного препарата карбамазепина при отсутствии нарушений проводимости сердца и тщательном подборе дозы [11]. Карбамазепин в начальной дозе 200 мг/сут. с последующим увеличением до 400 мг/сут. в комбинации с биспрололом продемонстрировал эффективность и безопасность.

Заключение

Случай представляет интерес редким сочетанием НМЛЖ и ДМПП, осложнившимися частыми пароксизмами ФП и ЖЭ в виде парасистолии, а также трудностями подбора терапии. Антиаритмические препараты оказались неэффективны. Криобаллонная абляция УЛВ позволила устранить источник ФП. Предпринята успешная попытка купирования ЖЭ с помощью противосудорожного препарата карбамазепина под контролем ЭКГ и ХМ-КГ, обладающего схожим механизмом действия с антиаритмическими препаратами, благодаря влиянию на функционирование ионных каналов и мембраностабилизирующую функцию.

Прогноз для пациента

В настоящее время пациентка продолжает прием лекарственных препаратов. Мы планируем госпитализацию для оценки безопасности и эффективности проводимой терапии в динамике.

Информированное согласие

От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 01.12.2023).

Благодарности. Авторы выражают благодарность заведующей отделением функциональной диагностики УКБ № 2 Глуховой Н. А. и заведующему отделением лучевой диагностики Фельдшеру М. В. за помощь в описании графических материалов инструментальной диагностики.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Kulikova OV, Myasnikov RP, Mershina EA, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мершина Е. А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
2. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
3. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
4. Kulikova OV, Myasnikov RP, Meshkov AN, et al. Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular is a clinical and genetic characteristic. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):26-31. (In Russ.) Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н. и др. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка — клиническая и генетическая характеристика. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):26-31. doi:10.17116/Cardiobulletin201813226.
5. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Gi WT, et al. Clinical and genetic insights into non-compaction: a meta-analysis and systematic review on 7598 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(11):1297-308. doi:10.1007/s00392-019-01465-3.
6. Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1205787. doi:10.3389/fcvm.2023.1205787.
7. Hirono K, Takarada S, Miyao N, et al. Thromboembolic events in left ventricular non-compaction: comparison between children and adults — a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2022;9(1):e001908. doi:10.1136/openhrt-2021-001908.
8. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275-444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
9. Lysenko AV, Stonogin AV, Lednev PV, et al. Results of endocardial pulmonary vein cryoablation in patients with atrial fibrillation undergoing on-pump cardiac surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;6(2):26-30. (In Russ.) Лысенко А. В., Стоногин А. В., Леднев П. В. и др. Результаты криоабляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;6(2):26-30. doi:10.17116/hirurgia202106226.
10. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(14):1677-749. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.053.
11. Gordeev LS, Kulbachinskaya EK, Bereznitskaya VV. Effects of Carbamazepine on Cardiovascular System: Literature Review. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(6):484-91. (In Russ.) Гордеев Л. С., Кульбачинская Е. К., Березницкая В. В. Влияние карбамазепина на сердечно-сосудистую систему: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):484-91. doi:10.15690/pf.v19i6.2491.

Мигрень и эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, как метод ее лечения: обзор литературы

Терещенко А. С., Меркулов Е. В.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва, Россия

Обзор литературы посвящен патофизиологии и клинической картине мигрени, мишеней терапии и применяемых лекарственных средств, обсуждается связь патогенеза мигрени с аурой и открытым овальным окном. Результаты клинических исследований показывают положительное влияние эндоваскулярного закрытия открытого овального окна на течение мигрени в виде снижения интенсивности приступов, их частоты и количества дней без головной боли, а также в некоторых случаях полного купирования заболевания. Дальнейшее изучение темы представляется перспективным, но требует тщательной разработки дизайна исследования и наблюдения пациентов в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: мигрень, мигренозная атака, мигрень с аурой, мигренозная аура, корковая депрессия, открытое овальное окно, эндоваскулярное закрытие овального окна, лечение мигрени.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 16/10-2023

Рецензия получена 11/12-2023

Принята к публикации 15/12-2023



Для цитирования: Терещенко А. С., Меркулов Е. В. Мигрень и эндоваскулярное закрытие открытого овального окна, как метод ее лечения: обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3782. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3782. EDN TGNFRR

Migraine and endovascular closure of patent foramen ovale as a method of its treatment: a literature review

Tereshchenko A. S., Merkulov E. V.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

The literature review is devoted to the pathophysiology and clinical picture of migraine, targets of therapy and drugs used, and the connection between the pathogenesis of migraine with aura and patent foramen ovale is discussed. The results of clinical studies show a positive effect of endovascular patent foramen ovale closure on the course of migraine in the form of a decrease in the intensity, frequency of attacks and the number of headache-free days, as well as in some cases complete relief of the disease. Further study of the topic is promising, but requires careful study design and long-term follow-up of patients.

Keywords: migraine, migraine attack, migraine with aura, migraine aura, cortical depression, patent *foramen ovale*, endovascular *foramen ovale* closure, migraine treatment.

Relationships and Activities: none.

Tereshchenko A. S.* ORCID: 0000-0002-4198-0522, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575.

*Corresponding author:
Andrew034@yandex.ru

Received: 16/10-2023

Revision Received: 11/12-2023

Accepted: 15/12-2023

For citation: Tereshchenko A. S., Merkulov E. V. Migraine and endovascular closure of patent foramen ovale as a method of its treatment: a literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3782. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3782. EDN TGNFRR

КГРП — кальцитонин-ген-родственный пептид, ООО — открытое овальное окно.

Введение

Болевой синдром относится к одной из самых частых причин обращения за медицинской помощью. Однако боль не всегда свидетельствует

о присутствующем или потенциальном повреждении тканей, а может быть неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием, схожим с таковыми. Кроме того, различные неврологические забо-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: Andrew034@yandex.ru

[Терещенко А. С.* — к.м.н., с.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522, Меркулов Е. В. — д.м.н., г.н.с. отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575].

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Рекомендуется консервативное лечение мигрени.
- Факторы, влияющие на течение мигрени, во многом схожи с клиническими проявлениями открытого овального окна.

Что добавляют результаты исследования?

- Закрытие овального окна облегчает течение мигрени.
- Новые клинические данные показывают эффективность окклюзии овального окна в лечении мигрени.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Conservative treatment of migraine is recommended.
- Factors influencing the migraine course are in many ways similar to the clinical manifestations of a patent *foramen ovale*.

What might this study add?

- *Foramen ovale* closure relieves migraines.
- New clinical data show the effectiveness of *foramen ovale* closure in the treatment of migraine.

левания могут проявляться схожей по локализации, интенсивности и продолжительности болью, что увеличивает вероятность диагностической ошибки. Вследствие этого лечение не всегда является адекватным, и приводит не только к снижению качества жизни, но и может вызывать разнообразные по степени тяжести побочные эффекты и осложнения. Помимо вышеперечисленного, хронический болевой синдром становится самостоятельным психотравмирующим фактором, и провоцирует развитие тревожно-депрессивных состояний, также негативно сказывающихся на качестве жизни пациентов [1].

Мигрень является распространенным хроническим заболеванием и зачастую приводит к стойкой выраженной дезадаптации и инвалидизации пациента [2]. По результатам различных исследований, мигренью страдает >1,1 млрд человек во всем мире; преимущественно она затрагивает лиц в возрасте 18-65 лет [3]. Согласно эпидемиологическим данным, в России мигренью страдает 14-21% населения [4]. Это свидетельствует о высоком уровне экономических потерь и делает актуальным исследование, направленные на изучение ее патологических механизмов и поиск новых методов лечения [5-7].

Целью представленной статьи является проведение несистематического обзора современной научной литературы по теме взаимосвязи мигрени с аурой и открытого овального окна (ООО). Рассмотрены этиология, патогенез и клиническая картина мигрени, понятие медленно распространяющейся корковой депрессии и подходы к фармакотерапии мигрени. Выполнено сравнение факторов, провоцирующих приступ головной боли, с физиологическими особенностями вследствие незарращения овального окна. Проведен анализ результатов отечественных и зарубежных исследований, затрагивающих вопрос влияния окклюзии овального окна на течение мигрени в виде купирования заболевания, редукции ауры, уменьшения интенсивности и длительности боли, количества дней головной боли в месяц.

Методология исследования

Поиск публикаций, вошедших в обзор, проводился на электронных ресурсах Google Scholar, Elibrary.ru, CyberLeninka и PubMed по ключевым словам: мигрень (migraine), мигрень с аурой (migraine with aura), мигренозная аура (migraine aura), открытое овальное окно (patent foramen ovale). Период поиска был задан с 2003 по 2023гг для отечественных источников и с 2018 по 2023гг для иностранных источников. Включенные работы более ранних лет публикации содержат важную информацию или являются первоисточниками по теме обзора.

Результаты**Клиническая картина и патофизиология мигрени**

Мигрень относится к комплексным неврологическим расстройствам с полиморфизмом клинических проявлений и широким спектром возможных осложнений [8]. Они включают в себя такие состояния, в т.ч. и жизнеугрожающие, как мигренозный статус, персистирующая аура, мигренозная аура как триггер эпилептического приступа, "мигренозный инфаркт" [9, 10]. Связь инсульта с мигренью наиболее выражена при их развитии во время мигренозной атаки с аурой. Аналогичные результаты получены в отношении развития ишемического инсульта, встречающегося в 15,8 раз чаще у больных мигренью с аурой и частотой приступов ≥ 1 в мес. [11]. Следовательно, принимая во внимание классификацию мигрени, становится возможно более точно рассчитать риск и тип возможных осложнений.

Развитие мигренозного приступа проходит 4 стадии, при этом первая и вторая характерны не для всех больных и встречаются в ~30% случаев. В начале наблюдается продромальная (премониторная или фаза предвестников мигрени) стадия длительностью от нескольких часов. Во время нее у пациента может наблюдаться нарушение цикла сна и бодрствования, происходит изменение настроения, повышается чувствительность к звуковым

и световым раздражителям, возникает онемение или парестезии определенных участков тела [12, 13].

Вторая стадия — мигренозная аура — наблюдается в случае мигрени с аурой. При воздействии на организм провоцирующих факторов, таких как стресс, интоксикация, обострение хронических заболеваний, колебание гормонального фона, гипоксия и др., постепенно развиваются очаговые неврологические симптомы. Преимущественно аура формируется при вовлечении участков коры головного мозга, но в последнее время она рассматривается также в связи со стволом головного мозга [6].

Типы мигренозной ауры разделяются в зависимости от преобладающих проявлений, а именно от визуальных, сенсорных, моторных или речевых симптомов. В случае наличия нескольких из них у одного больного наблюдается последовательная смена модальности, а не сочетание их одновременно. Преобладающая по распространенности визуальная аура проявляется в виде пятен и вспышек перед глазами, выпадения участков поля зрения, искажения объектов обстановки. Длительность данной стадии обычно колеблется от 5 мин до часа, однако известны случаи, когда она протекает более длительно, вплоть до недели [6].

Стадия головной боли (цефалгии или "мигренозной головной боли") характеризуется нарастающей ноющей пульсирующей болью, локализованной в одной половине головы и продолжается от нескольких часов до нескольких дней. Практически любые внешние раздражители провоцируют утяжеление болевого синдрома, на фоне которого присутствуют тошнота, рвота, ринорея, слезотечение, повышение температуры тела, боль в мышцах шеи и плеч.

Для стадии разрешения (или постмониторная стадия) типично купирование болевого синдрома, однако слабость, апатия, головокружение, подавленное настроение могут сохраняться еще длительное время [12].

Вариативность проявлений мигрени обусловлена разнообразием патогенетических механизмов [13]. Доказано, что заболевание способно передаваться генетически и имеет тип аутосомно-доминантного наследования. Было выделено несколько локусов в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), которые могут отвечать за развитие мигрени, но какие именно последовательности нуклеотидов задействованы, точно не установлено. Генетический фактор определяется у половины обследованных пациентов с мигренью, что также указывает на влияние на патогенез дополнительных причин [7]. Однако даже у близких родственников частота, интенсивность и симптоматика мигренозных атак может существенно различаться, что объясняется действием на пациента кроме генетических и биологических факторов также и психо-

логического, в частности психоэмоционального состояния и образа жизни [14].

Долгое время патофизиологические механизмы мигрени связывали с изменением кровотока средней менингеальной и сонных артерий. В пользу того, что расширение просвета сосудов головного мозга участвует в развитии мигренозной атаки, свидетельствуют результаты исследований, показавших взаимосвязь стихания головной боли при приступе с уменьшением амплитуды пульсовой волны височной артерии и приемом сосудосуживающих препаратов [6].

На текущий момент патофизиологической базой мигрени считают периваскулярное нейрогенное воспаление церебральных сосудов. Мигренозные триггеры усиливают возбудимость нейронов коры головного мозга и тригеминальной системы. При этом активация последней приводит к выбросу болевых провоспалительных пептидов-вазодилататоров (в первую очередь, кальцитонин-генеродственного пептида (КГРП), а также нейрокина А и субстанции Р) из тригемино-васкулярных окончаний.

Что же касается механизма мигренозной ауры, на текущий момент основным считается распространяющаяся волна деполяризации нейронов — корковая депрессия. Сниженный ранее кровоток в бассейне менингеальных артерий во время деполяризации сменяется гиперперфузией [15], а в синапсах в большом количестве высвобождаются возбуждающие нейромедиаторы, в частности глутамат, который участвует в повреждении нейронов [16].

Несмотря на то, что при мигрени стойкие структурные изменения в головном мозге отсутствуют, возникающие преходящее воспаление, связанное с выбросом цитокинов, и ишемия, не позволяют рассматривать заболевание как доброкачественное. На значительный вклад воспаления в патогенез мигрени указывают многие исследования, в которых обнаруживали повышенный уровень медиаторов воспаления в венозной крови головного мозга. Предполагается и наличие положительного влияния на интракраниальную вазодилатацию повышения уровня КГРП и субстанции Р, что было продемонстрировано при их определении в крови во время мигренозной атаки. Дополнительно данная гипотеза подтверждается способностью суматриптана нормализовать содержание КГРП и последующим снижением интенсивности головной боли, а введение КГРП, наоборот, приводит к дилатации средней менингеальной артерии и утяжелению приступа [6].

Фармакотерапия мигрени заключается в купировании уже возникшей атаки и профилактических мероприятиях. В острой фазе целью лечения является купирование болевого синдрома, тошноты, рвоты и патологической реакции на световые и звуковые

раздражители [17]. Профилактика направлена на уменьшение частоты приступов и восстановление привычной активности. При этом лечение должно быть направлено не только на этиопатогенез мигрени, но и на купирование коморбидных состояний и повышение уровня качества жизни [18].

Первоначально для купирования мигренозных атак назначаются безрецептурные анальгетики, антипиретики и нестероидные противовоспалительные препараты, такие как ацетаминофен, ибупрофен, напроксен, ацетилсалициловая кислота и др., однако далеко не у всех пациентов удается добиться купирования приступа или ослабления боли на достаточно длительный период [19, 20]. Имеются сведения, что β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и некоторые другие сердечно-сосудистые лекарственные средства эффективны в лечении мигрени и могут использоваться, особенно при сочетании заболевания с артериальной гипертензией. Другими классами препаратов, имеющими эффект в лечении мигрени, являются противоэпилептические лекарственные средства (вальпроевая кислота, топирамат), ботулинический токсин типа А, антидепрессанты (венлафаксин) и др. [21].

Следующей линией терапии являются препараты производные триптана — агонисты серотониновых 5-HT_{1B/1D} рецепторов. Исследования показали их высокую эффективность в лечении мигрени, однако достаточный эффект наблюдался не у всех испытуемых [6]. В настоящее время выраженный положительный ответ у пациентов показывают антагонисты КГРП (олкагепант, телкагепант и МК-3207), агонисты 5-HT_{1F} (дитаны), препараты на базе моноклональных антител к КГРП и его рецепторам (фременезумаб, эренумаб, эптинезумаб, галканезумаб) [19, 21].

При неэффективности вышеперечисленных средств в терапевтическую схему включаются препараты на основе опиоидов, но из-за их способности вызывать широкий спектр побочных эффектов, они не рекомендуются к назначению широкому кругу больных и применяются только в крайних случаях [22].

Ограничение приема препаратов триптана заключается преимущественно в том, что они противопоказаны при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Кроме того, при стимуляции синтеза серотонина в головном мозге существует риск спровоцировать серотониновый синдром. Клинические исследования показали, что вышеуказанные осложнения терапии возникают достаточно редко, тем не менее, при назначении этих препаратов пациентам требуется учитывать сопутствующие заболевания [6]. В отношении нестероидных противовоспалительных препаратов

известно, что частыми являются осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [5].

По причине большого количества побочных эффектов терапии в виде сонливости, заторможенности, бессонницы, раздражительности, тошноты, нарушений стула и др., и длительности лечения соблюдение схемы лечения больными снижается. Тошнота при мигрени встречается у большого количества пациентов: метаанализ показал, что у больных с аурой она присутствует в 61% случаев, а без ауры — в 66% [23]. Она может быть вызвана как самим заболеванием, так и выступать нежелательным эффектом лечения и способна снижать биодоступность препаратов. Причиной является повышенная активность симпатической нервной системы при угнетении парасимпатической при мигрени, что приводит к формированию гастростаза, заключающегося в нарушении моторики кишечника с задержкой его содержимого, тошнотой, рвотой и вздутием живота [5, 24].

Учитывая вышесказанное, очевидно, что вопросы терапии и профилактики мигрени остаются актуальными до настоящего времени. В первую очередь требуется поиск таких методов лечения, которые бы хорошо переносились пациентами, не требовали существенного изменения его режима в виде необходимости частого регулярного приема препаратов, значительно бы урежали частоту приступов и их интенсивность. На сегодняшний день ведутся разработки лекарственных средств, затрагивающих все известные звенья этиопатогенеза, однако, несмотря на значительный результат, достичь полностью удовлетворительного эффекта не удалось. В связи с этим рассматриваются немногочисленные публикации, касающиеся оперативного лечения при мигрени, а именно эндоваскулярного закрытия ООО. Влияние ООО на возникновение мигрени до конца не изучено, как и отсутствует достаточное количество данных о результатах подобных операций, но в последнее время интерес к ним среди исследователей неуклонно растет [25].

ООО и его связь с мигренью

Овальное окно располагается на перегородке между левым и правым предсердиями плода, и участвует в формировании тока крови соответственно анатомическим и физиологическим особенностям. До момента рождения легкие не участвуют в газообмене, т.к. кровь, богатая кислородом, поступает по пупочной вене от плаценты. Проходя по нижней полой вене, она попадает в правое предсердие, откуда через овальное окно в левое предсердие и левый желудочек, минуя малый круг кровообращения. После начала функционирования легких как органа дыхания, давление в левом предсердии резко повышается. Это приводит к прижатию первичной и вторичной перегородок между предсердиями,

их дальнейшему сращению и закрытию овального окна. В некоторых случаях этого не происходит и отверстие сохраняется на протяжении всей жизни человека, что клинически определяется как ООО.

По данным разных авторов, ООО обнаруживается у ~25% людей. Эта цифра является приблизительной, т.к. в большинстве случаев такой дефект не вызывает симптоматики и обнаруживается как случайная находка при обследованиях по другому поводу [26, 27]. Анализ результатов клинических исследований позволил предположить наличие прямой корреляционной связи между ООО и такими патологиями как мигрень, в т.ч. с аурой, гипоксемия и кессонная болезнь [28].

Предположения о наличии связи незаращенного овального окна и мигрени начали высказываться ~25 лет назад. Тогда была отмечена более высокая частота мигрени среди лиц с ООО по сравнению с пациентами, не имевшими такой аномалии межпредсердной перегородки [29]. Наличие связи между двумя патологиями подтверждается тем, что прямая корреляция прослеживается в обоих направлениях — распространенность ООО выше у пациентов с мигренью с аурой, чем в среднем по популяции и наоборот, встречаемость мигрени превышает среднестатистическую у лиц, имеющих ООО. Метаанализ клинических исследований показал, что мигрень у пациентов с ООО выявлялась в 16-64% случаев, а ООО у пациентов с мигренью в 15-90%. Также была обнаружена зависимость от диаметра дефекта стенки предсердий: с увеличением размера тоннеля повышалась и распространенность мигрени. Сообщается, что существуют различия по частоте обнаружения ООО и внутри группы пациентов, страдающих мигренью. Так, при отсутствии ауры овальное окно оставалось открытым в 20-79% случаев, а при ее наличии в клинической картине в 40-93% [30-36].

Относительно механизмов выявленной корреляции выдвигается несколько теорий, связанных с особенностями кровообращения при ООО. Дело в том, что даже при незаращении отверстия давление в левом предсердии выше, чем в правом, поэтому кровь поступает слева направо. Заброс же справа налево наблюдается при пробе Вальсальвы, ее эквивалентах и заболеваниях, приводящих к повышению сопротивления в легочных артериях. Это происходит из-за повышения давления в малом круге кровообращения и может быть как непродолжительным, например, при кашле или поднятии тяжестей, так и постоянным при обструкции сосудов. Причины подобного заброса во многом одинаковы с факторами, провоцирующими мигренозные атаки, в частности со стрессом, физическими нагрузками, вредными привычками, изменением реологических свойств крови, субклинической тромбоэмболией и т.д., что также позволяет пред-

полагать наличие патогенетической связи между заболеваниями [30, 31, 35].

Наличие микроэмболов было обнаружено при исследовании состояния овального окна в связи с выявлением причин парадоксальной эмболии, транзиторных ишемических атак, криптогенного инсульта и других патологий. Имеются сообщения о том, что мигреноподобные боли возникали у некоторых пациентов после оперативных вмешательств на сердце, осложненных повышением агрегации тромбоцитов с формированием микро-сгустков. Также о существовании связи ООО и мигрени с аурой свидетельствует эффективность применения во время приступов лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов.

ООО делает возможным заброс с кровью из малого круга кровообращения в большой круг соединений, которые должны инактивироваться или разрушиться в легких. В частности, серотонин и провоспалительные цитокины, попадая в церебральные сосуды, раздражают хвостатое ядро тройничного нерва, вызывают вазоспазм, следствием которого являются мигренозные атаки. Подтверждением этого пути патологической реакции служит эффективность при мигрени препаратов агонистов серотониновых рецепторов на основе триптана [33].

Изначально эндоваскулярное закрытие ООО не рассматривалось как возможный путь лечения мигрени. Однако со временем было замечено, что при закрытии ООО, назначенном по показаниям, не связанным с мигренью, более чем у половины пациентов отмечалось улучшение состояния в виде значительного облегчения или полного исчезновения мигренозных атак [2, 10, 37].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, таких как MIST (Migraine Intervention With STARFlex Technology), PRIMA (The Percutaneous Closure of PFO in Migraine with Aura), PREMIUM (Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects With Migraine and PFO Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management) и др. показал положительный эффект закрытия ООО на течение мигрени. В большинстве из них были получены статистически значимые данные об улучшении состояния пациентов в виде снижения тяжести мигрени, укорочения приступов и уменьшения количества принимаемых лекарственных средств для купирования приступа [36, 38-40].

В исследовании MIST значимой корреляции между закрытием ООО и полным прекращением мигренозных атак за 6 мес. наблюдения обнаружено не было, однако отмечено существенное облегчение симптоматики, проявляющееся как снижение интенсивности головной боли на 37%. Уменьшение количества дней головной боли на 50% у 42% обследуемых происходило преимущественно на 5-6

мес. исследования. В более отдаленной перспективе данные о состоянии пациентов отсутствуют. В рандомизированном двойном слепом исследовании PREMIUM пациентам выполнялась окклюзия овального окна и наблюдение продолжалось в течение 1 года. Представленные результаты также свидетельствуют об эффективности вмешательства: отсутствие мигренозных атак установлено у 8,5% обследуемых, а у остальных — снижение дней головной боли в месяц в среднем на 3,4 дня. Исследование PRIMA включило пациентов, страдающих мигренью с аурой, которым проводилось закрытие ООС. Количество дней головной боли снизилось на 2,9, что статистически недостоверно по сравнению с группой контроля (1,7), лечившихся только медикаментозно. Однако количество дней в месяц без ауры существенно снизилось — с 4,1 до 2,4, в группе контроля снижение наблюдалось только до 3,4 при исходном числе 4,0 [2, 40].

Заключение

Анализ научной литературы по теме мигрени показал, что проблема лечения остается нерешенной до настоящего времени. Несмотря на разработку новых лекарственных средств, достичь удовлетворительного результата удастся не всегда и, как правило, это связано с ограничением привычного образа жизни для пациента и большим количеством побочных эффектов. Следствием этого является снижение комплаенса и ухудшение качества жизни.

Литература/References

- Sadokha KA, Golovko AM. Modern approaches to the diagnosis and treatment of chronic pain syndromes. Medical news. 2022;3(330):40-7. (In Russ.) Садоха К.А., Головки А.М. Современные подходы к диагностике и лечению хронических болевых синдромов. Медицинские новости. 2022;3(330):40-7. EDN IKQJQV.
- Alpert JS. Strange Bedfellows: Migraine Headache and Patent Foramen Ovale. Am J Med. 2021;134(11):1307-8. doi:10.1016/j.amjmed.2021.04.002.
- Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. Pain. 2022;163(2):e293-309. doi:10.1097/j.pain.0000000000002275.
- Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey. Cephalalgia. 2012;32(5):373-81. doi:10.1177/0333102412438977.
- Tabeeva GR, Amelin AV, Akhmadeeva LR, et al. Optimization of relief of migraine attacks. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2023;15(2):126-33. (In Russ.) Табеева Г.Р., Амелин А.В., Ахмадеева Л.Р. и др. Оптимизация купирования приступов мигрени. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):126-33. doi:10.14412/2074-2711-2023-2-126-133.
- Dalkara T, Michael A. Moskowitz Neurobiological Basis of Migraine: John Wiley & Sons, Inc. 2017: 397. ISBN: 9781118967195.
- Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. J Clin Invest. 2009;119(1):16-9. doi:10.1172/JCI38051.
- Filatova EG, Osipova VV, Tabeeva GR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: Russian experts' recommendations. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):4-14. (In Russ.) Филатова Е.Г., Осипова В.В., Табеева Г.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):4-14. doi:10.14412/2074-2711-2020-4-4-14.
- Savchuk EA, Ubeykon DA, Savchuk EO. Diagnostic features of hemiplegic migraine. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2022;3:121. (In Russ.) Савчук Е.А., Убейконь Д.А., Савчук Е.О. Особенности диагностики гемиплегической мигрени. Вестник физиотерапии и курортологии. 2022;3:121. doi:10.1136/jnnp-2022-322850.
- Tabeeva GR, Yakhno NN. Migraine: M.: GEOTAR-Media. 2011. 624 p. (In Russ.) Табеева Г.Р., Яхно Н.Н. Мигрень: М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 624 с. ISBN: 978-5-9704-1972-4.
- Olesen J. International Classification of Headache Disorders. Lancet Neurol. 2018;17:396-7. doi:10.1016/S1474-4422(18)30085-1.
- Nikiforov AS, Gusev EI. Private neurology 2nd ed., ispr. and additional M.: GEOTAR-Media. 2013. 768 p. (In Russ.) Никифоров А.С. Гусев Е.И. Частная неврология 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. 768 с. ISBN: 978-5-9704-2660-9.
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. Lancet Neurol. 2018;17(2):174-82. doi:10.1016/S1474-4422(17)30435-0.
- Golovacheva VA, Golovacheva AA, Parfenov VA. Therapy for chronic migraine: an interdisciplinary approach. Clinical observation. Therapeutic Archive. 2021;93(12):1528-32. (In Russ.) Головачева В.А., Головачева А.А., Парфенов В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход.

- Клиническое наблюдение. *Терапевтический архив*. 2021; 93(12):1528-32. doi:10.26442/00403660.2021.12.201247.
15. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev*. 2015; 95:953-3. doi:10.1152/physrev.00027.2014.
 16. Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, et al. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir*. 2015;120:137-40. doi:10.1159/000481281.
 17. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687-710. doi:10.1177/0333102419828967.
 18. Tabeeva GR. Headaches in general medical practice. *Therapeutic Archive*. 2022;94(1):114-21. (In Russ.) Табеева Г.Р. Головные боли в общей врачебной практике. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):114-21. doi:10.26442/00403660.2022.01.201325.
 19. Lipton RB, Buse DC, Adams AM, et al. Treatment Patterns and Unmet Needs in the Acute Treatment of Migraine. *J Fam Pract*. 2020;69(1):S1-7.
 20. Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021;178(23): 4588-607. doi:10.1111/bph.15657.
 21. Osipova VV, Filatova EG, Artemenko AR, et al. Diagnosis and treatment of migraine: recommendations of Russian experts. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. M. Korsakov*. 2017;1(2):28-42. (In Russ.) Осипова В.В., Филатова Е.Г., Артеменко А.Р. и др. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.М. Корсакова*. 2017;1(2):28-42. doi:10.17116/jnevro20171171228-42.
 22. Mayans L, Walling A. Acute migraine headache: treatment strategies. *Am Fam Physician*. 2018;97(4):243-51.
 23. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):455-64. doi:10.1038/nrneurol.2016.93.
 24. Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, et al. Gastric stasis in migraineurs: etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 2013;33(6):408-15. doi:10.1177/0333102412473371.
 25. Azimova YuE, Skorobogatykh KV, Ishchenko KA, et al. Migraine and cerebrovascular pathology: literature review and experience of using candesartan for migraine prevention in patients with arterial hypertension. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):55-8. (In Russ.) Азимова Ю.Э., Скоробогатых К.В., Ищенко К.А. и др. Мигрень и цереброваскулярная патология: обзор литературы и опыт использования кандесартана для профилактики мигрени у пациентов с артериальной гипертензией. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):55-8. doi:10.26442/2075-1753_19.9.55-58.
 26. Giblett J, Williams L, Kyranis S, et al. Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interventional Interv Cardiol*. 2020;15:15. doi:10.15420/icr.2019.27.
 27. Komarov AL, Krivosheeva EN, Makeev MI, et al. Patent foramen ovale as the cause of recurrent embolic strokes. Case report. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1109-14. (In Russ.) Ко-
 - маров А.Л., Кривошеева Е.Н., Makeev М.И. и др. Открытое овальное окно как причина рецидивирующих эмболических инсультов. *Клиническое наблюдение. Терапевтический архив*. 2022;94(9):1109-14. doi:10.26442/00403660.2022.09.201842.
 28. Kuzhel DA, Matyushin GV, Savchenko EA. Diagnostic issues of an open oval window. *Siberian Medical Review*. 2014;1(85):70-5. (In Russ.) Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Вопросы диагностики открытого овального окна. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;1(85):70-5. EDN SCFFSL.
 29. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc. Dis*. 1998;8:327-30. doi:10.1159/000015875.
 30. Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med*. 2014;127:411-20. doi:10.1016/j.amjmed.2013.12.006.
 31. Liu K, Wang BZ, Hao Y, et al. The correlation between migraine and patent foramen ovale. *Front Neurol*. 2020;1:5434-85. doi:10.3389/fneur.2020.543485.
 32. Snijder RJ, Luermans JG, de Heij AH, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(12):3771. doi:10.1161/JAHA.116.003771.
 33. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent Foramen Ovale and Migraine: Closing the Debate — A Review. *Headache*. 2016;56:462-78. doi:10.1111/head.12779.
 34. Tobias JM, Azarbal B. Does Patent Foramen Ovale Promote Cryptogenic Stroke and Migraine Headache? *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):362-5. PMID: PMC1336709.
 35. West BH, Noureddin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke. *Stroke*. 2018;49(5):1123-8. doi:10.1161/STROKEAHA.117.020160.
 36. Zhang QQ, Lu JJ, Yan MY, et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Bio Med Res Int*. 2021;66:432-66. doi:10.1155/2021/6643266.
 37. Berezina NN, Onishchenko EF. Migraine associated with an open oval window. *New St. Petersburg medical records*. 2008;3:45-8. (In Russ.) Березина Н.Н., Онищенко Е.Ф. Мигрень, ассоциированная с открытым овальным окном. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2008;3:45-8.
 38. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial — a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117:1397-404. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271.
 39. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37:2029-36. doi:10.1093/eurheartj/ehw027.
 40. Tobias JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine. The PREMIUM trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2766-74. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1105.

Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации. Опыт разных стран

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В обзоре обсуждаются результаты исследований, посвященных изучению клинических эффектов физических тренировок у больных после перенесенного острого инфаркта миокарда и оперативных вмешательств на сосудах сердца. Представлены доказательства высокой клинической эффективности физических тренировок, как важной составляющей кардиореабилитационных программ. В обзоре приведены результаты клинических исследований, посвященных кардиореабилитации, проводимых в разных странах.

Ключевые слова: кардиореабилитация, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, физические тренировки, реваскуляризация миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 30/01-2024

Рецензия получена 03/02-2024

Принята к публикации 12/02-2024



Для цитирования: Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Клинические эффекты применения тренировочных программ при кардиореабилитации. Опыт разных стран. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3936. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3936. EDN VGBAYB

Clinical effects of training programs in cardiac rehabilitation. Experience from different countries

Aronov D. M., Bubnova M. G.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The review discusses studies on clinical effects of exercise in patients after acute myocardial infarction and cardiovascular surgical interventions. Evidence of the high clinical effectiveness of training as an important component of cardiac rehabilitation programs is presented. The review presents the results of clinical studies on cardiac rehabilitation conducted in different countries.

Keywords: cardiac rehabilitation, coronary artery disease, acute myocardial infarction, physical training, myocardial revascularization.

Relationships and Activities: none.

Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942.

*Corresponding author:

mbubnova@gnicpm.ru

Received: 30/01-2024

Revision Received: 03/02-2024

Accepted: 12/02-2024

For citation: Aronov D. M., Bubnova M. G. Clinical effects of training programs in cardiac rehabilitation. Experience from different countries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3936. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3936. EDN VGBAYB

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КР — кардиореабилитация, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ФН — физические нагрузки, ФТ — физические тренировки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, CROS — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study.

Введение

Аэробные постоянные физические нагрузки (ФН) сыграли выдающуюся роль в развитии кардиореабилитации (КР) и показали свою эффективность. Эти нагрузки были простыми в использова-

нии, легкодоступными и безопасными. Несмотря на экспансию в последние годы других видов ФН (интервальных, анаэробных или резистивных), аэробные постоянные ФН в тренирующем режиме еще долго будут служить целям КР [1], оставаясь и в на-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

[Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0484-9805, Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942].

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Программы кардиореабилитации (КР) являются эффективным методом снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
- Систематические физические тренировки — основополагающий компонент программ реабилитации кардиологических больных.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследования, представленные из разных стран, подтверждают влияние КР, основанной на физических тренировках, на снижение риска сердечно-сосудистой смерти, повторных инфарктов миокарда и количества госпитализаций.
- Проанализированы причины разнонаправленного влияния исследований из разных стран и метаанализов, изучающих эффективность КР, на показатели смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac rehabilitation (CR) programs are an effective method for reducing the risk of cardiovascular events.
- Systematic physical training is a fundamental component of rehabilitation programs for cardiac patients.

What might this study add?

- Studies presented from different countries support the effects of exercise-based CR on reducing the risk of cardiovascular death, recurrent myocardial infarction, and hospitalizations.
- The reasons for the divergent influence of studies from different countries and meta-analyses examining the CR effectiveness on all-cause and cardiovascular mortality rates are analyzed.

стоящее время самым распространенным и надежным видом физических тренировок (ФТ) при КР.

Аэробные ФТ положительно влияют на кардиореспираторную систему, увеличивают окислительную способность скелетных мышц через разные стимулы, сигнальные пути и эпигенетические механизмы, что приводит к изменениям в сердечно-сосудистой системе, а именно: к увеличению сократительной способности миокарда, сердечного выброса при нагрузке, снижению общего периферического сопротивления, улучшению эндотелиальной функции и другим положительным эффектам [2-4].

Главным фактором эффективности любого вида лечения при ишемической болезни сердца (ИБС) является снижение летальных исходов и увеличение продолжительности жизни. К вторичным важным для больного положительным результатам лечения и КР можно отнести восстановление и сохранение трудоспособности, значимое улучшение качества жизни и течения основного заболевания — меньшее число обострений, требующих госпитализации, кардиохирургических операций и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

В истории использования методов КР ставились разные задачи. В первые десятилетия применения КР критерием положительной оценки терапевтических эффектов считалось восстановление трудоспособности. К концу прошлого века появились первые заслуживающие доверия сведения о снижении смертности и других серьезных инцидентов под влиянием применения КР.

Целью настоящего обзора явилась систематизация накопленных результатов исследований из разных стран с проведением анализа полученных

данных об истинной эффективности ФТ в программах КР независимо от страны выполнения исследования.

Материал и методы

Проведен обзор литературы на основании анализа открытых публикаций на русском и английском языках, полный текст которых имеется в открытом доступе в базах MEDLINE/PubMed, Scopus, Cochrane Library, PEDro, eLIBRARY и Google Scholar. В анализ включались исследования, выполненные в разных странах и оценивающие клинические эффекты КР на риск смерти/смертность, сердечно-сосудистые осложнения (ССО), частоту госпитализаций. Поиск осуществлялся по ключевым словам (на русском и английском языках): кардиореабилитация, физические тренировки, физические нагрузки, физическая активность, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство; cardiac rehabilitation, exercise therapy, physical training, physical exercise, physical therapy, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, coronary artery disease, coronary artery bypass, percutaneous coronary intervention. Поиск ограничивался исследованиями с участием лиц обоего пола >18 лет любой этнической группы за период 50 лет, но предпочтение отдавалось современным источникам.

Эффекты КР на сердечно-сосудистые события в разных странах с наблюдением до 10 лет

В последние десятилетия прошлого века под эгидой Всемирной организации здравоохранения выполнялись рандомизированные клинические исследования (РКИ) по изучению эффективности реабилитационных программ у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ). Одной из ранних и достойных упоминания работ по КР из-за ее исторической значимости является труд Sanne H (1973) [5]. Он был одним из группы скандинавских авторов, работавших по КР в тесном контакте с со-

ответствующим отделом Всемирной организации здравоохранения [6, 7].

В 1979 г в финской группе Kallio V, et al. были получены первые благоприятные результаты КР, основанной на ФТ, при наблюдении за 375 больными [8]. В группе больных, участвующих в КР, по сравнению с группой контроля в первые 6 мес. произошло меньше случаев серьезных сердечно-сосудистых инцидентов (18,6 vs 29,4%, $p=0,02$) и случаев внезапной смерти (5,8 vs 14,4%, $p<0,01$). Это был первый успех клинической КР.

Значительный интерес представляют результаты крупнейшего итальянского исследования GOSPEL (Global Secondary Prevention strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction) (2008), выполняемого почти на государственном уровне [9]. В нем приняли участие 78 кардиореабилитационных центров с общим количеством больных 3241, перенесших острый ИМ и прошедших одномесячное лечение и раннюю реабилитацию. Далее больные рандомизировались в две группы: одни в течение 3 лет участвовали в программах КР и вторичной профилактики, а другие продолжали только наблюдение у семейного врача. Программа КР состояла из контролируемых ФТ, мероприятий по изменению образа жизни и коррекции факторов риска. Через 6 мес. в группе интенсивного вмешательства сократилось количество курящих пациентов (на 80,2 vs 75,1% в группе обычного наблюдения, $p=0,02$), возросла физическая активность (на 24,3 vs 18,2%, соответственно, $p<0,05$), в 2,3 раза увеличилось число пациентов, придерживающихся средиземноморских привычек питания.

В гармонии с этими достижениями в исследовании GOSPEL между группами больных были обнаружены достоверные различия в частоте вторичных конечных точек. Так, у прошедших КР против не реабилитируемых больных отмечалось снижение случаев сердечно-сосудистой смерти (ССС), нефатального ИМ или инсульта на 33% ($p<0,02$); СССР и нефатального ИМ на 36% ($p=0,02$); фатального и нефатального инсульта на 48% ($p<0,05$). В то же время первичная комбинированная конечная точка, включавшая СССР, нефатальный ИМ или инсульт, потребность в реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или хронической сердечной недостаточности (ХСН), в основной и контрольной группах встречалась одинаково (в 16,1 и 18,2%, соответственно, $p=0,12$).

Следует признать, что 3-летняя комплексная программа КР оказалась действительно очень эффективной. Италия занимает одно из последних мест по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и имеет отличную действующую систему КР, вносящую достойный вклад в низкий уровень смертности от этих заболеваний.

В российском многоцентровом РКИ Ароновым Д. М. и др. (2009) изучалась эффективность длительных аэробных ФТ средней интенсивности в комплексной КР больных ИБС трудоспособного возраста [10]. В исследовании участвовали 15 центров из разных городов России и 392 больных, перенесших острые коронарные инциденты: ИМ, нестабильную стенокардию, ЧКВ. Через 3-8 нед. после выписки из стационара больные рандомизировались в основную ($n=197$) и контрольную ($n=195$) группы. В основной группе проводились ФТ средней интенсивности (50-60% от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) при

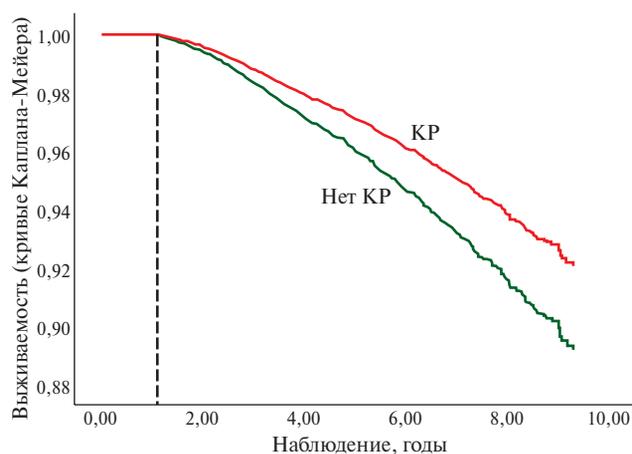


Рис. 1 Кривые Каплана-Мейера по выживаемости у реабилитированных и не реабилитированных больных, сопоставимых по полу, возрасту, диагнозу, примененному хирургическому вмешательству, медикаментозному лечению, коморбидности и некоторым другим показателям за 4-летний период наблюдения [адаптировано из 12].

Примечание: КР — кардиореабилитация.

нагрузочном тестировании) 3 раза/нед. по 45-60 мин в течение 1 года. Получены доказательства высокой эффективности ФТ (при сравнении с группой контроля) у данного контингента больных в отношении увеличения физической работоспособности, улучшения структурно-функциональных показателей левого желудочка и заметного роста концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности в крови (на 12,3%) ($p<0,001$). На фоне ФТ отмечалось сокращение частоты приступов стенокардии (на 50,9%) ($p<0,001$), потребности в приеме нитроглицерина (на 56,8%) ($p<0,001$), количества всех ССО (26 (14,8%) vs 47 (27%) случаев в группе контроля, $p<0,01$), серьезных ССО, таких как внезапная смерть/ИМ/инсульт/тромбоэмболия легочных артерий (5 (3%) vs 15 (8,7%) событий, соответственно) ($p<0,05$), числа дней нетрудоспособности из-за обострения ИБС (в пересчете на одного человека в год — 2,4 vs 4,2, соответственно) ($p<0,05$).

Американские исследователи Goel K, et al. (2011) оценивали влияние КР на риск смерти больных, перенесших острый ИМ и подвергнутых ЧКВ [11]. Для анализа использовался проспективный регистр клиники Mayo (Mayo Clinic PCI registry) с включением 2395 больных, из которых 40% ($n=964$) прошли, по крайней мере, хотя бы один сезон КР в течение 3 мес. после ЧКВ (в среднем 13 сезонов КР). Период наблюдения составил 6,3 года. Участие в КР было связано со снижением отношения рисков (ОР) смерти от всех причин на 45% (95% доверительный интервал (ДИ): 0,41-0,71; $p<0,001$), ОР СССР на 39% (0,41-0,91; $p=0,016$), ОР смерти/любого ИМ на 32% (0,55-0,84; $p<0,001$) и смерти/ИМ/ЧКВ/коронарного шунтирования (КШ) на 23% (0,65-0,91; $p=0,002$). Оказалось, чтобы предупредить развитие одной смерти после ИМ и ЧКВ необходимо лечить посредством КР 34 пациента в течение года и 22 пациента в течение 5 лет. В то же время авторы констатировали отсутствие снижения ОР развития повторного ИМ и повторных процедур реваскуляризации миокарда.

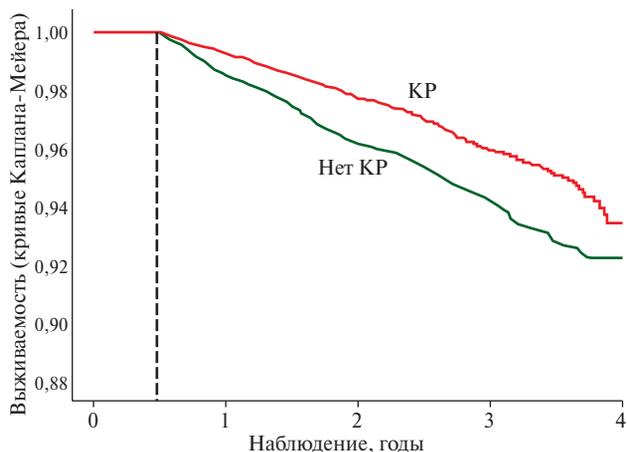


Рис. 2 Кривые Каплана-Мейера по выживаемости у реабилитированных и не реабилитированных больных за период наблюдения [адаптировано из 13].

Примечание: КР — кардиореабилитация.

В крупном голландском исследовании de Vries H, et al. (2015) изучали частоту смертельных исходов под влиянием КР у 35919 больных (это 22% от всей когорты больных в стране) с острым коронарным синдромом (ОКС)/острым ИМ, подвергнутых коронарной реваскуляризации или операции на клапанах сердца за 2007-2010гг [12]. Продолжительность программы КР составляла 12 нед. 85% больных выполняли аэробные ФТ умеренной интенсивности (65% от максимальной ЧСС, достигаемой при нагрузочном тестировании) с частотой 2-3 раза/нед. в течение ≥ 30 мин. Оплата реабилитационных услуг покрывалась за счет системы страхования пациентов. За 4 года наблюдения число смертей в группе реабилитированных больных ($n=11014$) составило 12,2 случая на 1000 человеко-лет, а в группе без реабилитации ($n=24905$) — 39,6 случая на 1000 человеко-лет наблюдения, т.е. у прошедших КР смертность была в 3,25 раз ниже. Среди больных, получавших КР после КШ, смертность равнялась 11,6 на 1000 человеко-лет vs 30,1 на 1000 человеко-лет в группе без реабилитации, т.е. встречалась в 2,6 раза реже. На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) по выживаемости наблюдавшихся больных за 4 года (ОР=0,68; 95% ДИ: 0,59-0,78). Исследователями был подсчитан риск смерти в раннем и позднем периодах наблюдения. Так, снижение ОР смерти на фоне КР составило: через 1 год — 50% (ОР=0,5; 95% ДИ: 0,37-0,67; $p<0,001$), через 2 года — 42% (0,58; 0,48-0,71; $p<0,001$) и через 4 года — 35% (0,65; 0,56-0,77; $p<0,001$). У больных после КШ эффективность КР в отношении снижения ОР смерти по указанным срокам равнялась 57% (0,43; 0,26-0,71; $p<0,001$), 46% (0,54; 0,38-0,75; $p<0,001$) и 45% (0,55; 0,42-0,74; $p<0,001$), соответственно. Эти результаты, несомненно, свидетельствуют о высокой значимости КР после КШ в предотвращении высокой смертности (в ~ 2 раза по сравнению с подобными же больными, которым не посчастливилось выполнить программу постоперационной реабилитации).

В этом же исследовании [12] представлены доказательства эффективности КР, основанной на ФТ, в отношении снижения смертности за 4-летний период наблюдения в разных подгруппах: без кардиохирургических

вмешательствах 12,7 смертей после КР и 40,9 смертей без проведения реабилитации на 1000 человеко-лет (ОР=0,71; 95% ДИ: 0,58-0,86; $p<0,01$), после острого ИМ 12,3 и 43,2%, соответственно (ОР=0,68; 0,57-0,82; $p<0,01$), без острого ИМ 12,1 и 24,5%, соответственно (ОР=0,57; 0,41-0,79; $p<0,01$). КР показала одинаковую эффективность в снижении смертности мужчин и женщин (11,9 и 13,3 смертей на 1000 человеко-лет, соответственно), но при отсутствии КР смертность в обеих подгруппах была высокой (40,0 и 39,0, соответственно). Отсутствие реабилитации играло существенную отрицательную роль особенно у больных >70 лет: у них смертность была в 2,7 раза выше, чем у реабилитируемых (67,7 и 24,9 смертей на 1000 человеко-лет). В целом ОР смерти у реабилитированных больных ≤ 70 лет и >70 лет снижался на 40% (0,45-0,78, $p<0,01$) и 32% (0,56-0,83, $p<0,01$), соответственно. Следует отдать должное авторам, выполнившим добротное исследование. Его результаты оказались вполне благоприятными при реабилитации различных подгрупп больных.

В 2022г были опубликованы результаты влияния КР на показатели смертности у больных, перенесших острый ИМ ($n=20895$), в условиях современного лечения в рамках крупного шведского национального регистра (SWEDENHEART registry) [13]. Наблюдение за больными продолжалось 4,55 ($\pm 2,33$) лет. Участие в программе КР, основанной на ФТ, привело к значимому эффекту КР, а именно к снижению ОР риска смерти от всех причин на 28% (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,62-0,83) (рисунок 2). После исключения из анализа больных, умерших в первые два года ($n=3217$), результаты оказались аналогичными — риск смерти от всех причин снижался на 30% (ОР=0,70; 95% ДИ: 0,60-0,82). При этом снижение такого риска было более заметным у женщин, чем у мужчин (ОР=0,54 vs ОР=0,81, соответственно, $p<0,05$), но оказалось сопоставимым в подгруппах: моложе и старше 63 лет (ОР=0,77 и ОР=0,70, соответственно), перенесших ИМ с подъемом ST и без подъема ST (ОР=0,76 и ОР=0,70), с нормальной (индекс массы тела $<26,9$ кг/м²) массой тела и избыточной массой тела/ожирением (ОР=0,69 и ОР=0,75), сахарным диабетом (СД) и без СД (ОР=0,73 и ОР=0,73), хронической болезнью почек и без этого заболевания (ОР=0,55 и ОР=0,77), фракцией выброса левого желудочка $<40\%$, 40-49% и $\geq 50\%$ (ОР=0,59, ОР=0,79 и ОР=0,76).

Как видно, исследования из разных стран показали возможность снижения риска смерти от всех причин и ССС под воздействием КР, основанной на ФТ. Особняком стоит исследование RAMIT (Rehabilitation After Myocardial Infarction Trial), выполненное в Великобритании и оценивающее эффекты КР у больных, перенесших острый ИМ [14]. В исследование был включен 331 пациент в период с 1997 по 2000гг. При лечении ИМ, главным образом, применялся тромболитиз. Программа КР включала ФТ и образовательный блок. Не было получено достоверного влияния КР на риск смерти (при сравнении с группой контроля) через 2 года (ОР=0,98; 95% ДИ: 0,74-1,30) и через 7-9 лет (ОР=0,99; 0,85-1,15). Значимый вклад в снижение риска смерти вносит тренирующая нагрузка, но существенное значение имеет интенсивность этой нагрузки, продолжительность и приверженность. К сожалению, в представленной статье эти аспекты не учтены.

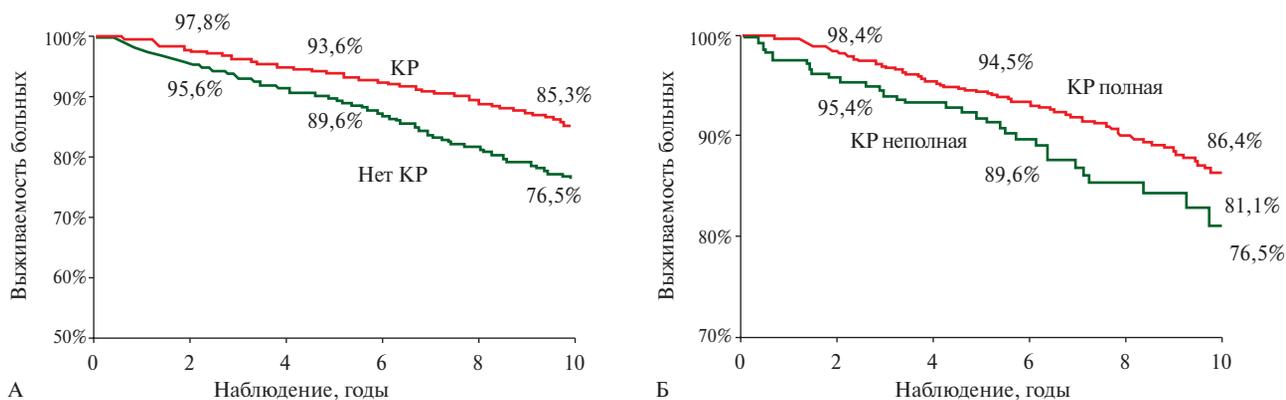


Рис. 3 Кумулятивная выживаемость (кривые Каплана-Мейера) после ЧКВ и ОКС в зависимости от участия или неучастия в программе КР (А) и выполнения или невыполнения полной программы КР (Б) [адаптировано из 19].

Примечание: КР — кардиореабилитация, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Эффекты КР на сердечно-сосудистые события в разных странах с наблюдением >10 лет

Выживаемость пациентов после перенесенного ИМ и других кардиологических операций с прохождением полного курса КР в более отдаленные сроки представляет большой интерес. Первые исследования с результатами ≥ 10 -летнего наблюдения были опубликованы в начале 90-х гг прошлого века [15, 16]. Данные о достоверном влиянии КР на снижение риска смерти от всех причин через ≥ 10 лет в ранних исследованиях оказались противоречивыми.

В шведское РКИ (1993) вошли больные, перенесшие острый ИМ: в группу КР — 147 человек и в группу сравнения — 158 человек [15]. Программа КР включала: ФТ (2 раза/нед. в течение 3 мес.), информацию о курении и диете, психологическую поддержку. Через 5 лет в группе КР относительно группы сравнения в 2 раза реже регистрировались ССО (39,5 vs 53,2%, $p < 0,05$) и повторный ИМ (17,3 vs 33,3%, соответственно, $p < 0,05$), а также наблюдался более частый возврат реабилитированных больных к работе (51,8 vs 27,4%, $p < 0,01$). Достоверное снижение риска смерти от всех причин после КР было зафиксировано только через 10 лет (42,2 vs 57,6% группы сравнения, $p < 0,01$). Через 10 лет прошедшие КР также реже умирали от ССО (36,7 vs 48,1%, $p < 0,001$), у них реже развивался повторный нефатальный ИМ (28,6 vs 39,9%, $p < 0,001$), а пациенты трудоспособного возраста чаще возобновляли трудовую деятельность (58,6 vs 22,0%, $p < 0,05$).

В финское РКИ (1995), организованное для оценки долгосрочного влияния на смертность комплексной программы КР, вошли 375 больных в возрасте до 65 лет после острого ИМ [16]. Программа КР стартовала через 1-2 нед. после развития острого ИМ и продолжалась 3 мес., но контакт с реабилитационной командой больные поддерживали в течение 3 лет. Через 3 года неучастие в КР повышало вероятность развития ССС в 2 раза (95% ДИ: 1,16-3,44; $p < 0,05$). Через 15 лет наблюдения в группе КР реже были случаи внезапной смерти (16,5 vs 28,9% в группе контроля, $p = 0,006$) и ССС (47,9 vs 58,5%, соответственно, $p = 0,04$). В то же время не было обнаружено достоверного влияния КР риск смерти от всех причин (64,4 в группе КР vs 66,8% в группе контроля).

В испанском РКИ (2005) авторы представили результаты 10-летнего наблюдения за 180 мужчинами >65 лет с низким риском, перенесших острый ИМ [17].

Пациенты рандомизировались в группу КР ($n = 90$) и группу сравнения ($n = 90$) на обычное лечение. В основной группе 10-летняя выживаемость равнялась 91,8%, в группе сравнения — 83,8% ($p = 0,04$). Явно видны преимущества пациентов, прошедших КР. В основной группе была ниже заболеваемость нефатальным ИМ (35,2 vs 63,2% больных группы сравнения, $p = 0,03$), нестабильной стенокардией (15,7 и 33,9%, $p = 0,02$, соответственно), ХСН (3,0 и 14,4%, $p = 0,02$), а также ниже потребность в коронарной реваскуляризации (8,4 и 22,9%, $p = 0,02$).

РКИ NEHDP (The National Exercise and Heart Disease Project), выполненное в США (1999), явилось одним из продолжительных по оценке отдаленных эффектов КР, наблюдение составило 19 лет [18]. В исследование вошли мужчины ($n = 651$), перенесшие острый ИМ. Больные ($n = 315$) тренировались 3 раза/нед. по 60 мин в течение 8 нед., по завершении этого курса им рекомендовалась лечебная гимнастика, плавание, велосипед, бег. Обследование пациентов осуществлялось через 3, 5, 10, 15 и 19 лет. Достоверного снижения риска смерти от всех причин и ССС у реабилитированных больных как в ранние, так и поздние сроки наблюдения получено не было. Авторы объясняют полученный результат тем, что через 2 года 23% больных прекратили тренироваться, тогда как 31% больных из группы контроля регулярно тренировались.

Исследователи из Роттердама (2018) оценивали эффективность мультидисциплинарной команды КР на 10-летнюю выживаемость больных, подвергнутых ЧКВ на фоне ОКС [19]. В РКИ было включено 1159 пациентов (средний возраст 58,8 лет, 77% мужчин), выживших после ОКС в течение 60 дней с последующим их разделением на группу КР и группу без КР. Реабилитация начиналась через 4-6 нед. после ЧКВ и включала: программу ФТ (1,5 ч 2 раза/нед. от 6 до 12 нед.), образовательные беседы по физической активности, принципам здорового питания, отказу от курения и управлению стрессом. Выполненной считалась программа КР, если больной проходил 75% должной программы ФТ. Пациенты, вовлеченные в программу КР, реже умирали через 5 лет (6,4%) и 10 лет (14,7%) по сравнению с больными без КР (10,4 и 23,5%, соответственно, $p < 0,001$ для 5 и 10 лет). Через 10 лет риск смерти на фоне КР снизился на 39% (ОР=0,61; 95% ДИ: 0,46-0,81; $p < 0,001$) (рисунок 3 А). При этом смертность была ниже у больных, выполнивших полный курс КР,

относительно тех, кто раньше прекратил участие в программе КР как через 5 лет (5,5 vs 8,6%, соответственно), так и через 10 лет (13,6 vs 18,9%). Итак, ОР 10-летней смертности при выполнении полной программы КР снижался на 46% (ОР=0,54; 95% ДИ: 0,42-0,70; $p<0,001$) (рисунк 3 Б).

В австралийском РКИ Beauchamp A, et al. (2013) ретроспективно оценивали риск смерти от всех причин через 14 лет среди 544 мужчин и женщин, перенесших острый ИМ, КШ или ЧКВ и прошедших от 6 до 12 сезонов КР [20]. Больные включались в исследование через 4 мес. после выписки из больницы. Участие в программе ФТ принимал 281 больной. Программа КР включала 1 ч ФН низкой/умеренной интенсивности и 1 ч образовательной программы в группах. Проводилась стратификация больных по полу, возрасту, диагнозу, трудоустройству, наличию СД, семейной истории и статусу курения. Больные, не участвовавшие в КР, умирали на 58% чаще (ОР 1,58; 95% ДИ: 1,16-21,15; $p=0,004$), чем участники программы КР. При этом у лиц, посетивших <25% от должных тренировочных занятий, риск смерти был в 2 раза выше, чем у посетивших $\geq 75\%$ тренировочных занятий (ОР=2,06; 95% ДИ: 0,80-5,29; $p=0,041$).

Эффективность КР на сердечно-сосудистые события в метаанализах, включающих разные страны

Снижает ли КР риск общей и ССС? Этот вопрос стал активно дискутироваться в последние годы в связи с оптимизацией известной лекарственной терапии, применением новых классов препаратов и увеличением доступности инвазивных/хирургических методов лечения. Целый ряд крупных РКИ и проспективных когортных исследований, выполненных в разных странах (включая вышеуказанные), подтверждают роль КР, основанной на систематических ФТ, в снижении риска смерти от всех причин и ССС у больных с разными формами ИБС. Крупные метаанализы по КР на основе ФТ, выполненные до 2011г, также отчетливо демонстрируют снижение риска смерти от всех причин на 13-28%, ССС на 22-36%, фатальных/нефатальных ИМ на 17-47% в когорте больных ИБС [21-27].

Крупный Кокрейновский систематический обзор и метаанализ по КР больных ИБС, опубликованный Anderson L, et al. в 2016г, включал 63 исследования из разных стран (Северная Америка, Австралия, Европа, Россия и Азия; 44 исследования были опубликованы до 1999г), 14486 пациентов (после ИМ, ЧКВ/КШ, со стенокардией и смешанная группа больных ИБС) со средним сроком наблюдения 12 мес. (от 6 мес. до 3 лет) [28]. Продолжительность курса ФТ составляла в среднем 6 мес. (от 1 до 12 мес.), частота тренировок 1-7 раз/нед. с длительностью 20-90 мин и интенсивностью 50-85% от максимальной ЧСС при нагрузочном тесте, или 50-95% от максимального потребления кислорода, или 11-15 баллов по шкале Борга. Данный метаанализ подтвердил эффективность КР с применением ФТ в снижении риска ССС (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,64-0,86) и частоты повторных госпитализаций (ОР=0,82; 0,70-0,96), но не в снижении риска смерти от всех причин (47 исследований, ОР=0,96; 0,88-1,04) и повторных ИМ (36 исследований, ОР=0,90; 0,79-1,04), как сообщалось в более ранних метаанализах.

Метаанализ Powell R, et al. (2018) с включением 4834 больных из разных стран (исследования 2001-2017гг;

средний период наблюдения 24,7 мес. — от 24 нед. до 10 лет) также не установил влияние КР на риск смерти от всех причин (19 исследований; $n=4194$) и ССС (9 исследований; $n=1182$), но подтвердил снижение частоты госпитализации [29].

Данные метаанализа van Halewijn G, et al. 2017г (7691 больным с разными формами атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания — после ИМ, ЧКВ, с периферическим атеросклерозом, ишемическими цереброваскулярными инцидентами, ИБС, СД, артериальной гипертонией; с продолжительностью КР в среднем 12 мес. и периодом последующего наблюдения 24 мес.) согласуются с результатами метаанализа Anderson L, et al. (2016) [28] и Powell R, et al. (2018) [29] в отношении отсутствия снижения риска смерти от всех причин (ОР=1,00; 95% ДИ: 0,88-1,14) [30]. При этом применение КР на основе ФТ подтверждает достоверное снижение риска развития ССС на 58% (95% ДИ: 0,21-0,88), ИМ на 30% (95% ДИ: 0,54-0,91) и цереброваскулярных событий на 60% (95% ДИ: 0,22-0,74).

Такие разноречивые данные в метаанализах, в первую очередь, в отношении динамики смертности после применения КР объяснить не просто. Возможно, это связано с включением более поздних исследований. Благодаря достижениям современной медицины больным открыт широкий доступ к методам реваскуляризации миокарда (тромболизису, ЧКВ), что позволяет достигать лучших результатов. На основании этого некоторые исследователи выдвигают тезис о том, что КР может оказывать меньшее влияние на клинические исходы в эпоху современного лечения, хотя Кокрейновский обзор Anderson L, et al. (2016) включал метарегиональный анализ, не показавший влияние года публикации на эффективность КР. Другие исследования и метаанализы последних лет также опровергают данное положение.

Oliveros MJ, et al. (2022) провели вторичный анализ результатов метаанализов Anderson L, et al. (2016), van Halewijn G, et al. (2017), Powell R, et al. (2018) и дополнили их новыми исследованиями, опубликованными до 2020г [31]. Была поставлена цель — оценить эффективность КР в разные периоды: в эру посттромболиза (РКИ с 1990-х гг), в эру пост-ангиопластики (РКИ с 2000-х гг) и суммарный эффект РКИ разных периодов. В анализ вошло 15036 больных в возрасте 47,5-76,9 лет, преимущественно (>75%) мужчины. Было показано отсутствие влияния КР на риск смерти от всех причин с течением времени, тогда как снижение ССС в эру посттромболиза составило 33% (95% ДИ: 0,48-0,94), в эру пост-ангиопластики — 52% (0,28-0,83) и суммарно во все периоды — 25% (0,65-0,86). Обнаружено снижение частоты госпитализации на 21% (0,66-0,94), 24% (0,57-1,00) и на 17% (0,71-0,96), соответственно. Однако исследователи говорят об осторожности оценки представленных результатов, поскольку программы физической реабилитации различались в исследованиях, объем и интенсивность ФТ были разными и иногда довольно малыми и низкими, имелись значительные потери больных в период наблюдения из-за их невысокой приверженности. Наблюдалась и другие ограничения, способные повлиять на риск смерти от всех причин. Так, во многих исследованиях в группах сравнения применялись более активные методы восстановления, что ми-

нимизировало разницу между реабилитируемыми и не реабилитируемыми больными. Кроме того, показания к применению тромболитика и ЧКВ в разных странах, вероятно, могли различаться. Наконец, большинство исследований, включенных Oliveros MJ, et al. в анализ, выполнялись в центрах третичной медицинской помощи и странах с высоким уровнем экономического дохода, что ограничивало возможность их обобщения.

В противоположность вышеперечисленным результатам, снижение риска смерти от всех причин после применения КР было продемонстрировано: в исследовании CROS (The Cardiac Rehabilitation Outcome Study — метаанализ 2016г; n=219702 после ИМ и/или КШ; наблюдение в среднем 40 мес.) в разных группах — от 36 до 63% [32]; в систематическом обзоре Sumner J, et al. (2017г; 8 наблюдательных исследований 2000-х гг в 6 странах — США, Канада, Испания, Германия, Дания и Корея; n=9836 после ИМ; наблюдение до 24 мес.) — на 53% [33]; в метаанализе Kim C, et al. (2021г; 14 исследований 2000-х гг из Европы и Северной Америки; n=74520 после ИМ; наблюдение от 1 года до 10 лет) — на 28% [34]. Снижение ССС после КР составляло в исследовании CROS после ИМ — 56% (95% ДИ: 0,24-0,82) и после КШ — 36% (0,51-0,81) [32], систематическом обзоре Sumner J, et al. — 57% (0,23-0,79) [33] и метаанализе Kim C, et al. — 57% (0,23-0,79) [34].

В исследованиях по КР, вошедших в метаанализы, наряду с ФТ применялись и другие реабилитационные вмешательства. Неясно, каков вклад разных вмешательств, сочетающихся с физической реабилитацией, в снижение смертности. Кроме того, в исследованиях различаются подходы к применению тех или иных реабилитационных вмешательств и компонентов физической реабилитации.

Abell V, et al. (2017) в рамках систематического обзора и метаанализа, включавшего 69 исследований и 13423 больных с ИБС от 49 до 80 лет (средний возраст 54 года, 83% мужчины) поставили цель изучить взаимосвязи между отдельными компонентами физической реабилитации (такими как интенсивность и частота ФТ) и клиническими исходами [35]. В исследованиях оценивались вмешательства, заметно различающиеся по компонентам ФТ: во всех 72 исследованиях применялась аэробная тренирующая ФН. Дополнительно в 31 исследовании использовались резистивные или силовые нагрузки с собственным телом, в 8 исследованиях — высокоинтенсивная интервальная тренировка, в 6 исследованиях только дозированная ходьба. Продолжительность курса ФТ составила 3 мес. с частотой 3 раза/нед. и средней длительностью одной тренировки 49±19 мин. Интенсивность ФТ широко варьировала между исследованиями. Эффективность оценивалась за 10-летний период наблюдения.

КР, основанная на ФТ, против обычной помощи показала эффективность в снижении риска смерти от всех причин (ОР=0,90; 95% ДИ: 0,83-0,99, p=0,003), ССС (ОР=0,74; 0,65-0,86, p<0,0001) и ИМ (ОР=0,80; 0,70-0,92). Не было продемонстрировано существенных различий между группами пациентов, получавших разные компоненты ФТ. В то же время при высокой приверженности ФТ (посещаемость занятий ≥75% от должного) отмечалось более заметное снижение риска общей смерти (ОР=0,81; p=0,042) и ССС (ОР=0,72; p=0,045). Выполненный метаанализ не показал преимущества ФТ вы-

сокой интенсивности перед ФТ низкой интенсивности в снижении риска смерти и предупреждении развития ИМ в отдаленные сроки наблюдения. Напротив, метаанализ продемонстрировал пользу от применения именно аэробной ФТ умеренной интенсивности в снижении потребности выполнения ЧКВ. В то же время было установлено, что тренирующие ФН высокой интенсивности (до 91% от максимальной ЧСС), сопровождающиеся ростом ЧСС на 1%, повышают необходимость выполнения ЧКВ на 5% (p=0,047).

Метаанализ Müller-Riemenschneider F, et al. (2010) с включением 35 исследований (26 РКИ, 1 нерандомизированное исследование, 8 метаанализов) установил усиление эффекта от применения ФТ на снижение риска смерти (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,59-0,98) при многофакторном вмешательстве, т.е. при сочетании ФТ с коррекцией питания, отказом от курения и психологической поддержки (ОР=0,48; 0,28-0,82) [36].

По данным вышеописанного метаанализа Halewijn G, et al. (2017) достоверная динамика случаев смерти от всех причин имела только у больных ИБС, вовлеченных в комплексную программу КР с коррекцией ≥6 факторов риска — снижение на 37% (0,43-0,93) и в программу КР с тщательным контролем выписки и постоянства приема гипотензивных и липид-снижающих препаратов — снижение на 65% (95% ДИ: 0,18-0,70) [30].

Масштабное исследование CROS II подтвердило эффективность комплексной КР с обязательным включением ФТ в снижении риска смерти от всех причин на фоне современной кардиопротективной терапии у больных после ОКС и/или КШ [37]. Было продемонстрировано, что мультикомпонентная программа КР предпочтительнее программы КР, основанной только ФТ. Во многом это связано с дополнительным положительным влиянием на образ жизни пациента, его сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска, приверженность терапии и тренировкам. В CROS II было включено 31 исследование (3 РКИ, 9 проспективных когортных исследований, 19 ретроспективных когортных исследований; дата публикации последнего исследования 2018г) и 228337 больных (50653 больных после ОКС, 14583 больных после КШ и 163101 больных — смешанная когорта с ИБС); наблюдение составило от 9 мес. до 14 лет.

На фоне КР в разных типах исследований снижение риска смерти от всех причин составило: после ОКС — от 36% (0,53-0,76) до 80% (0,20; 0,08-0,48); после КШ — 38% (0,54-0,70) и в смешанной когорте больных ИБС — 48% (0,36-0,77); снижение ССС было: 56% (0,24-0,82), 36% (0,51-0,81) и 46% (0,36-0,80), соответственно. Снижение ОР развития основных ССО и цереброваскулярных событий на фоне КР произошло после ОКС на 45% (0,39-0,77) и в смешанной когорте больных ИБС на 15% (0,74-0,98).

Среди возможных причин, объясняющих различия в результатах исследований из разных стран и метаанализах, называют включение в них больных с разным риском осложнений. Можно полагать, что менее заметное снижение показателей смертности и других ССО может наблюдаться у больных с относительно низким риском осложнений. Важным является определение факторов, значимо влияющих на снижение риска смерти от всех причин и ССС, а также предотвращающих повторную госпитализацию. Среди независимых предикторов высокой

смертности в исследованиях по КР фигурируют: возраст, наличие стенокардии, ИМ в анамнезе, артериальная гипертензия, СД, любая форма курения [38, 39]. Например, в шведском исследовании показатели смертности после КР были ниже у тех, кто никогда не курил (23,3 vs 46,3% никогда не курящих в группе контроля; $p=0,09$) и у тех, кто бросил курить (29,4 vs 50% бросивших курить в группе контроля; $p<0,05$) [38]. Наше исследование показало, что у некурящих, перенесших острый ИМ, количество всех ССО (внезапная смерть, повторный ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии) за год наблюдения после КР, основанной на ФТ, составило 8,2 vs 16,7% ($p<0,05$) у некурящих из группы контроля, а у курящих больных — 24,4 vs 44,2%, ($p<0,05$), т.е. практически в 2 раза меньше [40]. В то же время видно, что количество всех ССО, несмотря на применение КР, в группе курящих было в 3 раза больше. Знание тех факторов, которые могут служить барьерами на пути достижения оптимальных результатов КР, позволит своевременно корректировать их.

Имеются и другие причины разночтения результатов исследований, связанные с трудностями оценки методологических подходов, применяемых в исследованиях: гетерогенность исследуемой когорты пациентов, разный процент включения больных с низким риском осложнений и возможно имеющих меньшую пользу от КР, небольшие группы пациентов, отсутствие учета сопутствующей терапии, отсутствие учета интенсивности и продолжительности применяемой тренирующей нагрузки (ФТ представлена разными видами нагрузок), различная длительность программы КР, разные страны проведения исследования с их национальными и этническими особенностями, невнимание к вопросам приверженности тренировочным занятиям и точности выполнения врачебных рекомендаций и т.д.

Заключение

Представленные результаты крупных работ по изучению эффективности КР, выполненных в раз-

ных странах, в т.ч. в России, показывают достаточно хорошую эффективность программ реабилитации. В каждом исследовании сравнивали обычное медикаментозное лечение с немедикаментозным методом терапии по программам КР. Показано, что использование медикаментозных методов терапии в совокупности с хирургическими и инвазивными процедурами способно улучшить течение болезни на определенную долю возможной эффективности. Прибавление к результатам обычного лечения эффектов КР (различных немедикаментозных методов лечения — регулярных аэробных ФТ) значительно и достоверно повышает общую конечную эффективность лечения.

Комплексная КР, основанная на применении аэробных ФТ, у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями после острых коронарных событий в большинстве случаев приводит к стабильному течению болезни, достоверному уменьшению конечных клинических точек и дней нетрудоспособности. У больных быстрее восстанавливается физическая работоспособность, улучшаются показатели качества жизни и психологический статус, чаще и в более ранние сроки достигаются целевые показатели факторов риска (артериального давления, ЧСС, уровней липидов крови, глюкозы, массы тела). Среди реабилитированных больных возврат к труду и сохранение хорошей трудоспособности на 20-30% выше, чем у подобных больных без реабилитации.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(5):460-95. doi:10.1177/2047487320913379.
2. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res* 2015;117:207-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305205.
3. McGee SL, Hargreaves M. Exercise adaptations: molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:495-505. doi:10.1038/s41574-020-0377-1.
4. Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, et al. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *Eur Heart J.* 2023;44:1874-89. doi:10.1093/eurheartj/ehad170.
5. Sanne H. Exercise tolerance and physical training of non-selected patients after myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl.* 1973; 551:1-124.
6. Sanne H. Physical training after myocardial infarction. *Bibl Cardiol.* 1976;36:164-73.
7. Sanne H. Rehabilitation after a myocardial infarction. *Acta Med Scand Suppl.* 1986;712:72-8. doi:10.1111/j.0954-6820.1986.tb13960.x.
8. Kallio V, Hämmäläinen H, Hakila J, et al. Reduction in sudden deaths by a multifactorial intervention programme after acute myocardial infarction. *Lancet.* 1979;2(8152):1091-4. doi:10.1016/s0140-6736(79)92502-9.
9. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al.; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2194-204. doi:10.1001/archinte.168.20.2194.
10. Aronov DM, Krasnitsky VB, Bubnova MG, et al. and a group of coworkers. Physical Training at Ambulatory-Polyclinical Stage in Complex Rehabilitation and Secondary Prevention of Patients With Ischemic Heart Disease After Acute Incidents. Effect on Physical Working Capacity, Hemodynamics, Blood Lipids, Clinical Course and Prognosis (Russian Cooperative Study). *Kardiologiya* 2009;(3):49-56. (In Russ.) Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова М. Г. и группа соисполнителей.

- Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). Кардиология. 2009;(3):49-56.
11. Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, et al. Impact of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention in the Community. *Circulation*. 2011;123:2344-52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983536.
 12. de Vries H, Kemps HMC, van Engen-Verheul MM, et al. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Hear J*. 2015;36(24):1519-28. doi:10.1093/eurheartj/ehv111.
 13. Ekblom Ö, Cider Å, Hambraeus K, et al. Participation in exercise-based cardiac rehabilitation is related to reduced total mortality in both men and women: results from the SWEDEHEART registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:485-92. doi:10.1093/eurjpc/zwab083.
 14. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012;98:637-44. doi:10.1136/heartjnl-2011-300302.
 15. Hedbäck B, Perk J, Wodlin P. Long-term reduction of cardiac mortality after myocardial infarction: 10-year results of a comprehensive rehabilitation programme. *Eur Heart J*. 1993;14:831-5. doi:10.1093/eurheartj/14.6.831.
 16. Hämäläinen H, Luurila OJ, Kallio V, et al. Reduction in sudden deaths and coronary mortality in myocardial infarction patients after rehabilitation. 15-year follow-up study. *Eur Heart J*. 1995;16:1839-44. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060837.
 17. Maroto Montero JM, Artigao Ramirez R, Morales Durán MD, et al. Cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *Rev Esp Cardiol*. 2005;8(10):1181-7.
 18. Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisanet M. for the NEHDP Project Staff. Results of a Multicenter Randomized Clinical Trial of Exercise and Long-Term Survival in Myocardial Infarction Patients. *Circulation*. 1999;100:1764-9. doi:10.1161/01.cir.100.17.1764.
 19. Sunamura M, ter Hoeve N, van den Berg-Emons RJG, et al. Cardiac rehabilitation in patients with acute coronary syndrome with primary percutaneous coronary intervention is associated with improved 10-year survival. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2018;4:168-72. doi:10.1093/ehjqcco/qcy001.
 20. Beauchamp A, Worcester M, Ng A, et al. Attendance at cardiac rehabilitation is associated with lower all-cause mortality after 14 years of follow-up. *Heart*. 2013;99(9):620-5. doi:10.1136/heartjnl-2012-303022.
 21. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomised clinical trials. *JAMA*. 1988;260:945-50.
 22. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:234-44. doi:10.1161/01.cir.80.2.234.
 23. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2001;Cd001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.
 24. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(9):659-72. doi:10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010.
 25. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J of Medicine*. 2004;116(110):682-92. doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.009.
 26. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-84. doi:10.1016/j.ahj.2011.07.017.
 27. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7(7).CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub2.
 28. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.
 29. Powell R, McGregor G, Ennis S, et al. Is exercise-based cardiac rehabilitation effective? A systematic review and meta-analysis to re-examine the evidence. *BMJ Open*. 2018;8:e019656. doi:10.1136/bmjopen-2017-019656.
 30. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 232:294-303. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.125.
 31. Oliveros MJ, Serón P, Buitrago-García D, et al. Cardiac rehabilitation effectiveness for coronary artery disease by clinical era: trial sequential analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:e18-21. doi:10.1093/eurjpc/zwaa110.
 32. Rauch B, Davos CH, Doherty P, et al. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies — The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:1914-39. doi:10.1177/2047487316671181.
 33. Sumner J, Harrison A, Doherty P. The effectiveness of modern cardiac rehabilitation: A systematic review of recent observational studies in non-attenders versus attenders. *PLoS One*. 2017;12:e0177658. doi:10.1371/journal.pone.0177658.
 34. Kim C, Choi I, Cho S, et al. Do Cardiac Rehabilitation Affect Clinical Prognoses Such as Recurrence, Readmission, Revascularization, and Mortality After AMI?: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med*. 2021;45(1):57-70. doi:10.5535/arm.20080.
 35. Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. The contribution of individual exercise training components to clinical outcomes in randomized controlled trials of cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-regression. *Sports Med Open*. 2017;3(19):2-31. doi:10.1186/s40798-017-0086-z.
 36. Müller-Riemenschneider F, Meinhard C, Damm K, et al. Effectiveness of nonpharmacological secondary prevention of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:688-700. doi:10.1097/HJR.0b013e32833a1c95.
 37. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1756-74. doi:10.1177/2047487320905719.
 38. Medina-Inojosa JR, Grace SL, Supervia M, et al. Dose of Cardiac Rehabilitation to Reduce Mortality and Morbidity: A Population-Based Study. *Am Heart Assoc*. 2021;10:e021356. doi:10.1161/JAHA.120.021356.
 39. Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-

- up study. Eur Heart J. 2019;40:678-85. doi:10.1093/eurheartj/ehy417.
40. Bubnova MG, Aronov DM, Novikova NK. Influence of tobacco smoking on clinical efficacy of a 1-year rehabilitation programme for myocardial infarction patients of economically active age. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):26-33. (In Russ.) Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Новикова Н. К. Влияние курения на клинические эффекты годичной программы физической реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):26-33. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-26-33.

Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам

Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Представлена вторая публикация, посвященная вопросам классификации основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Несмотря на то, что традиционно в проблеме приверженности к лечению центральная роль отводится пациентам, роль лечащих врачей крайне значима как в назначении/неназначении доказанно эффективной и безопасной терапии, так и во влиянии на приверженность больных врачевым рекомендациям. Это привело к выделению особого типа приверженности — приверженности врачей основным принципам рационального лечения. Сбор, анализ и систематизация информации, а также разработка на ее основании классификации приверженности/неприверженности врачей стали целью данной обзорно-аналитической работы. Информационный поиск проводился по ключевым словам среди русско- и англоязычных источников. При составлении классификации были выделены категории приверженности/неприверженности в соответствии с выполнением врачами основных положений клинических рекомендаций по назначению и проведению длительной терапии больных хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), а также следованию официальным инструкциям к лекарственным препаратам, которые отражают данные о клинической фармакологии, основных побочных эффектах, межлекарственном взаимодействии препаратов. Классификация приверженности/неприверженности врачей к выполнению принципов рационального лечения пациентов с ХНИЗ может быть использована при разработке электронных систем поддержки принятия врачебных решений для проведения терапии с доказанной эффективностью и безопасностью в конкретных клинических ситуациях. Кроме того, на основе разработанной классификации возможно создание чек-листов для контроля специалистами по организации здраво-

охранения реализации мероприятий по рациональному лечению больных ХНИЗ.

Ключевые слова: классификация, приверженность/неприверженность врачей, клинические рекомендации, официальные инструкции к лекарственным препаратам.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/01-2024

Рецензия получена 05/02-2024

Принята к публикации 16/02-2024



Для цитирования: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть II: приверженность врачей положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3920. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3920. EDN LYAWCO

Информация о предыдущей публикации: Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3603. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3603.

Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part II: physician adherence to clinical guidelines and official drug labels

Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The second publication is presented, devoted to the classification of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Despite the fact that patients play a central role in the problem of

medical adherence, the role of attending physicians is extremely significant both in prescribing/non-prescribing proven effective and safe therapy, and in influencing patient medical adherence. This led

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yuvlu@mail.ru

[Лукина Ю. В.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П. — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

to the identification of a special commitment type — the physician adherence to the basic principles of rational treatment. Collection, analysis and systematization of information, as well as the related development of a classification of physician adherence/non-adherence were the aim of this review and analytical work. We searched data using keywords among Russian and English-language sources. When compiling the classification, categories of adherence/non-adherence were identified in accordance with the implementation by physicians of the main provisions of clinical guidelines for long-term therapy for patients with non-communicable diseases (NCDs), as well as following official drug labels reflecting data on clinical pharmacology, the main side effects, drug-drug interactions. The classification of physician adherence/non-adherence to implementing the principles of rational treatment of patients with NCDs can be used in the development of electronic medical decision support systems for providing therapy with proven effectiveness and safety in specific clinical situations. In addition, on the basis of the developed classification, checklists for monitoring by healthcare specialists of the implementation of the rational treatment of patients with chronic NCDs should be created.

Keywords: classification, physician adherence/non-adherence, clinical guidelines, official drug labels.

Relationships and Activities: none.

Lukina Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P. ORCID: 0000-0001-6395-2584, Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: yuvlu@mail.ru

Received: 19/01-2024

Revision Received: 05/02-2024

Accepted: 16/02-2024

For citation: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part II: physician adherence to clinical guidelines and official drug labels. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3920. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3920. EDN LYAWCO

Information about the previous publication: Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu., Drapkina O. M. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3603. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3603.

КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Проблема приверженности врачей к соблюдению клинических рекомендаций и следованию положениям официальных инструкций к лекарственным препаратам выделена в отдельный тип приверженности, однако изучена гораздо хуже, чем приверженность пациентов к лечению.
- К настоящему времени не разработано классификации приверженности/неприверженности врачей выполнению основных принципов рационального лечения.

Что добавляют результаты исследования?

- С помощью литературного поиска выделены ведущие категории приверженности/неприверженности врачей.
- Разработана классификация приверженности/неприверженности врачей к положениям клинических рекомендаций и официальных инструкций к лекарственным препаратам.

Key messages

What is already known about the subject?

- The problem of physician adherence to clinical guidelines and official drug labels is identified as a separate type of adherence, but has been studied much less well than patient medical adherence.
- To date, no classification of physician adherence/non-adherence to the implementation of the basic principles of rational treatment has been developed.

What might this study add?

- Using a literature search, the leading categories of physician adherence/non-adherence of doctors were identified.
- A classification of physician adherence/non-adherence to clinical guidelines and official drug labels has been developed.

Введение

Настоящая публикация является второй из планируемого ряда работ по созданию классификаций основных параметров приверженности и качества фармакотерапии.

Вопросы приверженности к терапии и поиск эффективных путей повышения приверженности являются одними из наиболее актуальных для современной медицинской науки и клинической

практики. В докладе Всемирной организации здравоохранения, посвященном проблеме приверженности, подчеркивается исключительная важность решения вопросов, связанных с соблюдением больными врачебных рекомендаций: "Повышение приверженности может оказаться более эффективным способом влияния на здоровье населения, чем любое совершенствование отдельных методов лечения" [1].

В то же время, достижение основных целей рационального лечения пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), повышение качества жизни и улучшение прогноза заболевания и жизни, невозможно без назначения качественной терапии, что во многом зависит от врачебных решений в каждой конкретной ситуации. Термином, отражающим именно эту сторону лечения, стало понятие "приверженность врачей к рациональному лечению пациентов с ХНИЗ".

Согласно действующему законодательству Российской Федерации (РФ), медицинская помощь должна оказываться на основании клинических рекомендаций (КР), а также учитывать стандарты, составленные на основе положений КР и включающие назначение зарегистрированных в России лекарственных препаратов (ЛП) в соответствии с официальной инструкцией по их применению¹.

В литературе наиболее часто термин "приверженность врачей" применяется для определения степени их следования положениям современных КР ("physician adherence to clinical guidelines"). Это имеет под собой основание, т.к. именно в КР отражены известные на современном этапе методы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации пациентов с определенными нозологиями, а также значимость этих методов на основании данных доказательной медицины. На сегодняшний день подтверждено, что приверженность врачей к соблюдению положений КР уменьшает вероятность врачебных ошибок, повышает качество назначенного лечения и положительно влияет на приверженность пациентов к терапии и их удовлетворенность лечением [2-4].

Тем не менее, КР – не единственные документы, помогающие определить с точки зрения доказательной медицины наиболее приемлемые, эффективные и безопасные методы лечения. Документами, дополняющими положения КР по лекарственной терапии и профилактике заболеваний, следование которым позволяет повысить, прежде всего, безопасность лечения, являются официальные инструкции к медицинским препаратам. Именно в официальных инструкциях по медицинскому применению ЛП отражены фармакологические свойства препарата, показания и противопоказания к его применению, в т.ч. у пациентов определенных групп (пожилые, беременные, дети и др.), побочные эффекты, а также основные сведения по дозированию, способу введения, особенностям приема (кратность, длительность лечения, сочетание с приемом пищи, определенными видами продуктов, другими ЛП).

Следует подчеркнуть, что приверженность врачей изучена хуже, чем приверженность пациентов к лечению [5-9]. В то же время, как и в отношении приверженности больных, отсутствуют утвержденные терминология и методология определения приверженности/неприверженности врачей [10]. В целом ряде российских и зарубежных исследований была продемонстрирована недостаточная приверженность врачей положениям современных КР, выявлены нерациональные, ошибочные назначения ЛП при лечении пациентов с ХНИЗ [11-16].

Как и для приверженности больных, к настоящему времени не существует общепринятой классификации, характеризующей основные виды приверженности/неприверженности врачей к выполнению регулирующих документов и руководств по лечению пациентов с ХНИЗ.

Целью настоящей публикации (часть II) является сбор и систематизация данных об основных, выделенных к настоящему времени, видах приверженности/неприверженности врачей к выполнению положений КР, положений официальных инструкций к ЛП и разработка классификации для данного типа приверженности.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для определения основных видов приверженности/неприверженности врачей, а также для получения более подробной информации о каждом из видов проводился по следующим ключевым словам: приверженность врачей (physicians' adherence, physicians' compliance), клинические практические рекомендации (clinical practice guidelines), клиническая инертность (clinical inertia), медицинские ошибки (medical errors), несоответствующие назначения (inappropriate prescriptions/prescribing), применение препаратов "off-label", офф-лейбл (off-label drug use). Был выполнен анализ литературных данных за период 2008-2023гг, также в работу были включены более ранние источники, выявленные при литературном поиске и отражающие данные по терминологии, определению основных характеристик приверженности/неприверженности врачей. Для поиска использовались русско- и англоязычные источники электронных поисковых ресурсов сети Интернет: PubMed, the Cochrane databases, Google, Yandex; а также системы индексирования РИНЦ, Scopus, Web of Science, электронные ресурсы издательств Springer, Elsevier, Dove Medical Press и др.

При составлении классификации был использован фасетный метод, при котором выделяются относительно независимые, сгруппированные по ведущему признаку классы (фасеты). Этот же метод использовался нами ранее при составлении классификации основных видов приверженности/неприверженности пациентов к лечению [17].

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.06.2022). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.

Результаты

Основными документами, в которых содержатся сведения о доказанных на данном временном этапе эффективных методах диагностики, лечения, реабилитации и профилактики при различных заболеваниях, являются КР. Положения КР помогают врачам принять верное решение по выбору этих методов в каждом конкретном случае, и альтернативы данным документам к настоящему времени нет. По результатам ряда исследований внедрение КР в клиническую практику приводит к более частому использованию лечащими врачами методов, обладающих эффективностью с точки зрения доказательной медицины², а в некоторых случаях — к улучшению отдаленных исходов заболеваний [18–22]. В РФ с 1 января 2019г применение положений КР в медицинской практике получило юридическое обоснование в виде Федерального закона № 489-ФЗ от 25.12.2018г.³

При анализе научной литературы, соответствующей критериям поиска, было выявлено, что большое количество работ посвящено проблеме приверженности врачей положениям КР. По-видимому, это обусловлено их основополагающим значением для современной эффективной и безопасной стратегии по ведению пациентов с определенной патологией.

Основными критериями исследований приверженности врачей КР являются выбор и назначение ЛП с доказанной эффективностью, достижение целевых дозировок (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), целевых значений ряда показателей (артериального давления, холестерина липопротеинов низкой плотности, международного нормализованного отношения, гликированного гемоглобина и др.) [2, 13, 23–26].

Помимо перечисленных, значимыми аспектами приверженности врачей при проведении фармакотерапии являются проблемы полифармации и клинической инертности врачей в достижении определенных рекомендациями целевых показателей эффективности лечения.

Полифармация — назначение большого количества ЛП — в настоящее время подразделяется на

рациональную (оправданное, например, по причине мультиморбидности назначение большого числа ЛП пациенту) и нерациональную, которая нередко является следствием так называемых нерациональных или несоответствующих лекарственных назначений [27, 28].

Феномен клинической инертности, описанный еще в 2005г O'Connor PJ, представляет собой недостаточную активность действий врача по интенсификации лечения для достижения научно обоснованных целей терапии больных ХНИЗ, вследствие чего эти цели не достигаются. Этим, как считают авторы, обусловлено повышение риска потенциально предотвратимых неблагоприятных исходов болезни⁴. Факт, что клиническая инертность является одной из составляющих неприверженности врачей к осуществлению принципов рационального лечения подтверждается тем, что основные источники данной проблемы ассоциируются с факторами, связанными с врачами и системой здравоохранения, что было подтверждено в последующих исследованиях данного феномена [29]. Обращает на себя внимание прослеживаемая аналогия с группами факторов приверженности/неприверженности пациентов к лечению по классификации Всемирной организации здравоохранения, где также была выделена группа факторов, связанных с врачами и системой организации здравоохранения [1]. Таким образом, рациональная и нерациональная полифармация, а также клиническая инертность были определены как важные составляющие приверженности/неприверженности врачей основным положениям КР.

Очевидно, что приверженность врачей тесно связана с качеством назначаемого лечения, особенно фармакотерапии. Согласно 10 принципам надлежащего назначения ЛП, сформулированным Британским обществом фармакологов, приверженность врачей КР и другим утвержденным в стране формулярам является одной из значимых составляющих данного перечня⁵.

Документами, дополняющими положения КР по лекарственной терапии и профилактике заболеваний, следование которым позволяет повысить, прежде всего, безопасность лечения, являются официальные инструкции к медицинским препаратам. Любое назначение вне положений официальной инструкции (по необозначенным в инструкции показаниям, в иных

² Panteli D, Legido-Quigley H, Reichebner C, et al. Clinical Practice Guidelines as a quality strategy. In: Busse R, Klazinga N, Panteli D, et al., editors. Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies (Health Policy Series, No. 53.) [Электронный ресурс]. 2019. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549283/>.

³ Федеральный закон от 25 декабря 2018г № 489-ФЗ "О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. 2018. Режим доступа: <http://ivo.garant.ru/#/document/72136974/paragraph/1/doclist/49/showentries/0/highlight/ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 489-ФЗ ОТ 25.12.2018 Г.:1>.

⁴ O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, et al. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) [Электронный ресурс]. 2005. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20513/>.

⁵ Ten Principles of Good Prescribing. Available at <https://www.bps.ac.uk/education-engagement/teaching-pharmacology/ten-principles-of-good-prescribing>.

Классификация приверженности/неприверженности врачей
положениям КР и официальных инструкций по медицинскому применению ЛП

Приверженность/неприверженность врачей положениям КР	
Приверженность КР	Неприверженность КР
1. Приверженность положениям КР по диагностике	1. Неприверженность положениям КР по диагностике
2. Приверженность положениям КР по лекарственной терапии и профилактике	2. Неприверженность положениям КР по лекарственной терапии и профилактике
Назначение препаратов с доказанной эффективностью, соответственно нозологии и факторам риска, имеющимся у пациента (класс доказательности I-II)	Назначение препаратов с недоказанной эффективностью (в т.ч. неверный выбор соли, лекарственной формы, препарата внутри класса)
Достижение целевых уровней показателей, согласно положениям КР, примененным для конкретной клинической ситуации у конкретного пациента	Назначение препаратов при III классе рекомендаций
Ограничение полифармации (применение фиксированных комбинаций ЛП), исключение нерациональной полифармации (отказ от ЛП с недоказанной эффективностью и безопасностью)	Назначение препаратов при отсутствии показаний
Использование рациональных комбинаций ЛП	Неназначение препаратов при наличии показаний
	Нерациональная полифармация
	Клиническая инертность в достижении целевых значений показателей эффективности лечения
3. Приверженность положениям КР по немедикаментозной терапии и профилактике	3. Неприверженность положениям КР по немедикаментозной терапии и профилактике
4. Приверженность положениям КР по реабилитации	4. Неприверженность положениям КР по реабилитации
Приверженность/неприверженность врачей положениям официальных инструкций к ЛП	
Приверженность положениям официальных инструкций к ЛП	Неприверженность положениям официальных инструкций к ЛП
Назначение ЛП по показаниям, указанным в официальной инструкции, при отсутствии у пациента факторов и заболеваний, обозначенных, как противопоказания к лечению ЛП	Off-label назначения по показаниям, отсутствующим в официальной инструкции; назначения при наличии противопоказаний (особенно абсолютных), указанных в официальной инструкции; нарушения кратности, дозировки, способа приема ЛП, рекомендуемой продолжительности лечения
При назначении лечения — соблюдение правильных дозировки, кратности приема ЛП с учетом индивидуальных показателей пациента (почечная, печеночная функции и др.), рекомендаций по применению ЛП в зависимости от приема пищи и других условий, сочетание выписываемого ЛП с другими лекарственными средствами, назначенными пациенту (отсутствие неблагоприятных межлекарственных взаимодействий), пищевыми продуктами	Назначение нерациональных комбинаций ЛП
	Назначение ЛП и их комбинаций, входящих в ограничительные, утвержденные для применения перечни (критерии Бирса, FORTA, PROMT, STOPP/START критерии и др.)
	Отсутствие инструкций для пациента по дозировке препарата, кратности приема, сочетанию с приемом пищи, отдельными видами продуктов и напитков.

Примечание: КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственные препараты, FORTA — Fit for The Aged, PROMT — Prescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments), STOPP/START — Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment.

популяциях или возрастных группах, в другой лекарственной форме и др.) считаются назначением "off-label". Рядом исследователей была предпринята попытка классификации "off-label" назначений с подразделением на: 1) нарушения показаний к применению ЛП, 2) нарушения противопоказаний и 3) нарушения способов приема ЛП [30, 31]. Необходимо упомянуть и проблему правового регулирования применения ЛП "off-label" [32]. Основным нормативно-правовым актом, регулирующим, в т.ч. и применение ЛП, является Федеральный закон № 323-ФЗ "Об охране здоровья граждан в Российской Федерации"¹.

В июне 2022г вступило в силу распоряжение Правительства РФ № 1180-р от 16.05.2022г с утвержденным перечнем заболеваний, при которых возможно использование лекарственных средств "off-label"⁶. В данный перечень вошли практически все заболевания,

⁶ Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р (ред. от 01.08.2023) "Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению". <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202205170014?index=1>.

включенные в Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ-10), что с нашей точки зрения обосновательно расширяет возможности нерационального применения ЛП, в т.ч. и "off-label".

Помимо этого, применение "off-label" обнажает и проблему наличия разных показаний в инструкциях препаратов с одним и тем же действующим веществом (одинаковым международным непатентованным названием, МНН), но различных производителей.

Кроме того, различные нарушения врачами положений официальных инструкций находят отражение в классификации несоответствующих назначений (inappropriate prescribing) и типичных медицинских ошибок (medical errors) [33, 34]. Типичные ошибки врачебных лекарственных назначений подразделяются на misprescribing (неверные дозировка, кратность приема, путь введения и продолжительность лечения), underprescribing — неназначение ЛП в случаях, когда они показаны, и overprescribing — назначение ЛП без наличия показаний или при наличии противопоказаний [12].

Конкретные примеры нерациональных назначений лекарств входят в специальные перечни (критерии Бирса, FORTA (Fit fOR The Aged), PROMT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments), STOPP/START (Screening Tool of Older Person's Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) критерии и др., как правило, утверждаемые согласованным мнением экспертов. Преимущественно такие перечни разрабатываются для гериатрической популяции [35–38].

Большинство указанных перечней включает либо рекомендуемые в ряде ситуаций ЛП (например, START критерии, критерии FORTA A (A-bsolutely) и B (B-eneficial) классов) или, наоборот, нерекондованные (STOPP критерии, критерии Бирса, критерии FORTA C (C-areful) и D (D-on't) классов). Кроме того, в данные перечни включены неприемлемые лекарственные комбинации, а также критерии дозирования ЛП и длительности лекарственного лечения (рекомендуемой или ограничительной).

В РФ подобных документов нет, хотя, безусловно, их разработка и применение являются важным звеном в решении проблемы рациональной фармакотерапии.

Таким образом, учитывая, что в РФ основными регулирующими документами при оказании медицинской помощи являются КР и официальные инструкции к ЛП, на основании которых и должно назначаться лечение, в основу классификации при-

верженности врачей было положено подразделение на две основных категории — приверженности/неприверженности врачей положениям КР и приверженности/неприверженности к выполнению положений официальных инструкций к ЛП (таблица 1).

В связи с особой значимостью фармакотерапии в современной медицине более детальная классификация была выполнена для "Приверженности и неприверженности врачей положениям КР по лекарственной терапии и профилактике", а также "Приверженности и неприверженности врачей положениям официальных инструкций к ЛП". Были выделены отдельные виды приверженности и неприверженности врачей, описанные выше, к положениям данных регулирующих документов (таблица 1).

Заключение

Проблема приверженности включает сразу несколько взаимосвязанных между собой граней — это не только приверженность пациентов рекомендованному лечению, но и приверженность врачей основным регулирующим документам по рациональному лечению, что обеспечивает назначение качественного, эффективного и безопасного в каждом конкретном случае лечения, а также влияет на приверженность пациентов врачебным рекомендациям. Таким образом, еще раз подтверждается, что решение проблемы приверженности кроется в воздействии на все ее аспекты, а повышение приверженности больных к лечению имеет смысл только при назначении качественной терапии, во многом обусловленной высокой приверженностью врачей положениям КР и официальных инструкций к ЛП.

Разработанная классификация приверженности/неприверженности врачей к выполнению принципов рационального лечения пациентов с ХНИЗ может быть использована при разработке электронных систем поддержки принятия врачебных решений для проведения в конкретных клинических ситуациях терапии с доказанной эффективностью и безопасностью. Кроме того, на основе разработанной классификации возможно создание чек-листов для контроля специалистами по организации здравоохранения реализации мероприятий по рациональному лечению больных ХНИЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2003:5-169. ISBN: 9241545992.
- El-Bosily HM, Abd El Meguid KR, Sabri NA, et al. Physicians' adherence to evidence-based guidelines as a major predictor of anticoagulant-related medication error incidence and severity. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3730-40. doi:10.1111/bcp.15314.
- Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1414-23. doi:10.1002/ehfj.887.
- Solomon MD, Leong TK, Levin E, et al. Cumulative Adherence to Secondary Prevention Guidelines and Mortality After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;17(9):e014415. doi:10.1161/JAHA.119.014415.
- Brenner S, Oberaigner W, Stummer H. In guidelines physicians trust? Physician perspective on adherence to medical guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Heliyon*. 2020;3(6):e04803. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e04803.
- Hoorn CJGM, Crijs HJGM, Dierick-van Daele ATM, et al. Review on Factors Influencing Physician Guideline Adherence in Cardiology. *Cardiol Rev*. 2019;27(2):80-6. doi:10.1097/CRD.000000000000207.
- Soltani I, Beaulieu MC, Sestier M, et al. Adherence to Cardiovascular Prevention Guidelines in an Academic Centre. *CJC Open*. 2023;23(5):530-6. doi:10.1016/j.cjco.2023.03.010.
- Hosseinzadeh-Shanjani Z, Hoveidamanesh S, Ramezani M, et al. Adherence of cardiologist physicians to the American Heart Association guideline in approach to risk factors of cardiovascular diseases: An experience from a teaching hospital. *ARYA Atheroscler*. 2019;15(1):38-43. doi:10.22122/arya.v15i1.1774.
- Lugtenberg M, Burgers JS, Westert GP. Effects of evidence-based clinical practice guidelines on quality of care: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2009;18(5):385-92. doi:10.1136/qshc.2008.028043.
- Lukina IuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Профилактическая Медицина*. 2020;23(3):2042-60. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Методические рекомендации "Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций". Профилактическая медицина. 2020;23(3):2042-60. doi:10.17116/profmed20202303242.
- Perepech NB, Tregubov AV, Mikhailova IE. Physicians' adherence to the guidelines on the chronic heart failure diagnosis and treatment. *Kardiologiya*. 2022;62(5):53-61. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Трегулов А.В., Михайлова И.Е. Оценка профессиональных знаний и приверженности врачей рекомендациям по диагностике и лечению больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2022;62(5):53-61. doi:10.18087/cardio.2022.5.n1755.
- Peri6 Vilaubi JM, Orozco-Beltr6n D, Gon6alves AQ, et al. Adherence to European Clinical Practice Guidelines for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6):1233. doi:10.3390/ijerph15061233.
- Perepech NB, Mikhailova IE, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Oral Anticoagulants Usage. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(5):706-12. (In Russ.) Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е., Трегулов А.В. Приверженность врачей рекомендациям по применению пероральных антикоагулянтов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(5):706-12. doi:10.20996/1819-6446-2020-10-15.
- Zyryanov SK, Fitilev SB, Vozzhaev AV, et al. Multivariable Analysis of Primary Care Physician Adherence to Guideline-recommended Pharmacotherapy of Stable Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(1):29-35. (In Russ.) Зырянов С.К., Фитилев С.Б., Возжаев А.В. и др. Многофакторный анализ приверженности специалистов первичного звена современным подходам к фармакологическому лечению стабильной ишемической болезни сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(1):29-35. doi:10.20996/1819-6446-2020-16-08.
- Lobastov KV, Navasardyan AR, Schastlivtsev IV. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):376-85. (In Russ.) Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. Вторичная профилактика венозных тромбозмболических осложнений в реальной клинической практике, по данным анкетирования врачей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):376-85. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-01.
- Wang T, Tan JB, Liu XL, et al. Barriers and enablers to implementing clinical practice guidelines in primary care: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2023;13(1):e062158. doi:10.1136/bmjopen-2022-062158.
- Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Problematic issues and development of classifications of the main parameters of quality and adherence to pharmacotherapy. Part I: Patient adherence to treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3603. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Проблемные вопросы и разработка классификаций основных параметров качества и приверженности фармакотерапии. Часть I: приверженность пациентов к лечению. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3603. doi:10.15829/1728-8800-2023-3603.
- Guerra-Farfan E, Garcia-Sanchez Y, Jornet-Gibert M, et al. Clinical practice guidelines: The good, the bad, and the ugly. *Injury*. 2023;Suppl 3:S26-9. doi:10.1016/j.injury.2022.01.047.
- Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ*. 1999;318(7182):527-30. doi:10.1136/bmj.318.7182.527.
- Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, et al. Guide to clinical practice guidelines: the current state of play. *Int J Qual Health Care*. 2016;28(1):122-8. doi:10.1093/intqhc/mzv115.
- Eagle K, Montoyo C, Riba A, et al. Guideline-Based Standardized Care Is Associated With Substantially Lower Mortality in Medicare Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1242-8. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.083.
- Omeljanovskij VV, Avksent'eva MV, Zhelezniakova IA, et al. Clinical Guidelines as a Tool for Improving the Quality of Medical Care Delivery. *Onkopediatria*. 2017;4(4):246-59. (In Russ.) Омелянский В.В., Авксентьева М.В., Железнякова И.А. и др. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. Онкопедиатрия. 2017;4(4):246-59. doi:10.15690/onco.v4i4.1811.
- Guseynova ET, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Study of the Quality of Medical Therapy and Adherence in Patients with Chronic Heart Failure (According to the COMPLIANCE Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):738-42.

- (In Russ.) Гусейнова Э. Т., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Изучение качества медикаментозной терапии и приверженности к ней у больных хронической сердечной недостаточностью (по данным исследования COMPLIANCE). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5): 738-42. doi:10.20996/1819-6446-2021-10-10.
24. Perepech NB, Shurygina VD, Tregubov AV. Doctors' Adherence to the Guidelines on the Diagnostics and Treatment of Arterial Hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):502-9. (In Russ.) Перепеч Н. Б., Шурыгина В. Д., Трегубов А. В. Приверженность врачей рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4): 502-9. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-502-509.
 25. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu. The problem of adherence to the treatment in modern medicine: possibilities of solution, impact on the effectiveness of therapy and disease outcomes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13(4):519-24. (In Russ.) Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(4):519-24. doi:10.20996/ 1819-6446-2017-13-4-519-524.
 26. Giezeman M, Arne M, Theander K. Adherence to guidelines in patients with chronic heart failure in primary health care. Scand J Prim Health Care. 2017;35(4):336-43. doi:10.1080/02813432.2017.1397253.
 27. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Polypharmacy: definition, impact on outcomes, need for correction. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(3):254-63. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Лукина Ю. В. и др. Полифармация: определение, влияние на исходы, необходимость коррекции. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(3):254-63. doi:10.20996/1819-6446-2023-2924.
 28. Pazan F, Martin W. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. Eur Geriatr Med. 2021;12(3):443-52. doi:10.1007/s41999-021-00479-3.
 29. Verhestraeten C, Heggermont WA, Maris M. Clinical inertia in the treatment of heart failure: a major issue to tackle. Heart Fail Rev. 2021;26(6):1359-70. doi:10.1007/s10741-020-09979-z.
 30. Martsevich SYu, Navasardjan AR, Komkova NA. Off-label prescribing. possible causes, types and consequences. Legal regulation in the Russian Federation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):667-74. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардян А. Р., Комкова Н. А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):667-74. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674.
 31. Navasardyan AR, Martsevich SYu, Gabay PG. Prescribing Drugs not in Accordance with the Official Instructions for Medical Use (Off-label), Clinical Guidelines, Standards of Medical Care and Legal Regulation in the Russian Federation. Part 2. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(2):286-93. (In Russ.) Навасардян А. Р., Марцевич С. Ю., Габай П. Г. Назначение лекарственных препаратов не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label), клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи и правовое регулирование в Российской Федерации. Часть 2. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(2):286-93. doi:10.20996/1819-6446-2021-04-01.
 32. Russkikh SV, Tarasenko EA, Moskvicheva LI, et al. "Off-label" drugs: legal problems and socio-economic aspects of application practice. Pharmacy & Pharmacology. 2023;11(2):149-60. (In Russ.) Русских С. В., Тарасенко Е. А., Москвичева Л. И. и др. Лекарственные препараты "off-label": правовые проблемы и социально-экономические аспекты практики применения. Фармация и фармакология. 2023;11(2):149-60. doi:10.19163/2307-9266-2023-11-2-149-160.
 33. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(6):599-604. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x.
 34. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. Drugs Aging. 2012;29(6):437-52. doi:10.2165/11632610-000000000-00000.
 35. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023;71(7):2052-81. doi:10.1111/jgs.18372.
 36. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. Eur Geriatr Med. 2023;14(4):625-32. doi:10.1007/s41999-023-00777-y.
 37. Pazan F, Weiss C, Wehling M, et al. The EURO-FORTA (Fit for Older The Aged) List Version 2: Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in Older Adults. Drugs Aging. 2023;40(5):417-26. doi:10.1007/s40266-023-01024-6.
 38. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. BMC Health Serv Res. 2014;14:484. doi:10.1186/s12913-014-0484-6.

