

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

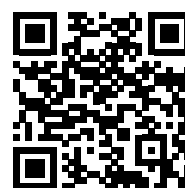
№ 17 / 2022



CARDIOLOGY
EMERGENCY
medicine

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Кардиология (2) Неотложная медицина



Roche proBNP* – надежный помощник врача при ведении пациентов с ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это опасное для жизни состояние, которым страдают более **8 миллионов** человек в России¹.

ХСН ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью.

В России 39% людей умирают от хронической сердечной недостаточности¹. После постановки диагноза 5-летняя выживаемость пациентов с ХСН составляет 25–50%, что хуже, чем при онкологических заболеваниях². По данным исследований ЭПОХА, за 16 лет число больных ХСН увеличилось с 4,9 до 10,2%. При этом количество больных с ХСН III-IV ФК увеличилось в 1,2–1,4 раза³.

Тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с фракцией выброса левого желудочка.

Около половины пациентов с ХСН имеют сохраненную фракцию выброса, и количество таких пациентов продолжает увеличиваться с частотой 1% в год, что требует проведения дополнительных исследований⁴.



Диагностика

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование **NT-proBNP** в крови. При постепенном дебюте симптомов заболевания значение **NT-proBNP** ниже 125 пг/мл свидетельствует об отсутствии ХСН. При разграничении ОДСН** и несердечных причин одышки рекомендовано использование уровня **NT-proBNP** ниже 300 пг/мл для исключения диагноза ОДСН⁴.

Внутрибольничный менеджмент

Прогностический маркер. Стратификация риска по **NT-proBNP** рекомендована пациентам с ОДСН при принятии решения о переводе внутри стационара, сроках безопасной выписки на амбулаторное лечение и при выписке для определения подхода к амбулаторному лечению пациента. Снижение **NT-proBNP** к выписке сопряжено с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализаций в ближайшие 6 месяцев⁴.

Мониторинг заболевания

NT-proBNP – это объективный способ выбора терапии, улучшающий прогноз, включая пациентов, принимающих различные препараты, в том числе содержащие сакубитрил + валсартан. Для пациентов с ХСН при **NT-proBNP** ≥ 600 нг/л (при отсутствии госпитализации по причине сердечной недостаточности) и **NT-proBNP** ≥ 400 нг/л (при госпитализации в течение года по причине сердечной недостаточности) со сниженной фракцией выброса измерение **NT-proBNP** предпочтительно в течение 8–10 недель после начала приема сакубитрила/валсартана⁵.

* РУ: ФСЗ 2007/00151 Набор реагентов для определения про-МНП (про-мозгового натрийуретического пептида) (pro-BNP II ELECSYS, иммунотест для *in vitro* количественного определения N-концевого пронатрийуретического пептида В-типа в сыворотке и плазме крови человека).

** ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности

1. <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/07/29/14573-glavnyy-kardiolog-minzdrava-rossii-o-prichinah-razvitiya-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti>; 2. Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(4):91–100; 3. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016, 8 (136): 7–13; 4. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. http://crsminzdrav.ru/recomend/156_1. 5. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. J Am Coll Cardiol 2019;73:1264–72. <https://ipccs.org/2017/12/10/ipccs-practical-guidance-on-heart-failure-diagnosis-and-management-in-primary-care/> [Accessed on January 2018, 23rd].

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00

medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720 Б

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Кардиология. Неотложная
медицина»

Татьяна Евгеньевна Чикмарева
medalfavit@bk.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.
За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
eLibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.
ta@mail.ru, «Почта России»,
«Урал-Пресс» индекс 014517.

Периодичность: 40 выпусков в год.

Подписано в печать 05.08.2022.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2022

Содержание

- 7 **Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую
коронавирусную инфекцию**
*С. С. Петриков, А. А. Иванников, А. И. Тарзиманова, А. Ю. Буланов,
И. П. Михайлов, Л. А. Данданян, Х. Г. Алиджанова*
- 15 **Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных
с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной
инфекции**
Ю. Н. Панина, В. И. Вишневский
- 19 **Анализ выживаемости и сроков наступления нелетальных осложнений
после протезирования митрального клапана механическими протезами**
М. М. Маркова, О. С. Полунина, Д. Г. Тарасов, О. В. Цверкунова, Е. А. Полунина
- 23 **Проблема приверженности больных с сердечно-сосудистыми
заболеваниями в программах кардиореабилитации. Насколько это
необходимо?**
Т. Т. Какучая, А. М. Куллар, С. В. Казимов
- 30 **Противоопухолевые препараты и лекарственно-индуцированная
артериальная гипертензия**
*О. Д. Остроумова, Д. А. Сычев, А. И. Кочетков, Т. М. Остроумова,
М. И. Куликова, В. А. Дё*
- 42 **Протокол прикроватного УЗИ-исследования при сердечной
недостаточности (ConCoRD – CONgestion, Cardiac and multiORgan
Dysfunction)**
Е. А. Кочмарева, Р. Ю. Михай, В. Н. Лыхин, Р. Э. Филявин, В. С. Соловьев
- 50 **Асинхронии при респираторной поддержке**
А. Г. Корякин, А. В. Власенко, Е. П. Родионов, Е. А. Евдокимов
- 62 **Особенности оказания медицинской помощи больным с обширными
высоковольтными электроожогами**
А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, Н. М. Чиликин, В. В. Богданов
- 68 **Подписка**

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Рос-
сии для опубликования основных научных результатов
диссертаций на соискание ученых степеней кандидата
и доктора наук по специальностям:

- 14.01.06 Психиатрия (медицинские науки);
- 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология (меди-
цинские науки);
- 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские
науки);
- 14.01.28 Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки);
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки);
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки);
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки);
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки);
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки);
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки);
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки);
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки);
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки);
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки);

- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (меди-
цинские науки);
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки);
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки);
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки);
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки);
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки);
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки);
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки);
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная меди-
цина, лечебная физкультура, курортология и
физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном научном сообществе и расширением
его индексирования в наукометрических базах данных
Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим
оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Аляут-
динова И. А., Остроумова Т. М., Ебзеева Е. Ю., Павле-
ева Е. Е. Выбор оптимальной стратегии церебропро-
текции у полиморбидного пациента, перенесшего
инсульт. Медицинский алфавит. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinititska

Alfred Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences (habil.), Professor

'Cardiology. Emergency Medicine'

Project Manager

Tatyana Chikmarova

medalfavit@bk.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 40 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 05 August 2022.

© 2022 Medical Alphabet

Contents

- 7 Predictors of thrombotic events in patients with post-COVID condition**
S. S. Petrikov, A. A. Ivannikov, A. I. Tarzimanova, A. Yu. Bulanov, I. P. Mikhaylov, L. A. Dandanyan, H. G. Alidzhanova
- 15 Variants of course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after coronavirus infection**
Yu. N. Panina, V. I. Vishnevsky
- 19 Analysis of survival and timing of non-lethal complications after mitral valve replacement with mechanical prostheses**
M. M. Markova, O. S. Polunina, D. G. Tarasov, O. V. Tsvetkova, E. A. Polunina
- 23 Problem of participation of patients with cardio-vascular diseases in cardiac rehabilitation programs. How necessary is it?**
T. T. Kakuchaya, A. M. Kuular, S. V. Kazimov
- 30 Anti-cancer agents and drug-induced hypertension**
O. D. Ostroumova, D. A. Sychev, A. I. Kochetkov, T. M. Ostroumova, M. I. Kulikova, V. A. De
- 42 Protocol of bedside ultrasound examination for heart failure (ConCORD – CONgestion, Cardiac and multiORGan Dysfunction)**
E. A. Kochmareva, R. Yu. Mikhei, V. N. Lykhin, R. E. Filyavin, V. S. Solov'ev
- 50 Asynchronies during respiratory support**
A. G. Koryakin, A. V. Vlasenko, E. P. Rodionov, E. A. Evdokimov
- 62 Features of providing medical care to patients with extensive high-voltage electric burns**
A. A. Alekseev, A. E. Bobrovnikov, N. M. Chilikin, V. V. Bogdanov
- 68 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of PhD and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.06 Psychiatry (Medical sciences);
- 14.03.09 Clinical Immunology, Allergology (Medical sciences);
- 14.01.13 Radiation Diagnostics, Radiation Therapy (Medical sciences);
- 14.01.28 Gastroenterology (Medical sciences);
- 3.1.4 Obstetrics and Gynecology (Medical sciences);
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences);
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences);
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences);
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences);
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences);
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences);
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences);
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences);
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences);
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences);
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences);

- 3.3.8 Clinical Laboratory Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.2 Oral and Maxillofacial Surgery (Medical sciences);
- 3.1.17 Psychiatry and Narcology (Medical sciences);
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences);
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences);
- 3.1.22 Infectious Diseases (Medical sciences);
- 3.1.25 Radiation Diagnostics (Medical sciences);
- 3.1.30 Gastroenterology and Dietology (Medical sciences);
- 3.1.33 Rehabilitation Medicine, Sports Medicine, Exercise Therapy, Balneology and Physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O.D., Alyautdinova I.A., Ostroumova T.M., Ebzeeva E. Yu., Pavleeva E.E. Choosing the optimal strategy for cerebroprotection in a polymorbid stroke patient. Medical alphabet. 2020 (2): 15–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-15-19>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серий «Кардиология», «Неотложная медицина»

Серия «Неотложная медицина»

Главный редактор серии **Евдокимов Е. А.**, д.м.н., проф.
Зам. главного редактора **Бутров А. В.**, д.м.н., проф. (Москва)
Научный редактор **Проценко Д. Н.**, к.м.н. (Москва)

Агаджанян В. В., д.м.н., проф., акад. РАЕН (г. Ленинск-Кузнецкий)

Братищев И. В., врач (Москва)

Васильков В. Г., д.м.н., проф. (г. Пенза)

Ветшева М. С., д.м.н., проф. (Москва)

Власенко А. В., д.м.н., проф. (Москва)

Грицан А. И., д.м.н., проф. (г. Красноярск)

Гуляев А. А., д.м.н., проф. (Москва)

Древаль О. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Карпун Н. А., д.м.н., доцент (Москва)

Крюков А. И., д.м.н., проф. (Москва)

Козлов И. А., д.м.н., проф. (Москва)

Кондратьев А. Н., д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Пасечник И. Н., д.м.н., проф. (Москва)

Плавунов Н. Ф., д.м.н., проф. (Москва)

Радужкевич В. Л., д.м.н., проф. (г. Воронеж)

Рошаль Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Руденко М. В., к.м.н. (Москва)

Свиридов С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Царенко С. В., д.м.н., проф. (Москва)

Серия «Кардиология»

Аверин Е. Е., д.м.н., член-корр. РАЕ (Москва)

Бубнова М. Г., д.м.н., проф. (Москва)

Верткин А. Л., д.м.н., проф. (Москва)

Воробьева Н. М., д.м.н. (Москва)

Гиляревский С. Р., д.м.н., проф. (Москва)

Жернакова Ю. В., д.м.н. (Москва)

Ломакин Н. В., д.м.н., проф. (Москва)

Макаров Л. М., д.м.н., проф. (Москва)

Михин В. П., д.м.н., проф. (г. Курск)

Остроумова О. Д., д.м.н., проф. (Москва)

Стрюк Р. И., д.м.н., проф. (Москва)

Теплова Н. В., д.м.н., доцент (Москва)

Цыганкова О. В., д.м.н., проф. (г. Новосибирск)

Чесникова А. И., д.м.н., проф. (г. Ростов-на-Дону)

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology, Infectious diseases, Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RASci acad., Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DMSci (habil.), professor,
Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, Vice President of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems of
Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University n.a.
I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova I.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor, RASci
corr. member, Central Research Institute of Dental and
Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*),
DMSci (habil.), professor, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President of
Russia (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.), professor,
Russian National Research Medical University n.a.
N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian
Medical Academy for Continuing Professional Education
(Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm,
Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow,
Russia)

Editorial Board 'Cardiology', 'Emergency Medicine' series

Emergency Medicine

Editor-in-Chief **Evdokimov E.A.**, DMSci (habil.), professor
Deputy editor **Butrov A.V.**, DMSci (habil.), professor
Science editor **Protsenko D.N.**, MD, PhD, asst. professor

Aghajanian V.V., DMSci (habil.), professor, RANS corr. member

Bratishchev I.V., DMSci (habil.), professor

Vasil'kov V.G., DMSci (habil.), professor

Vetshayeva M.S., DMSci (habil.), professor

Vlasenko A.V., DMSci (habil.), professor

Gritsan A.I., DMSci (habil.), professor

Gulyaev A.A., DMSci (habil.), professor

Dreval O.N., DMSci (habil.), professor

Karpun N.A. DM Sci (habil.), associate professor,

Kryukov A.I., DMSci (habil.), professor

Kozlov I.A., DMSci (habil.), professor

Kondratyev A.N., DMSci (habil.), professor

Pasechnik I.N., DMSci (habil.), professor

Plavunov N.F., DMSci (habil.)

Radushkevich V.L., DMSci (habil.), professor

Roshal L.M., DMSci (habil.), professor

Rudenko M.V., MD, PhD

Sviridov S.V., DMSci (habil.), professor

Tzarenko S.V., DMSci (habil.), professor

Cardiology

Averin E.E., DMSci (habil.), professor

Bubnova M.G., DMSci (habil.), professor

Vyorkin A.L., DMSci (habil.), professor

Vorobieva N.M., MD, PhD

Gilyarevsky S.R., DMSci (habil.), professor

Zhernakova Yu.V., DMSci (habil.)

Lomakin N.V., DMSci (habil.), professor

Makarov L.M., DMSci (habil.), professor

Mikhin V.P., DMSci (habil.), professor

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor

Stryuk R.I., DMSci (habil.), professor

Teplova N.V., DMSci (habil.), associate professor

Tsygankova O.V., DMSci (habil.), professor

Chesnikova A.I., DMSci (habil.), professor

Предикторы тромботических осложнений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

С. С. Петриков¹, А. А. Иванников^{1,2}, А. И. Тарзимова², А. Ю. Буланов¹, И. П. Михайлов¹, Л. А. Данданян¹, Х. Г. Алиджанова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. COVID-19 индуцирует прокоагулянтное состояние, что может приводить к развитию тромботических осложнений, однако работ, посвященных риску их развития в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции, немного.

Цель исследования. Целью данного ретроспективного исследования являлась оценка риска развития артериальных и венозных тромботических осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель, в условиях отделения неотложной сосудистой хирургии НИИ СП имени Н. В. Склифосовского.

Материалы и методы. В исследование включено 145 пациентов: 83 (57,2%) мужчины, 62 (42,8%) женщины. Медиана возраста у мужчин составила 65,0 [57,0; 72,0] года; для женщин – 73,5 [62,3; 82,0] года ($p = 0,003$). Доля лиц старше 65 лет составила 84 (57,9%) пациента. У 19 (13,1%) пациентов диагностирована тромбоэмболия легочной артерии, у 79 (54,5%) – артериальный тромбоз смешанного генеза, у 46 (31,7%) – венозный тромбоз, и у 18 (12,4%) – тромбоз вен. В группе пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель, анти тромботические препараты принимали 45 (58,44%) пациентов. Основными сопутствующими заболеваниями в обеих группах были артериальная гипертензия (АГ) (83,44%), хроническая болезнь почек (82,06%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (62,06%).

Результаты. Выявлена статистически значимая средняя корреляционная взаимосвязь между уровнем IgGk SARS-CoV-2 и концентрацией гемоглобина ($r = -0,326$; $p = 0,006$) и расчетной скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,300$; $p = 0,010$). COVID-19 давностью более 12 недель не является фактором риска (ФР) развития артериального тромбоза (ОШ = 1,01; 95% ДИ: 0,552–1,940; $p = 0,987$). У пациентов, перенесших COVID-19 более 12 недель, ФР развития тромбоза периферических артерий были: АГ (ОШ = 6,923; 95% ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95% ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), фибрилляция предсердий (ОШ = 3,875; 95% ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,855; 95% ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$). Также установлено, что перенесенная новая коронавирусная инфекция не является ФР развития венозного тромбоза (ОШ = 0,733; 95% ДИ: 0,364–1,479; $p = 0,386$).

Заключение. Перенесенный более 12 недель назад COVID-19 изолированно не является убедительным предиктором развития острых артериальных и венозных тромботических событий. Статистически значимыми ФР их возникновения у пациентов являются сопутствующие заболевания, такие как АГ, ИБС, фибрилляция предсердий, а также модифицируемые факторы образа жизни, такие как курение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидное состояние, тромбоз, анемия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Predictors of thrombotic events in patients with post-COVID condition

S. S. Petrikov¹, A. A. Ivannikov^{1,2}, A. I. Tarzimanova², A. Yu. Bulanov¹, I. P. Mikhaylov¹, L. A. Dandanyan¹, H. G. Alidzhanova¹

¹Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. COVID-19 induces a procoagulant state, which can lead to various thrombotic and thromboembolic complications, however, there are just a few studies and papers devoted to COVID-19 long-term thrombotic complications.

Purpose. To assess COVID-19, that was experienced more than 12 weeks ago, as a risk factor for developing arterial and venous thrombotic events in the setting of Vascular Surgery Department of N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Materials and Methods. The study included 145 patients, 83 (57.2%) were male, 62 (42.8%) were female. Mean age of men was 65.0 [57.0; 72.0] years, mean age of women – 73.5 [62.3; 82.0] years ($p = 0.003$); 84 patients (57.9%) were older than 65 years. 19 patients (13.1%) were diagnosed with pulmonary embolism, 79 (54.5%) with arterial thrombosis of mixed genesis, 46 (31.7%) with venous thrombosis, 18 (12.4%) were diagnosed with thrombophlebitis. In the group of patients with history of COVID-19 12 or more weeks ago 45 (58.44%) were taking antithrombotic medications. The most common comorbidities were arterial hypertension (83.44%), chronic kidney disease (82.06%) and coronary artery disease (62.06%).

Results. A statistically significant mean correlation was found between anti-SARS-CoV-2 IgG and hemoglobin ($r = -0,326$; $p = 0,006$) and between anti-SARS-CoV-2 IgG and glomerular filtration rate ($r = -0,300$; $p = 0,010$). COVID-19, that was experienced 12 and more weeks ago, is not a statistically significant predictor of arterial (OR = 1.01; 95% CI: 0.552–1.940; $p = 0.987$) and venous (OR = 0.733; 95% CI: 0.364–1.479; $p = 0.386$) thrombotic events. Main risk factors for developing thrombotic events in those patients were comorbidities and predisposing factors: arterial hypertension (OR = 6.923; 95% CI: 1.3842–34.630; $p = 0.018$), coronary artery disease (OR = 9.867; 95% CI: 3.1272–31.1310; $p < 0.001$), atrial fibrillation (OR = 3.875; 95% CI: 1.141–13.170; $p = 0.030$), and smoking (OR = 5.855; 95% CI: 1.201–28.550; $p = 0.029$).

Conclusion. Alone, COVID-19, that was experienced more than 12 weeks ago, as not a strong predictor of developing arterial and venous thrombotic events. However, in patients with comorbidities, such as arterial hypertension, coronary artery disease and atrial fibrillation, and in presence of predisposing modifying lifestyle factors, such as smoking, there is a statistically significant risk of various thrombotic events.

KEY WORDS: COVID-19, postcovid, thrombosis, anemia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Сокращения

95% ДИ – 95%-ный доверительный интервал.
АГ – артериальная гипертензия.
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия.
БАК – биохимический анализ крови.
ВТЭ – венозная тромбоэмболия.
ИБС – ишемическая болезнь сердца.
НМГ – низкомолекулярный гепарин.
ОАК – общий анализ крови.
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.
ОПП – острое почечное повреждение.
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.
ОШ – отношение шансов.
ПККА – парциальная красноклеточная аплазия костного мозга.
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.
ТГВ – тромбоз глубоких вен.
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
ФП – фибрилляция предсердий.
ФР – фактор риска.
ХБП – хроническая болезнь почек.
Hb – гемоглобин.

Введение

COVID-19 индуцирует прокоагулянтное состояние, что приводит к развитию тромбоэмболических осложнений [1]. Основными механизмами развития протромботических состояний считают:

- 1) прямое воздействие вируса *SARS-CoV-2* на тромбоциты с их последующей активацией;
- 2) повреждение эндотелиальных клеток с последующей активацией внутреннего каскада коагуляции;
- 3) диффузный выброс провоспалительных цитокинов, т.н. цитокиновый шторм, приводящий к повышенному синтезу фибриногена и дополнительному повреждению эндотелия;
- 4) активацию системы комплемента [2].

Данные по распространенности тромбоэмболических событий в остром периоде новой коронавирусной инфекции различны. В мультицентровом проспективном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что из 150 пациентов с подтвержденным COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), у 25 (16,7%) диагностировали тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), у 3 (2,0%) – тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей. Авторы показали, что у больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) имелась более высокая статистически значимая распространенность ТЭЛА по сравнению с больными без ОРДС – 11,7 и 2,1% соответственно. Однако частота развития артериальных и венозных тромбозов, равно как и кровотечений, статистически не различалась [3].

Klok *et al.* (2020), обследовав больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, выявили, что, несмотря на назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с целью профилактики тромбозов у больных с COVID-19, среди 184 пациентов, включенных в исследование, тромботические осложнения встречались у 31% пациентов. Тромботическими осложнениями в данном исследовании считали ТЭЛА, ТГВ голени, ишемический инсульт, инфаркт миокарда и системную артериальную эмболию. Острая ТЭЛА составила 81% всех наблюдаемых осложнений ($n = 25$) [4].

Работ, посвященных риску развития тромботических осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, немного. В исследовании Rashidi *et al.* (2021) частота развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) спустя 45 дней после выписки больных с COVID-19 из стационара составила 0,2% [5]. Vlachou *et al.* (2021), обследовав 370 больных, описали всего 4 случая развития ТЭЛА у пациентов, выписанных из больницы [6]. Roberts *et al.* (2020) провели ретроспективный анализ 1877 выписок пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

Авторы показали, что распространенность ВТЭ составила 4,8 на тысячу пациентов [7]. В тоже время сообщения об артериальных тромботических осложнениях после перенесенного COVID-19 практически отсутствуют [8].

Цель исследования

Оценить риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений у пациентов, перенесших COVID-19 давностью более 12 недель.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное поперечное исследование на базе отделения неотложной сосудистой хирургии НИИ СП имени Н.В. Склифосовского. Исходно сформированная база данных включала пациентов, госпитализированных в отделение в 2021 году. Данные агрегировались из компьютерной информационной системы «Единая медицинская информационно-аналитическая система» (ЕМИАС) в таблицу, созданную в программе Microsoft Excel 365.

Критерии включения пациентов в основную группу:

- давность перенесенной новой коронавирусной инфекции более 12 недель;
- диагноз артериального и венозного тромбоза, ТЭЛА, тромбофлебита;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- давность перенесенной новой коронавирусной инфекции менее 12 недель;
- поступление в стационар с заболеванием, не связанным с тромботическими осложнениями (аневризма аорты, аневризма периферических артерий, критический атеросклероз брахиоцефальных артерий).

В исследование включено 145 пациентов: 83 (57,2%) – мужчины и 62 (42,8%) – женщины. Медиана возраста у мужчин составила 65,0 [57,0; 72,0] года; для женщин – 73,5 [62,3; 82,0] года ($p = 0,003$). Доля лиц старше 65 лет составила 84 (57,9%) пациента. По результатам лабораторного анализа, в зависимости от уровня IgG к *SARS-CoV-2* сформировано две группы. Так, в первую (основную) группу вошли 77 (53,1%) пациентов с уровнем IgG *SARS-CoV-2* выше 10, во вторую (группу сравнения) были включены 68 (46,9%) пациентов с уровнем IgG *SARS-CoV-2* менее 10. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам при поступлении выполнено общеклиническое обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр, взятие общего (ОАК) и биохимического анализов крови (БАК), коагулограммы. В ОАК

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

	Всего (n = 145, 100%)	I группа (n = 77, 53,1%)	II группа (n = 68, 46,9%)	p-value
Мужчины	83 (57,2%)	43 (55,8%)	40 (58,8%)	0,717
Женщины	62 (42,8%)	34 (44,2%)	28 (41,2%)	
Возраст	Мужчины – 65 [57,0; 72,0]	67 [58,0; 76,0]	64,5 [56,5; 69,0]	0,258
	Женщины – 73,5 [62,3; 82,0]	74 [63,5; 82,8]	70 [53,8; 81,3]	0,645
Артериальная гипертензия	121 (83,44%)	66 (85,71%)	55 (80,88%)	0,435
Ишемическая болезнь сердца	90 (62,06%)	52 (67,53%)	38 (55,88%)	0,149
Хроническая сердечная недостаточность	41 (28,27%)	24 (31,16%)	17 (25,00%)	0,410
Фибрилляция предсердий	35 (24,13%)	18 (23,37%)	17 (25,00%)	0,380
Хроническая болезнь почек	119 (82,06%)	67 (87,00%)	52 (76,47%)	0,104
Сахарный диабет II типа	23 (15,86%)	15 (19,48%)	8 (11,76%)	0,204
Постинфарктный кардиосклероз	25 (17,24%)	14 (18,18%)	11 (16,17%)	0,750
Перенесенный ОНМК	21 (14,48%)	14 (18,18%)	7 (10,29%)	0,128
Онкологическое заболевание	13 (8,96%)	8 (10,38%)	5 (7,35%)	0,523

и БАК оценивали основные лабораторные параметры, такие как уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, абсолютное и относительное количество нейтрофилов и лимфоцитов, уровень общего белка, альбумина, общего билирубина, аспартата минотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина, лактатдегидрогеназы, мочевины, уровень IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Jamovi 2.0.1 для операционной системы macOS BigSur 11.5.2. Для представления количественных данных использовалась медиана с указанием интерквартильного размаха (Me [Q1: Q3]). Представление качественных данных осуществлялось с помощью указания абсолютного числа и процентного соотношения (n, %). Сравнение количественных данных производили с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали точный критерий Фишера (при частоте ожидаемых явлений ниже 5), критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность (при частоте ожидаемых явлений, равной 6–9) и критерий χ^2 Пирсона (при частоте ожидаемых явлений более 10). Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента корреляции Пирсона для нормально распределенных выборок и коэффициента корреляции Спирмена для выборок с ненормальным распределением. Для определения рисков был использован метод биномиальной логистической регрессии с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95 %-ного ДИ. Для всех критериев использован уровень статистической значимости 5%, статистические различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты

Из представленной таблицы 1 видно, что у 145 пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Статистически значимых различий по частоте сопутствующих заболеваний между группами обнаружено не было.

Таблица 2
Частота тромботических осложнений в группах

Основной диагноз	Всего (n = 145)	I группа (n = 77, 53,1%)	II группа (n = 68, 46,9%)	p-value
ТЭЛА	19 (13,10%)	11 (14,28%)	8 (11,76%)	$p = 0,653$
Тромбофлебит	18 (12,40%)	11 (14,28%)	7 (10,29%)	$p = 0,467$
Артериальный тромбоз	79 (54,50%)	42 (54,54%)	37 (54,41%)	$p = 0,987$
Венозный тромбоз	46 (31,70%)	22 (28,57%)	24 (35,29%)	$p = 0,385$

В исследование включено 19 (13,1%) пациентов с диагностированной ТЭЛА, 79 (54,5%) – с артериальным тромбозом смешанного генеза, 46 (31,7%) – с венозным тромбозом и 18 (12,4%) – с тромбофлебитом, частота тромботических осложнений в группах представлена в таблице 2.

Статистических различий по тромботическим осложнениям между группами не обнаружено. Для профилактики тромбозов 67 (46,2%) пациентов принимали дезагреганты и (или) антикоагулянты до госпитализации. Анти тромботическую терапию достоверно чаще принимали пациенты I группы – 45 (58,44%), чем больные II группы – 22 (32,35%) ($p = 0,002$).

Количество заболеваний в общей группе варьировало от 1 до 8. Как видно из рисунка 1, в среднем количество заболеваний на одного пациента составило 3 (АГ + ИБС + ХБП) и между группами статистически не различалось.

Рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), в I группе составила 67,0 [50,0; 81,0] (мл/мин/1,73 м²), во II группе – 68,1 [46,0; 82,4] (мл/мин/1,73 м²) ($p = 0,906$). При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Спирмена была выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем IgGk SARS-CoV-2 и уровнем рСКФ ($r = -0,300$; $p = 0,010$) (рис. 2).

Таким образом, у всех больных как в общей группе, так и отдельно по группам рСКФ соответствовала ХБП С2. Но при наличии у пациента IgGk SARS-CoV-2 выше 10, рСКФ имела тенденцию к снижению.

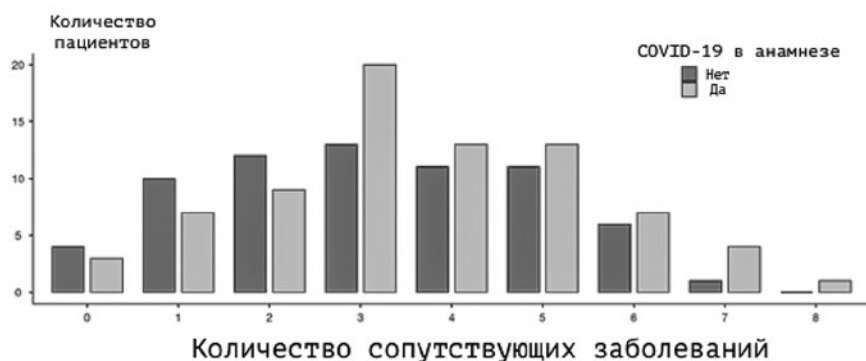


Рисунок 1. Распределение количества заболеваний на одного пациента.

Лабораторные показатели

При оценке основных лабораторных показателей ОАК и БАК были обнаружены статистически значимые различия между уровнем гемоглобина (Hb) – 128 [112; 137] и 141 [127; 151] ($p < 0,001$), количеством эритроцитов – 4,31 [3,67; 4,69] и 4,66 [4,35; 5,07] ($p < 0,001$), гематокритом (Ht) – 37,80 [33,20; 42,30] и 42,50 [39,70; 45,40] ($p < 0,001$) и концентрацией общего белка в I и II группах соответственно (рис. 3, табл. 3).

Была выявлена статистически значимая средняя отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 выше 10 и уровнем гемоглобина ($r = -0,326$; $p = 0,006$) (рис. 4).

Сниженный уровень Hb в I группе определялся чаще – у 40 (51,9 %) пациентов, в то время как во II группе – у 18 (26,5 %) ($p = 0,002$). Шансы

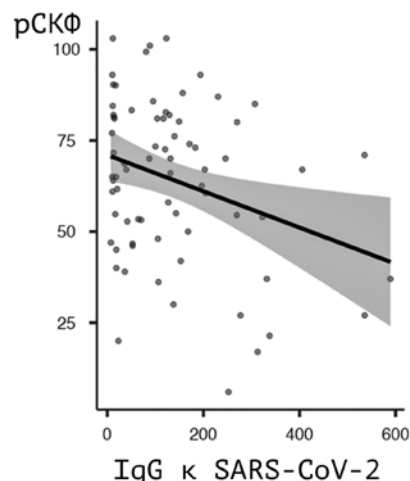


Рисунок 2. Отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и СКФ (рассчитанной по формуле CKD-EPI).

выявления сниженного уровня Hb при наличии COVID-19 в анамнезе были выше в 3,2 раза (ОШ = 3,259; 95 % ДИ: 1,579–6,726; $p = 0,002$). Однако корреляционной взаимосвязи между рСКФ и Hb обнаружено не было ($r = 0,068$; $p = 0,607$).

Анализ предикторов развития тромботических осложнений

Артериальный тромбоз периферических артерий

Из результатов регрессионного анализа следует, что сам по себе COVID-19 давностью более 12 недель не является фактором риска (ФР) развития артериального тромбоза (ОШ = 1,010; 95 % ДИ: 0,552–1,940; $p = 0,987$).

ФР развития тромбоза периферических артерий в I группе были: АГ (ОШ = 6,923; 95 % ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95 % ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 3,875; 95 % ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,85; 95 % ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$). Во II группе ФР развития тромбоза периферических артерий были: АГ (ОШ = 9,625; 95 % ДИ: 1,9361–47,8490; $p = 0,006$), ИБС (ОШ = 8,861; 95 % ДИ: 2,944–26,670; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 5,681; 95 % ДИ: 1,453–22,210; $p = 0,013$) (табл. 4).

Венозный тромбоз

COVID-19 давностью более 12 недель не являлся предиктором развития венозного тромбоза (ОШ = 0,733; 95 % ДИ: 0,364–1,479; $p = 0,386$).

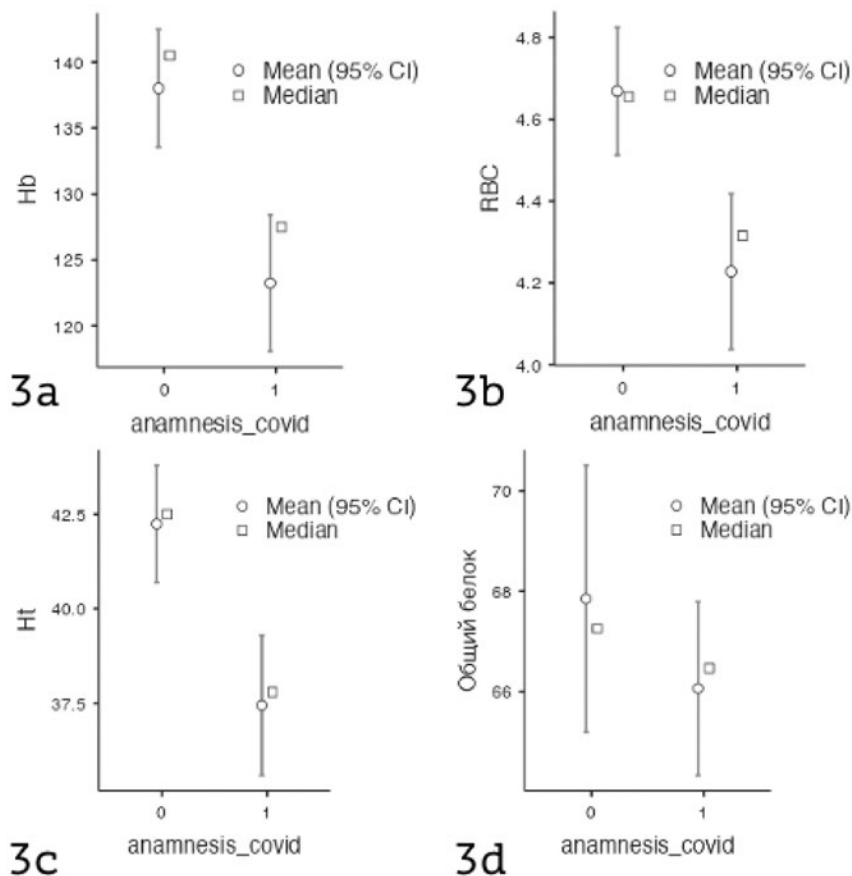


Рисунок 3. Статистически значимые различия у больных с перенесенным COVID-19 по ряду лабораторных показателей. 3а. Уровень Hb в I группе был ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3б. Количество эритроцитов в I группе было ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3с. Показатель Ht в I группе был ниже, чем во II ($p < 0,001$); 3д. Концентрация общего белка в I группе была ниже, чем во II ($p = 0,043$).

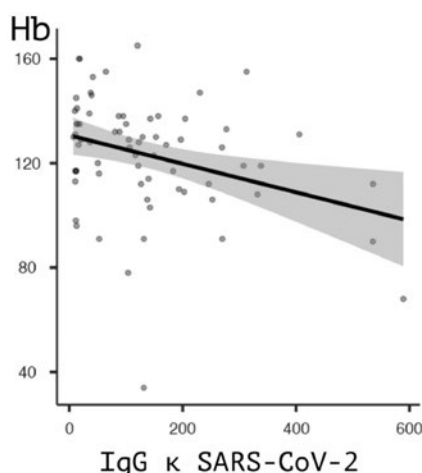


Рисунок 4. Отрицательная корреляционная связь между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и концентрацией Hb.

Обсуждение

Тромботические осложнения после COVID-19

Отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости тромботических осложнений в группах, вероятно, обусловлено лучшей приверженностью к приему антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших COVID-19. А. С. Spyrgiourou et al. (2020) в исследовании MARINER оценивали частоту развития артериальных и венозных тромбоэмболических событий у пациентов высокого риска, госпитализированных в ОРИТ, в том числе по поводу пневмонии и сепсиса. Пациенты с исходным клиренсом креатинина ≥ 50 мл/мин были рандомизированы двойным слепым методом в группу приема ривароксана в дозе 10 мг раз в день ($n = 4909$ пациентов) и плацебо ($n = 4913$ пациентов) на протяжении 45 дней после выписки. Средний возраст пациентов был 67,8 года, 55,5 % составили мужчины, средний исходный уровень креатинина равнялся 87,8 мл/мин, а средняя продолжительность госпитализации составила 6,7 дня. Комбинированная конечная точка (симптомная ВТЭ, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин) наблюдалась у 1,28 и 1,77 % пациентов в группе ривароксана и плацебо соответственно (отношение рисков (ОР) = 0,72; 95 % ДИ: 0,52–1,00; $p = 0,049$), в то время как клинически значимые кровотечения наблюдались у 0,27 и 0,18 % пациентов в группе

Таблица 3
Основные лабораторные показатели в исследуемых группах

Лабораторный показатель	I группа ($n = 77, 53,1\%$)	II группа ($n = 68, 46,9\%$)	p-value
Гемоглобин (Hb) (г/л)	128 [112; 137]	141 [127; 151]	$< 0,001^*$
Эритроциты (RBC) ($\times 10^{12}$)	4,31 [3,67; 4,69]	4,66 [4,35; 5,07]	$< 0,001^*$
Гематокрит (Ht) (%)	37,80 [33,20; 42,30]	42,50 [39,70; 45,40]	$< 0,001^*$
Общий белок (г/л)	66,50 [60,50; 71,40]	67,30 [64,80; 72,80]	0,043*

Примечание: * – статистически значимые различия.

Таблица 4
Статистическая значимость вероятных предикторов развития тромбоза периферических артерий

Группа I			
Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	6,923	1,3842–34,6300	0,018
Ишемическая болезнь сердца	9,867	3,1272–31,1310	$< 0,001$
Фибрилляция предсердий	3,875	1,1410–13,1700	0,030
Курение	5,855	1,2010–28,5500	0,029
Группа II			
Предиктор	ОШ	95% ДИ	p-value
Артериальная гипертензия	9,625	1,9361–47,8490	0,006
Ишемическая болезнь сердца	8,861	2,9440–26,6700	$< 0,001$
Фибрилляция предсердий	5,681	1,4530–22,2100	0,013

ривароксана и плацебо соответственно (ОР = 1,44; 95 % ДИ: 0,62–3,37; $p = 0,398$). Таким образом, авторы пришли к заключению, что длительный прием ривароксана в дозе 10 мг раз в сутки на 28 % снижает риск серьезных тромботических событий и смерти без увеличения риска кровотечения [9].

В другом проспективном исследовании регистра CORE-19 оценивалось влияние тромбопрофилактики у пациентов, перенесших COVID-19 и выписанных из стационара, на частоту развития тромботических осложнений. Наблюдение за пациентами ($n = 4906$) длилось 90 дней. Комбинированной конечной точкой были венозные и артериальные тромбоэмболии и смерть от любых причин. Тромбопрофилактика проводилась у 13,2 % пациентов. Распространенность ВТЭ составила 1,55 %, артериального тромбоза – 1,71 %, смерти от всех причин – 4,83 %. Частота развития комбинированной конечной точки составила 7,13 % и статистически ассоциировалась с возрастом (ОШ = 3,66; 95 % ДИ: 2,84–4,71), предшествующей ВТЭ (ОШ = 2,99; 95 % ДИ: 2,00–4,47), предшествующим нахождением в ОРИТ (ОШ = 2,22; 95 % ДИ: 1,78–2,93), ХБП (ОШ = 2,10; 95 % ДИ: 1,47–3,00), заболеванием периферических артерий (ОШ = 2,04; 95 % ДИ: 1,10–3,80), критическим стенозом сонной артерии (ОШ = 2,02; 95 % ДИ: 1,30–3,14), суммой баллов по шкале IMPROVE-DD VTE ≥ 4 (ОШ = 1,51; 95 % ДИ: 1,06–2,14) и ишемической болезнью сердца (ОШ = 1,50; 95 % ДИ: 1,04–2,17). Тромбопрофилактика после выписки была связана со снижением частоты комбинированной конечной точки (ОШ = 0,54; 95 % ДИ: 0,47–0,81). По результатам исследования авторы сделали вывод, что назначение антикоагулянтной терапии после выписки снижает риск тромбоза на 46 % [10].

Обнаруженные в нашем исследовании предикторы развития артериального тромбоза в обеих группах (АГ, ИБС, ФП) способствуют развитию дисфункции эндотелия, которая характеризуется изменением способности эндотелия регулировать гемостаз, повышать тонус сосудов и проницаемость эндотелиальных клеток. Кроме того, при эндотелиальной дисфункции наблюдаются изменения в экспрессии важных молекул, связанных с регуляцией гемостаза. К ним относятся оксид азота, эйкозаноиды, эндотелин-1, тромбомодулин и фактор фон Виллебранда. Эти изменения усиливают прокоагулянтный статус и вносят существенный вклад в развитие тромбоза [11].

Снижение уровня гемоглобина

Согласно результатам метаанализа, выполненного P. E. Taneri *et al.* (2020), включавшего 189 уникальных исследований с совокупным числом пациентов с COVID-19 57563 средний уровень Hb и ферритина был 129,7 г/л (95 % ДИ: 128,51–130,88) и 777,33 нг/мл (95 % ДИ: 701,33–852,77) соответственно. Более низкий уровень Hb наблюдался у пациентов старшей возрастной группы, а также у больных с имеющейся сопутствующей патологией (АГ, СД 2 типа и т.д.), и переведенных в ОРИТ. Уровень ферритина также повышался у пациентов старшей возрастной группы и сопутствующей коморбидностью. По сравнению со случаями средне-тяжелого течения, тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с более низким уровнем Hb [среднее взвешенное (СВ) = 4,08 г/л (95 % ДИ: 5,12–3,05)], количеством эритроцитов [СВ = $0,16 \times 10^{12}/л$ (95 % ДИ: 0,310–0,014)] и более высоким уровнем ферритина [СВ = 473,25 нг/мл (95 % ДИ: 382,52–563,98)] [12].

T. Sonnweber *et al.* (2020) в проспективном обсервационном мультицентровом исследовании показали, что даже спустя 60 дней после начала заболевания у 30,0 % пациентов по-прежнему наблюдался дефицит железа, у 38,0 % – гиперферритинемия и анемия – у 9,2 % пациентов. Данные показатели коррелировали с тяжестью заболевания. У пациентов с анемией также фиксировался повышенный уровень таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6 и С-реактивный белок [13].

Интерлейкин-6 и ряд других провоспалительных цитокинов стимулируют выработку гепсидина гепатоцитами. Гепсидин вызывает захват атомов железа макрофагами, а также блокирует абсорбцию железа в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, -10, 1- β , интерферон- γ) также усиливают захват железа макрофагами, стимулируют радикал-опосредованное повреждение эритроцитов, а также преумножают основное депо железа – ферритин, что лабораторно проявляется гиперферритинемией. Дополнительно интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) ингибируют образование эритропоэтина в эпителиальных клетках почек. Провоспалительные цитокины могут прямо повреждать предшественников эритроцитов и ингибировать синтез гема. Важно отметить, что из-за захвата железа макрофагами доступность его для биосинтеза гема и Hb будет также снижена [14].

У части пациентов низкий уровень гемоглобина также может быть связан с развитием гемолитической анемии на фоне COVID-19 вследствие синдрома системного воспалительного ответа и дисметаболизма железа, нарушающих эритропоэз. В случае гемолитической анемии избыток гема увеличивает содержание активных форм кислорода (АФК), что приводит к повреждению сосудов и тканей, а также сверхэкспрессии ферритина [15]. Высокий уровень ферритина, являющегося провоспалительным цитокином, способствует усилению воспалительного процесса и повреждению легких, приводя к ферроптозу [13, 16]. G. Lazarian *et al.* (2020) сообщили о семи случаях развития аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с тепловыми и холодowymi антителами, ассоциированной с COVID-19. Данный вид анемии возник у пациентов после

появления симптомов инфекции в срок, сопоставимый с началом цитокинового шторма. Четверо из семи пациентов имели вялотекущий В-лимфоидный злокачественный процесс, либо уже известный, либо диагностированный *de novo* из-за гемолитического эпизода. АИГА является классическим осложнением гемобластозов, в то время как вирусные инфекции могут являться дополнительным триггером их развития. Остается неизвестным, способствовало ли наличие злокачественного В-лимфоидного клона у представленных пациентов возникновению АИГА [12, 17].

Еще в начале пандемии стали появляться сообщения о том, что вирус SARS-CoV-2 потенциально может атаковать молекулу Hb. В работе W. Liu *et al.* (2020) при моделировании *in silico* было обнаружено, что вирусные белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a, выходя из инфицированных плазматических клеток, вступали во взаимодействие, следствием чего являлось удаление гема из 1- β -цепи Hb, отделение атома железа от гема и изолирование образующегося протопорфирина IX, не содержащего железа. Авторы предполагали, что эта скоординированная «атака» Hb происходит в плазме после иммунного гемолиза, что приводит к высвобождению токсичного количества железа, снижению уровня Hb и нарушению метаболизма гема [18]. В дальнейшем в исследовании *in vitro* G. C. Lechuga *et al.* (2021) показали, что белки S, N, M, Nsp3 и Nsp7 SARS-CoV-2 могут взаимодействовать с Hb и его метаболитами, гемом и протопорфирином IX. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано, что структурные (N, S и M) и неструктурные (Nsp3 и Nsp7) белки вируса взаимодействуют с гемом. Также авторы указали, что в разной степени Hb, гемин и протопорфирин IX могут блокировать адсорбцию и репликацию вируса *in vitro* [19].

Однако данные состояния не могут в полной мере объяснить, почему тенденция к снижению уровня Hb сохраняется даже спустя 12 недель после перенесенного COVID-19.

Другим объяснением снижения уровня Hb может являться развитие такого состояния, как парциальная красноклеточная аплазия костного мозга (ПККА). Заболевание характеризуется снижением уровня красного ростка костного мозга при сохранном уровне лейкоцитов и тромбоцитов. Количество ретикулоцитов также снижено. Это заболевание может развиваться после перенесенной вирусной инфекции. Описаны случаи развития ПККА при инфицировании парвовирусом В-19, вирусом гепатита А, В и С [20]. S. Yamazaki *et al.* (2021) описали клинический случай развития ПККА у пациента с COVID-19 [21]. Другой особенностью ПККА является возможность спонтанного разрешения данного состояния, хотя имеются сообщения о его длительном течении.

Выявленная корреляция между уровнем IgG и скоростью клубочковой фильтрации также может вносить свой вклад в снижение уровня Hb ввиду того, что почки являются одним из органов эритропоэза, главным образом за счет синтеза эритропоэтина. При снижении уровня скорости клубочковой фильтрации происходит снижение синтеза эритропоэтина, что, в свою очередь, обуславливает снижение уровня Hb [22].

Связь уровня IgGk SARS-CoV-2 и рСКФ

Появляется все больше данных о развитии повреждения почек при COVID-19. Спектр таких повреждений разнообразен и включает в себя острый некроз канальцев, эндотелиальную дисфункцию, окклюзию капилляров, отложение комплексов системы комплемента и гломерулярное повреждение. Повреждение почек может быть результатом воздействия таких факторов, как нарушение внутривисцеральной гемодинамики, дисрегуляция иммунного ответа или прямое поражение вирусом SARS-CoV-2 [23]. В. Diao *et al.* (2021) обнаружили, что острое почечное повреждение (ОПП) встречалось у 23 (27,06%) из 85 пациентов, включенных в исследование. Авторы отметили, что у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия и сердечная недостаточность, распространенность ОПП была выше (65,22% против 24,19%, $p < 0,001$; 69,57% против 11,29%, $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, в тканях почек, взятых при вскрытии, обнаруживались признаки острого некроза канальцев и лимфоцитарная инфильтрация. Иммуногистохимическое исследование показало, что антиген нуклеокапсидного протеина SARS-CoV-2 накапливался в канальцах почек. При проведении электронной микроскопии было установлено, что вирусоподобные частицы выявляются в паренхиме почек [24]. Несмотря на то что на сегодняшний день нет сообщений о прямом воздействии антител к SARS-CoV-2 на почки, наблюдаемая в нашем исследовании отрицательная корреляционная взаимосвязь между рСКФ и уровнем IgGk SARS-CoV-2 может объясняться тем, что пациенты с высокими уровнями IgG имели более выраженный иммунный ответ во время острого периода COVID-19, что впоследствии сказалось на функциональной способности почек.

Таким образом, в постковидном состоянии предикторами тромбоза можно считать АГ, ИБС, ФП и курение. Группа пациентов, перенесших COVID-19, характеризовалась пониженным уровнем Hb, что требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Предикторами развития артериального тромбоза смешанного генеза у пациентов в постковидном состоянии являются: АГ (ОШ = 6,923; 95% ДИ: 1,3842–34,6300; $p = 0,018$), ИБС (ОШ = 9,867; 95% ДИ: 3,1272–31,1310; $p < 0,001$), ФП (ОШ = 3,875; 95% ДИ: 1,141–13,170; $p = 0,030$), курение (ОШ = 5,855; 95% ДИ: 1,201–28,550; $p = 0,029$).
2. Отсутствие статистических различий тромботических осложнений в группах может быть связано с большей приверженностью к анти тромботической терапии у лиц, перенесших COVID-19.
3. В постковидном состоянии у пациентов наблюдаются статистически значимо более низкие уровни Hb – 128 [112; 137] и эритроцитов – 4,31 [3,67; 4,69], в отличие от не перенесших COVID-19 – 141,00 [127,00; 151,00] ($p < 0,001$) и 4,66 [4,35; 5,07] ($p < 0,001$) соответственно, что требует дальнейшего изучения.

4. Всем пациентам, перенесшим COVID-19 и имеющим факторы риска развития артериального тромбоза, следует назначать анти тромботическую терапию на длительный период – до 6 месяцев.

Список литературы / References

1. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (12): 1578–1589. <https://doi.org/10.1002/ajh.25982> PMID: 32857878
2. Page EM, Ariens RAS. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. *Thrombosis Research.* 2021; 200: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.01.005> PMID: 33493983
3. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x> PMID: 32367170
4. Cattaneo M, Bertinato EM, Bionchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost.* 2020; 120 (8): 1230–1232. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097> PMID: 32349132
5. Rashidi F, Barco S, Kamangar F, Heresi GA, Emadi A, Kaymaz C, et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism following hospitalization for coronavirus disease 2019: prospective results from a multi-center study. *Thromb Res.* 2021; 198: 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.001> PMID: 33338976
6. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, Weeraman D, Mir N, Murch N, et al. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission. *J Thromb Thrombolysis.* 2021; 51 (4): 978–984. <https://doi.org/10.1007/s12399-020-02370-7> PMID: 33386559
7. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020; 136 (11): 1347–1350. <https://doi.org/10.1182/blood.202008086> PMID: 32746455
8. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Roncon L. The risk of thrombosis after acute COVID-19 infection. *QJM.* 2021; 114 (9): 619–620. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab054> PMID: 33720351
9. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Post-discharge prophylaxis with rivaroxaban reduces fatal and major thromboembolic events in medically ill patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (25): 3140–3147. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.071> PMID: 32586587
10. Giannini D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Post-discharge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized COVID-19 patients: The CORE-19 registry. *Blood.* 2021; 137 (20): 2838–2847. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010529>
11. Sepulveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev.* 2017; 164: 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.04.011> PMID: 28477984
12. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35 (8): 763–773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5> PMID: 32816244
13. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: A prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2> PMID: 33087116
14. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019; 133 (1): 40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500> PMID: 30401705
15. Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torti SV, Torti FM. Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem J.* 2001; 357 (Pt 1): 241–247. <https://doi.org/10.1042/bj3570241> PMID: 11415455
16. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020; 10 (2): 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271> PMID: 32509258
17. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020; 190 (1): 29–31. <https://doi.org/10.1111/bjh.16794> PMID: 32374906
18. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
19. Lechuga GC, Souza-Silva F, Sacramento CQ, Trugilho MRO, Valente RH, Napoleão-Pêgo P, et al. SARS-CoV-2 proteins bind to hemoglobin and its metabolites. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (16): 9035. <https://doi.org/10.3390/ijms22169035> PMID: 34445741
20. Djaldefti M, Blay A, Bergman M, Salman H, Bessler H. Pure red cell aplasia – a rare disease with multiple causes. *Biomed Pharmacother.* 2003; 57 (8): 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2003.08.001> PMID: 14568226
21. Yamazaki S, Naito E, Sekiya R, Yagi S, Komiya K, Miyakawa Y, et al. Pure red cell aplasia accompanied by COVID-19 successfully treated using cyclosporine. *J Infect Chemother.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.10.018> PMID: 34772624
22. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Adv Ther.* 2021; 38 (1): 52–75. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6> PMID: 33123967
23. Weirion A, Belkhiril, Perrot M, Schmitt G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020; 98 (5): 1296–1307. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.019> PMID: 32791255
24. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12 (1): 2506. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1> PMID: 33947851

Сведения об авторах

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., член-корр. РАН, директор¹.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3292-8789

Иванников Александр Александрович, преподаватель учебного центра¹, аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского². E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Тарзимова Аида Ильгизовна, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского². E-mail: tarzimanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., зав. отделением, выездная реанимационная гематологическая бригада¹, гл. внештатный специалист – трансфузиолог Департамента здравоохранения города Москвы. E-mail: bulanov68@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6999-8145

Михайлов Игорь Петрович, д.м.н., проф., науч. рук. отделения сосудистой хирургии¹. E-mail: dr_mip@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0265-8685

Данданян Лилит Арамовна, клинический ординатор по специальности «кардиология»¹. E-mail: lilif.dn95@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-1162

Алиджанова Хафиза Гафуровна, д.м.н., ст. преподаватель учебного центра¹. E-mail: doctorhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6229-8629

¹ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы»
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Петриков Сергей Сергеевич. E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

About authors

Petrkov Sergey S., DM Sci (habil.), RASci academician, director¹.
E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru. ORCID: 0000-0003-3292-8789

Ivannikov Aleksandr A., lecturer at the Training Center¹, postgraduate student of Dept of Faculty Therapy No. 2 of Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky². E-mail: ivannikov_a95@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9738-1801

Tarzimanova Aida I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy No. 2 of Institute of Clinical Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky². E-mail: tarzimanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9536-8307

Bulanov Andrey Yu., DM Sci (habil.), head of Dept, Mobile Resuscitation Hematological Brigade¹, chief freelance transfusionist at Dept of Health of the City of Moscow. E-mail: bulanov68@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6999-8145

Mikhailov Igor P., DM Sci (habil.), professor, scientific supervisor at Dept of Vascular Surgery¹. E-mail: dr_mip@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0265-8685

Dandanyan Lilif A., clinical resident in cardiology¹. E-mail: lilif.dn95@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0168-1162

Alidzhanova Hafiza G., DM Sci (habil.), senior lecturer at Training Centre¹. E-mail: doctorhafiza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6229-8629

¹Research Institute for Emergency Medicine n.a. N. V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Petrikov Sergey S. E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

For citation: Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Tarzimanova A.I., Bulanov A. Yu., Mikhailov I.P., Dandanyan L.A., Alidzhanova H.G. Predictors of thrombotic events in patients with post-covid condition. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-7-14>



В Сколково подвели итоги первого этапа исследования по очувствлению протезов рук

Компания «Моторика», резидент фонда «Сколково» (группа ВЭБ.рф), медицинский центр ДВФУ и Центр нейробиологии и нейро-реабилитации имени В. Зельмана Сколковского института науки и технологий подвели итоги первых результатов исследования по купированию фантомных болей и очувствлению протезов рук. Уникальная технология подтверждает возможность проведения инвазивных нейрофизиологических исследований на базе отечественной инфраструктуры с положительным результатом.

В рамках проекта была проведена успешная операция по имплантации электродов в область периферических нервов пациентов и их последующему извлечению. Технология помогает подавлять фантомные боли пациентов при электростимуляции. Работа над проектом проводилась в течение 4 лет, после чего удалось сделать первое тестовое исследование. Одна из целей проекта – решение технологической гипотезы: как можно через инвазивную стимуляцию периферической нервной системы вызвать сенсорный ответ и дать человеку чувствовать не только предмет в руке, но и ощущать положение руки.

Илья Чех, сооснователь и генеральный директор компании «Моторика»: «Мы полностью доказали, что технологически и с точки зрения физиологии это возможно. Подобный технологический прорыв открывает нам огромные возможности для дальнейших исследований. Это был наш пробный шаг в направлении инвазивных исследований, мы продолжим совместно с медицинским центром ДВФУ и ИНТЦ „Русский“ строить кибермедицинский кластер, открытую зону для проектов и компаний, которые занимаются подобными исследованиями. Мы хотим создать сообщество российских разработчиков и инженеров с привлечением институтов развития и зарубежных специалистов».

Ученые из Сколтеха занимались исследовательской частью работ проекта. Михаил Лебедев, профессор и руководитель Центра нейробиологии и нейро-реабилитации имени Зельмана Сколтеха, отмечает: «Полученные результаты превзошли все ожидания, поскольку посредством стимуляции через имплантированные электроды удалось вызвать ощущения, которые воспринимались как тактильные ощущения в руке. Пациенты использовали ощущения в модели активного осязания. Именно благодаря такой функциональности искусственных ощущений, вызываемых стимуляцией, удалось вытеснить фантомную боль и заменить их чувствительностью, приближающуюся к нормальной. Мы убеждены: совершен важный прорыв в нейротехнологиях, который поможет многим людям с ампутированными конечностями и неврологическими поражениями».

«Моторика» является одним из лидеров в области инвазивных технологий в России и в мире. Компания развивается с 2014 года от стандартных решений в области протезирования к более техно-

логически сложным: работа над проектом привела к технологическому развитию до системы обратной связи, когда пациент может управлять протезом с помощью данных, которые передают датчики.

Кирилл Каем, старший вице-президент по инновациям фонда «Сколково»: «Всего в мире 4–5 команд, которые могут делать подобные решения на высоком уровне. „Моторика“ уже начала демонстрировать результаты в этой сложной мультидисциплинарной области. Сегодня компания является одним из лидеров на международной арене, и партнерство с медицинским центром ДВФУ и Сколтехом было удачным решением. Весь мир долго обсуждал возможности неинвазивных протезов, но теперь можно с уверенностью сказать, что инвазивные технологии становятся совершенней. В ближайшем будущем человек с имплантированной системой сможет совершенно спокойно вернуться к привычной жизни и с легкостью управлять протезами как настоящими частями тела со значимой степенью удобства».

Уникальные для России операции в рамках исследования проводила команда медцентра ДВФУ. В общей сложности нейрохирургами медцентра имплантировано уже более 450 систем стимуляции спинного и головного мозга пациентам с болезнью Паркинсона, эпилепсией, детским церебральным параличом. Операции проводятся с последующим тестированием и контролем процесса адаптации.

Артур Биктимиров, нейрохирург медцентра ДВФУ, эксперт центра НТИ ДВФУ по направлению «нейротехнологии, VR/AR»: «У обоих пациентов нам удалось достичь снижения фантомных болей и получить два вида чувствительности – ощущение давления и перцептивную чувствительность. То есть пациент мог сказать, закрыт у него протез или открыт и держит ли он в протезе какой-либо предмет. Во всем мире найдется с десяток команд, занимающихся подобными проблемами. Но готовых решений нет ни у кого. Российская команда намерена наращивать темп. Сейчас мы анализируем полученные результаты и исходя из этого будем выстраивать исследовательские процессы на весну 2022 года».

Совместная работа «Моторики», ДВФУ и Сколтеха помогла совершить новый шаг в нейротехнологиях, который поможет людям с ампутированными конечностями и неврологическими поражениями полноценно жить.



Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции

Ю. Н. Панина, В. И. Вишнеvский

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы значимые для клиницистов исследования, направленные на понимание этиопатогенетических механизмов, которые способствуют развитию ишемической, неишемической и вызванной вирусами или бактериями сердечной недостаточности. Проведен систематический поиск литературы за 2019–2021 годы в PubMed, EuropePMC, SCOPUS, Кокрановской центральной базе данных и medRxiv, используя поисковые запросы «сердечная недостаточность» и COVID-19, затем мы сконцентрировались на публикациях, которые содержат данные о вариантах течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции и провели их анализ с последующим теоретическим моделированием. Распространенность хронической сердечной недостаточности среди населения, восприимчивого к COVID-19, значительна, равно как и распространенность предрасполагающих состояний, которые подвергают инфицированных пациентов риску развития сердечной недостаточности во время болезни и в отдаленном периоде после выздоровления. По этой причине распространение глубоких знаний о клинических последствиях и прогностическом влиянии COVID-19 на эту уязвимую категорию является приоритетом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, COVID-19, ремоделирование сердца, биомаркеры, фиброз миокарда, отсроченные послеинфекционные осложнения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Variants of course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after coronavirus infection

Yu. N. Panina, V. I. Vishnevskii

Orel State University n.a. I. S. Turgenev, Orel, Russia

SUMMARY

This article analyzes studies that are significant for clinicians aimed at understanding the etiopathogenetic mechanisms that contribute to the development of ischemic, non-ischemic and viral/bacterial-induced heart failure. A systematic search of literature for 2019–2021 was conducted in PubMed, EuropePMC, SCOPUS, the Cochrane Central Database and medRxiv using the search queries 'Heart Failure' and 'COVID-19'; then we focused on publications that contain data on variants of the course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after a coronavirus infection and analyzed them with subsequent theoretical modeling. The prevalence of chronic heart failure among the population susceptible to COVID-19 is significant, as is the prevalence of predisposing conditions that expose infected patients to the risk of developing heart failure during illness and in the long-term period after recovery. For this reason, the dissemination of in-depth knowledge about the clinical consequences and prognostic impact of COVID-19 on this vulnerable category is a priority.

KEY WORDS: chronic heart failure, COVID-19, cardiac remodeling, biomarkers, myocardial fibrosis, delayed postinfectious complications.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подвергаются более высокому риску заражения SARS-CoV-2, что является зловещим признаком, поскольку тяжелое респираторное заболевание само по себе может привести к декомпенсации ХСН [1]. С другой стороны, пациенты с COVID-19 могут быть подвержены формированию ХСН после окончания течения коронавирусной болезни, как показали ретроспективные данные различных исследований, проведенных в Китае и США. ХСН является признанным неблагоприятным фактором при респираторных вирусных инфекциях из-за физиопатологических механизмов, которые предрасполагают к декомпенсации сердечной недостаточности и увеличению аритмического

и ишемического риска [2]. Воспалительный статус и выработка цитокинов, вторичных по отношению к инфекции, увеличивают вязкость и свертываемость крови, вызывают эндотелиальную дисфункцию и способствуют электролитному и гемодинамическому дисбалансу [3].

Материалы и методы исследования

Мы провели систематический поиск литературы за 2019–2021 год в PubMed, EuropePMC, SCOPUS, Кокрановской центральной базе данных и medRxiv, используя поисковые запросы «сердечная недостаточность» и COVID-19; затем мы сконцентрировались на публикациях, которые содержат данные о вариантах течения

хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции и провели их анализ с последующим теоретическим моделированием.

Основная часть

На сегодняшний день учеными и практиками всего мира уже были проведены значимые для клиницистов исследования, направленные на понимание молекулярных механизмов, которые способствуют развитию ишемической, неишемической и вызванной вирусами и бактериями сердечной недостаточности [4, 5]. Хроническое воспаление является важным патогенетическим фактором развития сердечной недостаточности, приводящей к сердечному фиброзу, аномальному утолщению и рубцеванию сердечной ткани и в конечном итоге к сердечной дисфункции и смерти пациента [6]. Различные типы иммунных клеток играют важную роль в стимулировании и регулировании сердечного воспаления; время, а также характер инфильтрации воспалительных клеток в сердце могут варьироваться в зависимости от интенсивности патогенетического стимула.

Механизмы воспаления, лежащие в основе ишемической сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции

Ишемия сердца, вызванная образованием окклюзионного тромба в коронарной артерии, приводит к некрозу миоцитов, вызывая интенсивное стерильное воспаление и инфильтрацию иммунных клеток в сердце. В случае ишемического повреждения нейтрофилы являются первыми иммунными клетками, проникающими в сердечную ткань (от 12 ч до 3 дней после травмы) [7]. Помимо секреции соединений, помогающих ликвидировать мертвые клетки, нейтрофилы также продуцируют IL-6, который играет ключевую роль в привлечении моноцитов/макрофагов в сердце. При заживлении инфаркта миокарда были идентифицированы две различные фазы набора моноцитов. После ишемического повреждения первая фаза инфильтрации моноцитов и макрофагов включает СС-хемокиновый рецептор – 2 (CCR2⁺) – моноциты, которые экспрессируют высокие уровни комплекса лимфоцитарного антигена b (LybC^{hi}) на своих мембранах.

Эти клетки достигают пика инфильтрации через 3 дня после ИМ и преимущественно способствуют острому воспалению и дальнейшему удалению мертвых клеток. Во второй фазе моноциты CCR2⁺, которые экспрессируют более низкие уровни LybC (LybC^{low}), достигают пика инфильтрации к 7-му дню и носят более репаративный характер; они способствуют активации и трансформации фибробластов в миофибробласты, продуцирующие коллаген, для образования рубцовой ткани, что является важным этапом, необходимым для заживления ран [8]. Помимо инфильтрации клеток врожденного иммунитета, клетки адаптивного иммунитета, преимущественно Т-лимфоциты, также проникают в поврежденный миокард. В частности, количество CD3⁺CD4⁺-хелперных, CD8⁺-цитотоксических и Foxp3⁺-регуляторных Т-клеток в сердце значительно увеличивается (до 10 раз) к 7-му дню.

Показано, что на ранних стадиях ИМ CD4⁺ Т-клетки способствуют заживлению ран и восстановлению ткани [9]. Однако при хронической ишемической сердечной недостаточности CD4⁺ Т-клетки передают сердцу провоспалительные стимулы, способствующие неблагоприятному ремоделированию. Антитело-опосредованная абляция CD4⁺ Т-клеток облегчает патологическое ремоделирование ЛЖ, что предполагает патологическую роль Т-клеток на этих более поздних стадиях ИМ [10].

Замена некротизированной сердечной ткани фиброзным миокардиальным рубцом абсолютно необходима для поддержания структурной целостности сердечной стенки, а ингибирование образования рубцов может привести к дилатации желудочков или даже разрыву желудочков [11]. Однако, наоборот, стойкая активация и размножение миофибробластов может привести к патологическому фиброзу, снижению сердечной функции, жесткости сердца и в конечном итоге вызвать сердечную недостаточность и смерть. Хотя точные молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения патологического фиброза, остаются неясными, считается, что трансформирующий фактор роста – бета (TGF-β) играет центральную роль в пролиферации фибробластов и превращении фибробластов в миофибробласты. Ингибирование TGF-β подавляет патологическое фиброзное ремоделирование, что позволяет предположить, что это может быть жизнеспособной терапевтической мишенью, хотя это еще предстоит определить в дальнейших исследованиях [12].

Механизмы воспаления, лежащие в основе неишемической сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции

Гипертония – частый фактор риска неишемического повреждения сердца и сердечной недостаточности. Гипертоническая болезнь сердца связана с гипертрофией сердца, сердечным фиброзом и клинически проявляется систолической или диастолической сердечной недостаточностью [13]. Трансаортальное сужение (ТАС), хирургическая процедура, при которой наложение эластичной ленты вокруг аорты для индукции перегрузки сердечным давлением, является хорошо известной моделью неишемической сердечной недостаточности [14]. ТАС вызывает легкое сердечное воспаление и дальнейшую прогрессирующую сердечную дисфункцию. Кроме того, инфузия ангиотензина II (АП II) является еще одной хорошо известной экспериментальной моделью неишемического повреждения сердца, опосредованного перегрузкой давлением. Вклад воспаления в сердечную недостаточность, вызванную перегрузкой, является хорошо изученным явлением, при котором в сердце проникают несколько типов иммунных клеток [15].

В отличие от ишемического повреждения, неишемическое повреждение вызывает минимальную некротическую гибель кардиомиоцитов и незначительную инфильтрацию сердечных нейтрофилов в сердце. Недавние исследования показали, что моноциты F4/80⁺ CCR2⁺ являются одними из первых типов иммунных клеток,

которые в значительном количестве инфильтрируют сердце после ТАС. Инфильтрация этих моноцитов опосредуется специфическим хемокином, хемоаттрактантным белком моноцитов – 1 (MCP-1), и они достигают пика инфильтрации через 7 дней после ТАС. В отличие от ишемического повреждения сердца, популяция макрофагов значительно увеличивается в ответ на ТАС, составляя более 80 % всей популяции макрофагов в сердце через 6 дней после ТАС. Блокирование индуцированной ТАС инфильтрации сердца макрофагами CCR2⁺ либо фармакологически с использованием антагониста CCR2 (RS-504393) облегчает дезадаптивное ремоделирование сердца и защищает сердце от недостаточности, вызванной перегрузкой давлением [15].

Адаптивная иммунная система также играет важную роль в регуляции сердечного микроокружения после ТАС. Хотя временные исследования инфильтрации адаптивных иммунных клеток в сердце после неишемического стресса не проводились широко, исследования подчеркнули роль Т-клеток в репаративном и дезадаптивном ремоделировании сердца после перегрузки давлением. Более того, блокирование костимуляции Т-клеток антиген-презентирующими клетками у мышей, подвергнутых ТАС, с использованием моноклонального антитела, которое блокирует активацию Т-клеток (Abatacept), продемонстрировало значительное сохранение сердечной функции и снижение фиброзного ответа, что подчеркивает важность адаптивной иммунной системы в патологическом ремоделировании сердца [16].

Механизмы воспаления, лежащие в основе вирусной сердечной недостаточности во время и после коронавирусной инфекции

Вирусные инфекции – одна из частых причин миокардита. Вирусные частицы коронавирусного патогена активируют как врожденную, так и адаптивную иммунную систему и вызывают повреждение сердца через воспалительные механизмы. Инфекция эндотелиальных клеток усиливает экспрессию антигена 1, ассоциированного с функцией лимфоцитов (LFA-1), что способствует экстравазации лейкоцитов и воспалению в сердце. Недавние сообщения показывают, что клетки CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ Treg оказывают защитное действие через TGF-β, который, как известно, подавляет воспаление. Вместе эти данные подчеркивают значительную и сложную роль иммунных клеток в регуляции сердечной функции.

Хотя прямых экспериментальных доказательств для понимания молекулярных механизмов, которые регулируют индуцированное COVID-19 ремоделирование сердца, пока нет, похоже, есть некоторая общность между иммунологическими механизмами, лежащими в основе повреждения миокарда, вызванного COVID-19, и ишемической или неишемической сердечной недостаточностью и вирусным миокардитом.

При ишемической и в меньшей степени при неишемической сердечной недостаточности инфильтрация миокарда нейтрофилами наблюдается в сердце пациентов с COVID-19, однако их конкретная идентичность

в настоящее время неизвестна [17]. Последние данные показывают, что сеть внеклеточных волокон, секретируемых нейтрофилами, также называемая внеклеточными ловушками нейтрофилов (NET), усугубляет ишемию / реперфузию миокарда у пациентов с ССЗ. Однако расщепление NET с помощью DNКазы I снижает приток нейтрофилов в пораженное сердце и улучшает сердечную функцию. Интересно, что недавний отчет продемонстрировал более высокий уровень биомаркеров NET у пациентов с COVID-19, которые находились на ИВЛ, по сравнению с госпитализированными пациентами, дышавшими комнатным воздухом [18]. Вместе эти предварительные данные предполагают, что значительное увеличение количества нейтрофилов может усугубить тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19, а также может способствовать повреждению миокарда.

Множественные аутопсийные исследования сообщают об инфильтрации макрофагов и CD4⁺ – Т-лимфоцитов в миокарде пациентов с COVID-19. Повреждение миоцитов и лимфоцитарный миокардит также были независимо подтверждены недавними вскрытиями, проведенными у нескольких пациентов с COVID-19 из Сиэтла (США) и Германии [19]. Недавно вирусные частицы SARS-CoV-2 были идентифицированы в сердечных макрофагах, что позволяет предположить, что эти клетки могут быть напрямую инфицированы вирусом, потенциально передавая заболевание системно во многие ткани. Хотя точная молекулярная идентичность этих макрофагов в настоящее время неизвестна, корреляция инфильтрации макрофагов с некрозом кардиомиоцитов и системными гипервоспалительными состояниями у пациентов предполагает, что эти макрофаги могут иметь провоспалительную природу.

Инфильтрация нейтрофилов, макрофагов и CD4⁺ – Т-лимфоцитов у пациентов с COVID-19 может способствовать активации фибробластов миофибробластов в сердце, что может привести к патологическому ремоделированию сердца и фиброзу в долгосрочной перспективе, что приведет к развитию сердечной недостаточности и усилит более раннюю смерть у пациентов (даже выздоровевших от коронавирусной инфекции) [20].

Помимо вышесказанного, повышенные уровни натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке крови могут указывать на вклад сердечной недостаточности в отек легких, часто наблюдаемый у пациентов с COVID-19, что в основном связано с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS). Таким образом, очень важно своевременно оценить вклад ССЗ в процесс манифестации отека легких, который может иметь не вирусную, а вторичную природу. Одной из первых проблем, возникших после распространения SARS-CoV-2 у пациентов с ХСН, была необходимость отличить вирусное поражение легких от острого отека легких с помощью инструментального обследования, что позволило улучшить прогностическую стратификацию и терапевтическое определение [20].

Особенность SARS-CoV-2 может предрасполагать к стрессовой кардиомиопатии и цитокиновой дисфункции миокарда с последующей острой декомпенсацией

ХСН, ухудшающей субклинические ранее существовавшие повреждения у хорошо компенсированных пациентов. Наряду с воспалительным статусом дыхательная недостаточность, вызванная вирусной инфекцией, может еще больше усугубить дисбаланс между дефицитом кислорода и более высокой потребностью миокарда в энергии, вызывая дисфункцию миокарда [21]. Дополнительный аспект, который следует учитывать, заключался в повреждении миокарда, вызванном легочной гипертензией, особенно с вовлечением правых камер. Более того, использование повышенного положительного давления в конце выдоха во время искусственной вентиляции легких вызывает увеличение постнагрузки правого желудочка и напряжения стенки, что приводит к более высокому риску дальнейшего снижения сердечного выброса при сердечной недостаточности [22].

Недавно у 78 из 100 выздоравливающих пациентов, обследованных через 71 день после подтвержденного диагноза COVID-19, было выявлено сердечно-сосудистое поражение, обнаруженное с помощью магнитно-резонансной томографии, независимо от ранее существовавших состояний и тяжести заболевания COVID-19. 76 % пациентов имели обнаруживаемый высокочувствительный тропонин, биомаркер сердечного повреждения, а 60 % имели воспаление миокарда, отек и (или) диффузный фиброз миокарда, что определялось аномальными нативными измерениями T1 и T2.

По сравнению со здоровыми людьми и контрольными группами, сопоставимыми с факторами риска, пациенты, которые недавно выздоровели от COVID-19, имели более низкие фракции выброса левого и правого желудочков, более высокие объемы и массы левого желудочка [23]. Эти данные подчеркивают наличие у пациентов сердечно-сосудистой нагрузки, связанной с COVID-19, даже после выздоровления, а также возможность остаточной дисфункции левого желудочка и продолжающегося постинфекционного воспаления, которое может привести к новому заболеванию сердца и другим сердечно-сосудистым осложнениям в ближайшем будущем.

Таким образом, распространенность ХСН среди населения, восприимчивого к COVID-19, значительна, равно как и распространенность предрасполагающих состояний, которые подвергают инфицированных пациентов риску развития СН во время болезни и даже после выздоровления. По этой причине распространение глубоких знаний о клинических последствиях и прогностическом влиянии COVID-19 на эту уязвимую

категорию является приоритетом. В частности, лечение таких пациентов должно быть основано на раннем обнаружении специфических клинических и инструментальных паттернов с помощью комплексного кардиологического мониторинга, который позволяет клиницисту предвидеть осложнения и нацеливать терапевтические процессы на дополнительные мишени.

Список литературы/References

- Alon D. et al. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. *PLoS one* 2013; 8: e72476.
- Mehra M.R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail* 2020; 8: 512–4.
- Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–60.
- Fung G. et al. Myocarditis. *Circulation research* 2016; 118: 496–514.
- Sikder S. et al. Group G streptococcus induces an autoimmune carditis mediated by interleukin 17A and interferon γ in the Lewis rat model of rheumatic heart disease. *The Journal of infectious diseases* 2018; 218: 324–335.
- Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 5: 1265–1273.
- Maier C.L. et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *The Lancet* 2020; 395: 1758–1759.
- Yonas E. et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 – a meta-analysis and systematic review. *The American journal of emergency medicine* 2021; 46: 204–211.
- Weirather J. et al. Foxp3+ CD4+ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circulation research* 2014; 115: 55–67.
- Bansal S.S. et al. Activated T lymphocytes are essential drivers of pathological remodeling in ischemic heart failure. *Circulation: Heart Failure* 2017; 10: e003688.
- Bromage D.I. et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *European journal of heart failure* 2020; 22: 978–984.
- Messerli F.H., Rimoldi S.F., Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update. *JACC: Heart Failure* 2017; 8: 543–551.
- Patel B. et al. CCR2+ monocyte-derived infiltrating macrophages are required for adverse cardiac remodeling during pressure overload. *JACC: Basic to Translational Science* 2018; 2: 230–244.
- Kallikourdis M. et al. T cell costimulation blockade blunts pressure overload-induced heart failure. *Nature communications* 2017; 8: 1–14.
- Yao X.H. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chinese journal of pathology* 2020; 49R: E009–E009.
- Inciardi R.M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 7: 819–824.
- Bradley B.T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet* 2020; 10247: 320–332.
- Li X., Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it typical ARDS? *Critical Care* 2020; 1: 1–5.
- Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–260.
- Luecke T., Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *crit. Care* 2005; 9: 607–621.
- Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology* 2020; 11: 1265–1273.

Статья поступила / Received 22.02.22
Получена после рецензирования / Revised 04.03.22
Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Панина Юлия Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней. ORCID: 0000-0003-0250-0052

Вишневский Валерий Иванович, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней. ORCID: 0000-0001-5406-7065

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орел

Автор для переписки: Панина Юлия Николаевна. E-mail: doc.panina@yandex.ru

About authors

Panina Iuliia N., PhD Med, associate professor at Dept of Internal Diseases. ORCID: 0000-0003-0250-0052

Vishnevskii Valerii I., professor, holder of advanced doctorate in medical sciences, head of Dept of Internal Diseases. ORCID: 0000-0001-5406-7065

Orel State University n.a. I.S. Turgenev, Orel, Russia

Corresponding author: Panina Iuliia N. E-mail: doc.panina@yandex.ru

Для цитирования: Панина Ю. Н., Вишневский В. И. Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции. Медицинский алфавит. 2022; (17): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-15-18>

For citation: Panina Yu. N., Vishnevsky V. I. Variants of course of chronic heart failure in patients with cardiovascular pathology after coronavirus infection. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 15–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-15-18>



Анализ выживаемости и сроков наступления нелетальных осложнений после протезирования митрального клапана механическими протезами

М. М. Маркова¹, О. С. Полунина¹, Д. Г. Тарасов¹, О. В. Цверкунова², Е. А. Полунина¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань,

²ГБУЗ АО «Александр-Мариинская областная клиническая больница», г. Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить структуру летальных и нелетальных осложнений с проведением анализа выживаемости и вероятности наступления нелетальных осложнений после протезирования митрального клапана (МК) двустворчатыми механическими протезами за пятилетний период.

Материалы и методы. Проанализированы данные 260 пациентов, которым в период 2012–2014 гг. было проведено оперативное вмешательство – изолированное протезирование МК механическими двустворчатыми протезами. Среди пациентов мужчин было 84 (32,3%), женщин – 176 (67,7%). Медиана возраста составила 51,0 [44,0–55,5] года. Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (США).

Результаты исследования и заключение. По результатам проведенного пятилетнего выживаемости после протезирования МК механическими протезами составила 86,6%. При этом ведущей причиной летального исхода были острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца). Среди нелетальных тромбоэмболических осложнений преобладало острое нарушение мозгового кровообращения, оно развилось у 65,3%. Среди нелетальных гипокоегуляционных осложнений наиболее часто регистрировались носовые кровотечения – у 40,5% пациентов. Вероятность развития нелетальных тромбоэмболических осложнений к 5-му году составляет 20,0% против 18,5% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами. А вероятность развития нелетальных гипокоегуляционных осложнений к пятому году составляет 26,8% против 6,1% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митральный клапан, механический протез, тромбоэмболические осложнения, кровотечения, анализ выживаемости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of survival and timing of non-lethal complications after mitral valve replacement with mechanical prostheses

М. М. Markova¹, O. S. Polunina¹, D. G. Tarasov¹, O. V. Tsverkunova², E. A. Polunina¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To study the structure of lethal and non-lethal complications with an analysis of survival and the likelihood of non-lethal complications after mitral valve (MV) replacement with bicuspid mechanical prostheses over a five-year period.

Materials and methods. The data of 260 patients who were treated in the period of 2012–2014 were analyzed a surgical intervention was performed – isolated MV prosthetics with mechanical bivalve prostheses. Among the patients, there were 84 (32.3%) men and 176 (67.7%) women. The median age was 51.0 [44.0–55.5] years. Statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 26.0 (USA).

Results of the study and conclusions. According to the results of the five-year survival after MV prosthetics with mechanical prostheses, it was 86.6%. At the same time, acute cardiovascular diseases (myocardial infarction, cardiac arrhythmias) were the leading cause of death. Among non-lethal thromboembolic complications, acute cerebrovascular accident prevailed, it developed in 65.3%. Among nonlethal hypocoagulation complications, nosebleeds were most often recorded – in 40.5% of patients. The probability of developing non-lethal thromboembolic complications by the fifth year is 20.0% vs 18.5% in the first six months after prosthetics with mechanical prostheses. And the probability of developing non-lethal hypocoagulation complications by the fifth year is 26.8% vs 6.1% in the first six months after prosthetics with mechanical prostheses.

KEY WORDS: mitral valve, mechanical prosthesis, thromboembolic complications, bleeding, analysis of survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Протезирование пораженного митрального клапана (МК) механическим протезом направлено на улучшение качества жизни пациентов и продление жизни. Но, с другой стороны, пациенты после протезирования МК механическими протезами имеют высокий риск развития осложнений. Частота осложнений зависит от целого ряда факторов, включая тип клапана, сердечный ритм, клинические факторы (возраст пациента, наличие хронических заболеваний) и др. [1, 2, 3].

Известно, что пациент после протезирования МК механическими протезами нуждается в динамическом наблюдении, поскольку осложнения могут наблюдаться не только в раннем, но и в отдаленном послеоперационном периодах [4, 5].

Проблема тромбозов и тромбоэмболий остается одной из наиболее значимых в послеоперационный период, несмотря на достижения кардиохирургии и современные материалы для протезов [6, 7]. Для предотвращения данных



Рисунок 1. Структура летальных осложнений послеоперационного периода.

осложнений пациенты с механическими протезами клапанов сердца обязаны пожизненно получать пероральные антикоагулянты [8]. Несмотря на разработанные рекомендации по антикоагулянтной терапии для пациентов с механическими клапанами сердца, до сих пор существуют ряд открытых вопросов и пробелов по срокам и дозировкам назначаемой антикоагулянтной терапии [9, 10, 11]. Антикоагулянтная терапия предотвращает развитие тромбозомболических осложнений, но, с другой стороны, несет высокие риски развития кровотечений, в том числе жизнеугрожающих [12, 13]. В связи с чем анализ выживаемости и частоты развития осложнений в послеоперационный период у пациентов после протезирования МК механическими протезами представляется актуальным.

Цель исследования: изучить структуру летальных и нелетальных осложнений с проведением анализа выживаемости и вероятности наступления нелетальных осложнений после протезирования МК механическими протезами за пятилетний послеоперационный период.

Материалы и методы

Были проанализированы данные 260 пациентов, поступивших для проведения первичного хирургического вмешательства на МК и успешно прооперированных в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» (г. Астрахань) в 2012–2014 гг. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Все пациенты подверглись оперативному вмешательству – изолированному протезированию МК механическими двустворчатыми протезами.

Критериями включения в исследование было изолированное органическое поражение МК, исключения – ишемическая митральная недостаточность, имплантация биопротезов.

Проведение данного клинического исследования одобрено региональным независимым этическим комитетом (03.07.2020).

Всем пациентам к моменту выписки была назначена антикоагулянтная терапия непрямым антикоагулянтом варфарином, дозу которого подбирали эмпирически, и рекомендовано поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) в границах 2,5–3,5 с ежемесячным контролем показателя свертываемости.

Доминирующим этиологическим фактором была хроническая ревматическая болезнь сердца. Она явилась причиной формирования митрального порока у 207 (79,6%) пациентов. Миксоматозное поражение привело к развитию митрального порока у 36 (13,9%) пациентов. Наиболее редкой причиной выступил инфекционный эндокардит, он привел к развитию порока у 17 (6,5%) пациентов.

Среди пациентов мужчин было 84 (32,3%), женщин – 176 (67,7%). Медиана возраста составила 51,0 [44,0–55,5] года. У 91 пациента была митральная недостаточность, у 114 – митральный стеноз. У 55 пациентов был сочетанный митральный порок. У 72 пациентов отмечалась недостаточность трикуспидального клапана: I степень – у 2 (2,8%), II – у 33 (45,8%), III – у 37 человек. (51,4%). У 29 пациентов была умеренно выраженная легочная гипертензия: из них у 14 (48,3%) – I стадия, у 15 (51,7%) – II стадия. Артериальная гипертензия имела место у 51 пациента, при этом I стадия заболевания была у 1 (2%), II стадия – у 42 (82,3%), III стадия – у 8 (15,7%) человек. При физикальном обследовании в предоперационном периоде фибрилляция предсердий (ФП) была выявлена у 160 (61,5%) человек (рис. 2). У остальных 100 (38,5%) человек регистрировался синусовый ритм. Все обследованные пациенты имели проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной степени выраженности (функциональный класс [ФК] в соответствии с NYHA). У 46 (17,7%) человек выявлялся I ФК ХСН. Большинство пациентов имели II ФК ХСН – 183 (70,4%) человек. У 30 (11,5%) человек имелся III ФК ХСН, и IV ФК ХСН выявлялся лишь у 1 (0,4%) человека.

Из 260 пациентов 188 (72,3%) выполнялась объем-редуцирующая пластика левого предсердия, 33 (12,7%) пациентам была проведена интраоперационная тромбэктомия.

Из 260 пациентов 131 (50,4%) был имплантирован отечественный протез «МедИнж», 87 (33,5%) – Carbomedics (Sorin, Италия). Реже использовались протезы ATS (Medtronic, США) – у 38 (14,6%) пациентов и On-X (LifeTechnologies, США) – у 4 (1,5%) пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS Statistics 26.0 (США). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q₁–Q₃]). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (абс.) и процентных долей (%). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных и многопольных таблиц сопряженности выполнялось при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, при значениях ожидаемого явления менее 10 – с помощью точного критерия Фишера. Различия показателей были статистически значимы при $p < 0,05$. При анализе выживаемости оценивались таблицы дожития. Временная зависимость наступления события от времени оценивалась методом Каплана – Майера. Статистическая значимость связи с наступления события с факторами оценивалась при помощи лог-ранк-критерия Манталя – Кокса.

Результаты и их обсуждение

За все время наблюдения у 86 (33,1%) пациентов наблюдались нелетальные осложнения, у 28 (10,8%) – летальные осложнения, связанные с изучаемой патологией. Спектр причин смертности представлен на рисунке 1.

Таблица 1
Анализ выживаемости пациентов с митральными пороками при различных сроках наблюдения после протезирования МК механическими протезами

Сроки наблюдения, мес	Количество летальных случаев, абс.	Выживаемость, %
6	10	95,9
12	0	95,9
18	2	95,0
24	3	93,6
30	3	92,2
36	1	91,7
42	1	91,2
48	1	90,6
54	4	88,4
60	3	86,6

Наиболее частой из установленных причин летального исхода были острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца) – у 25,0% пациентов. Тромбоз протеза был причиной летального исхода у 21,4% пациентов, декомпенсация ХСН также у 21,4% пациентов.

Результаты оценки выживаемости пациентов с митральными пороками при различных сроках наблюдения от момента операции протезирования МК представлены в таблице 1.

Согласно полученным данным, 1-летняя выживаемость после операции протезирования МК составила 95,9%, 3-летняя – 91,7%, 5-летняя – 86,6%.

Причина смерти 9 пациентов не была связана с оперативным вмешательством на МК (3 – несчастный случай, 4 – онкопатология, 1 – менингит, 1 – острая хирургическая патология).

Среди нелетальных осложнений у 49 (18,8%) пациентов имели место тромбоэмболические осложнения, у 37 (14,2%) – гипокоагуляционные осложнения.

Среди тромбоэмболических осложнений превалировало острое нарушение мозгового кровообращения, оно развивалось у 32 (65,3%) пациентов. У 8 (16,3%) пациентов имела место транзиторная ишемическая атака. У 9 (18,4%) пациентов был диагностирован тромбоз протеза.

Среди гипокоагуляционных осложнений наиболее часто регистрировались носовые кровотечения – у 40,5% пациентов (рис. 2).

Таким образом, общая картина результатов отдаленного периода после протезирования МК механическими протезами требует постоянного анализа причин тромбозов, тромбоэмболий и геморрагий, частота которых в течение 5 лет наблюдения достигает почти 44%.

Далее нами были проанализированы сроки развития нелетальных осложнений и вероятность их развития, включающие в себя как тромбоэмболические, так и гипокоагуляционные осложнения. Согласно полученным данным (табл. 2), вероятность развития нелетальных осложнений после операции протезирования МК в течение года составила 30,2%, в течение 3 лет – 39,7%, в течение 5 лет – 43,5%.

Обращает на себя внимание факт, что первые полгода после оперативного лечения являются наиболее

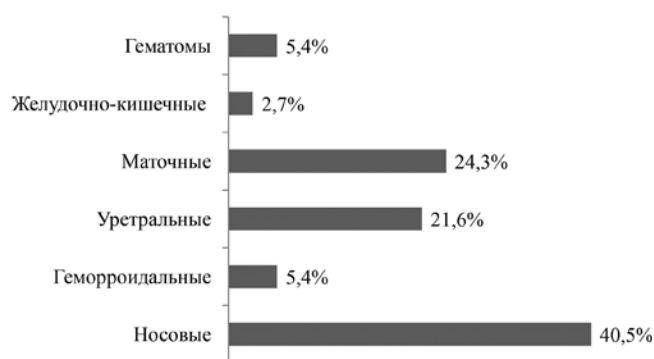


Рисунок 2. Частота гипокоагуляционных осложнений.

Таблица 2
Сроки наступления нелетальных осложнений (тромбоэмболические и гипокоагуляционные осложнения) с анализом вероятности их развития

Сроки наблюдения, мес	Количество осложнений, абс.	Вероятность развития осложнений, %
6	56	27,2
12	6	30,2
18	5	32,8
24	2	33,9
30	5	36,5
36	6	39,7
42	1	40,3
48	3	42,6
54	2	43,5
60	0	43,5

неблагоприятными в плане развития нелетальных осложнений. Количество нелетальных осложнений в первые полгода составило 56 случаев или 65,1% всех нелетальных осложнений. Время развития нелетальных осложнений составило 3 [2; 15] месяца.

Нам представлялось интересным проанализировать отдельно сроки и вероятность развития нелетальных тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений. Время развития тромбоэмболических осложнений составило 2 [1,0; 3,5] месяца, гипокоагуляционных осложнений – 22 [4,0; 37,0] месяца. Вероятность развития тромбоэмболических осложнений после операции протезирования МК в течение года составила 19,4%, в течение 3 лет – 20,0%, в течение 5 лет – 20,0% (табл. 3).

Таблица 3
Сроки наступления нелетальных тромбоэмболических и гипокоагуляционных осложнений с анализом вероятности их развития

Сроки наблюдения, мес	Количество тромбоэмболических осложнений / гипокоагуляционных осложнений, абс.	Вероятность развития тромбоэмболических осложнений / гипокоагуляционных осложнений, %
6	45 / 11	18,5 / 6,1
12	2 / 4	19,4 / 7,1
18	0 / 5	19,4 / 9,3
24	0 / 2	19,4 / 10,6
30	0 / 5	19,4 / 14,3
36	2 / 4	20,0 / 18,0
42	0 / 1	20,0 / 19,1
48	0 / 3	20,0 / 23,1
54	0 / 2	20,0 / 26,8
60	0 / 0	20,0 / 26,8

Самое большое количество тромбоэмболических осложнений пришлось на первые полгода после операции и составило 45 случаев или 91,8% всех нелетальных тромбоэмболических осложнений за исследуемый период. Развитие тромбоэмболических осложнений преимущественно в первые полгода после протезирования МК механическими протезами нацеливает на важность всех аспектов работы с больным (лечебного, контролирующего, обучающего).

Согласно полученным данным, вероятность развития гипокоагуляционных осложнений после операции протезирования МК механическими протезами в течение года составила 7,1%, в течение 3 лет – 18,0%, в течение 5 лет – 26,8%. Самое большое количество случаев гипокоагуляционных осложнений регистрировалось в первые полгода после операции – 11, что составило 29,7% всех случаев нелетальных гипокоагуляционных осложнений за исследуемый период.

Заключение

По результатам проведенного анализа 5-летнего выживаемости после протезирования МК механическими протезами составила 86,6%. При этом ведущей причиной летального исхода были острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца). Среди нелетальных тромбоэмболических осложнений превалировало острое нарушение мозгового кровообращения, оно развилось у 65,3%. Среди нелетальных гипокоагуляционных осложнений наиболее часто регистрировались носовые кровотечения – у 40,5% пациентов. Вероятность развития нелетальных тромбоэмболических осложнений к 5-му году составляет 20,0% против 18,5% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами. А вероятность развития нелетальных гипокоагуляционных осложнений к 5-му году составляет 26,8% против 6,1% в первые полгода после протезирования МК механическими протезами.

Список литературы / References

1. Сазоненков М.А., Исмаилов Х.Х., Эрнст Э.Э., Москалев А.С., Кузубова А.В., Аскери И.В., Ближенская Н.Н., Коваленко И.Б. Оперированный порок митрального клапана. Структура этиологии и видов оперативных вмешательств за период 2015–2020 гг. в кардиохирургическом отделении БОКБ Святого Иоасафа. Актуальные проблемы медицины. 2020; 43 (4): 590–602. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602.

Сведения об авторах

Маркова Маргарита Михайловна, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹. E-mail: kotlyarova_marga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7616-6563

Полунина Ольга Сергеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета¹. E-mail: admed@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8299-6582

Тарасов Дмитрий Георгиевич, к.м.н., зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии¹. E-mail: fcssh@astrakardio.ru. ORCID: 0000-0002-0866-3939

Цверкунова Ольга Владимировна, врач – кардиолог высшей категории². E-mail: olgatsverkunova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0964-7252

Полунина Екатерина Андреевна, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета¹. E-mail: giliti2@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3679-432X

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань,

² ГБУЗ АО «Александр-Маринская областная клиническая больница», г. Астрахань

Автор для переписки: Полунина Екатерина Андреевна. E-mail: giliti2@yandex.ru

Для цитирования: Маркова М.М., Полунина О.С., Тарасов Д.Г., Цверкунова О.В., Полунина Е.А. Анализ выживаемости и сроков наступления нелетальных осложнений после протезирования митрального клапана механическими протезами. Медицинский алфавит. 2022; (17): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-19-22>

- Sazonenkov M. A., Ismatov H. Kh., Ernst E. E., Moskaev A. S., Kuzubova A. V., Askari I. V., Blizhenskaya N. N., Kovalenko I. B. Operated defect of the mitral valve. The structure of the etiology and types of surgical interventions for the period 2015–2020 in the cardiosurgical department of the St. Ioasaph Regional Clinical Hospital. Actual Problems of Medicine. 2020; 43 (4): 590–602. DOI: 10.18413/2687-0940-2020-43-4-590-602.
- Tomšič A., Hiemstra Y. L., van Brakel T. J., Versteegh M. I. M., Marsan N. A., Klautz R. J. M., Palmen M. Outcomes of Valve Repair for Degenerative Disease in Patients with Mitral Annular Calcification. Ann Thorac Surg. 2019; 107 (4): 1195–1201. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.08.017.
- Hu X., Jiang W., Xie M., Guo R., Yim W. Y., Dong N., Wang Y. Bioprosthetic vs mechanical mitral valve replacement for infective endocarditis in patients aged 50 to 69 years. Clin Cardiol. 2020; 43 (10): 1093–1099. DOI: 10.1002/clc.23407.
- Bal U., Aydinalp A., Yilmaz K., Ozcalik E., Hasirci S., Atar I., Gultekin B., Sezgin A., Muderisoglu H. The effects of a low international normalized ratio on thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical mitral valve replacement. J Cardiothorac Surg. 2019; 9 (79). DOI: 10.1186/1749-8090-9-79.
- Aimo A., Ermini M., De Caterina R. Low-Thrombogenicity Mechanical Heart Valves: Which Antithrombotic Strategy? J Am Coll Cardiol. 2018; 9; 72 (15): 1878–1879. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.065
- Lim W. Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. Heart. 2017; 103 (24): 1934–1941. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311856.
- Новоселова А.А., Якушин С.С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16 (3): 399–403. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-13.
- Novoselova A. A., Yakushin S. S. Thrombosis of a mechanical heart valve: diagnostic difficulties in a clinical case with a fatal outcome. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2020; 16 (3): 399–403. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-06-13.
- Grzymala-Lubanski B., Svensson P. J., Renlund H., Jeppsson A., Sjölander A. Warfarin treatment quality and prognosis in patients with mechanical heart valve prosthesis. Heart. 2017; 103 (3): 198–203. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309585.
- Рекомендации ESC/EACTS 2017 по лечению клапанной болезни сердца. Клинические рекомендации. Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (EOK, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (7): 103–155. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155. ESC/EACTS 2017 guidelines for the management of valvular heart disease. Clinical guidelines. European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) Working Group for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (7): 103–155. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-103-155.
- Corinne W. Tan, MD, Matthew Wall, MD, Todd K. Rosengart, MD, and Ravi K. Ghanta, MD. How to bridge? Management of anticoagulation in patients with mechanical heart valves undergoing noncardiac surgical procedures. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019; 158: 200–203. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.06.089.
- Chu M. W. A., Ruel M., Graeve A., Gerdisch M. W., Damiano R. J. Jr, Smith R. L., Keeling W. B., Wait M. A., Hagberg R. C., Quinn R. D., Sethi G. K., Florida R., Barreiro C. J., Pruitt A. L., Accola K. D., Dagenais F., Markowitz A. H., Ye J., Sekela M. E., Tsuda R. Y., Duncan D. A., Swistel D. G., Harville L. E., DeRose J. J., Lehr E. J., Puskas J. D. PROACT Mitral Investigators. Low-Dose Versus Standard Warfarin After Mechanical Mitral Valve Replacement: A Randomized Controlled Trial. Ann Thorac Surg. 2022; S0003-4975 (22) 00138-2. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2022.01.015.
- Labaf A., Svensson P. J., Renlund H., Jeppsson A., Sjölander A. Incidence and risk factors for thromboembolism and major bleeding in patients with mechanical valve prosthesis: a nationwide population-based study. Am J Heart J. 2016; 181: 1–9. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.06.026.
- İlker K., Ali E. K. Assessment of the warfarin anticoagulation knowledge of patients with mechanical mitral valve prosthesis and its effect on therapy adherence and relevant complications. Fam Med Prim Care Rev. 2021; 3 (2): 174–178. DOI: 10.5114/fmpr.2021.105919.

Статья поступила / Received 31.03.22

Получена после рецензирования / Revised 12.04.22

Принята к публикации / Accepted 05.07.22

About authors

Markova Margarita M., post-graduate student of Dept of Internal Diseases of Pediatric Faculty¹. E-mail: kotlyarova_marga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7616-6563

Polunina Olga S., DM Sci. (habil.), professor, Head of Dept of Internal Diseases of Pediatric Faculty¹. E-mail: admed@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8299-6582

Tarasov Dmitry G., PhD Med, head of Dept of Cardiovascular Surgery of Faculty of Postgraduate Education¹. E-mail: fcssh@astrakardio.ru. ORCID: 0000-0002-0866-3939

Tsverkunova Olga V., cardiologist of superior expert category². E-mail: olgatsverkunova@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0964-7252

Polunina Ekaterina A., DM Sci. (habil.), professor at Dept of Internal Diseases of Pediatric Faculty¹. E-mail: giliti2@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3679-432X

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia

Corresponding author: Polunina Olga S. E-mail: giliti2@yandex.ru

For citation: Markova M. M., Polunina O. S., Tarasov D. G., Tsvetkova O. V., Polunina E. A. Analysis of survival and timing of non-lethal complications after mitral valve replacement with mechanical prostheses. Medical Alphabet. 2022; (17): 19–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-19-22>



Проблема приверженности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. Насколько это необходимо?

Т. Т. Какучая¹, А. М. Куулар¹, С. В. Казимов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²Центр реабилитации ООО «Медскан», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время перспективным является изучение влияния кардиореабилитации на риск возникновения сердечно-сосудистых событий, повторные госпитализации и смертность у пациентов со сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно у взрослых больных с инфарктом миокарда, стенокардией, перенесших операцию аортокоронарное шунтирование и чрескожные коронарные вмешательства. Установлено, что количество посещаемости сеансов кардиореабилитации влияет на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В разных странах существует проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и курсов кардиореабилитации, что зависит от множества факторов. В данной статье рассматриваются вопросы участия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации и поиск новых подходов для активации посещаемости курсов кардиореабилитации. Одним из сравнительно новых методов является использование мобильного телефона с соответствующим приложением для увеличения мотивации к физическим тренировкам, что, кроме клинического значения, также может стать экономически выгодным для пациентов. В целом программы кардиореабилитации не должны быть эпизодическими мероприятиями, ведь этапность и непрерывность – важные условия успешности и эффективности таких программ. Основная цель любого профилактического вмешательства – выработка устойчивых стереотипов желательного поведения (полезных привычек), которые останутся с пациентом на всю жизнь.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: физические тренировки, кардиореабилитация, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, эндотелиальные клетки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problem of participation of patients with cardio-vascular diseases in cardiac rehabilitation programs. How necessary is it?

T. T. Kakuchaya¹, A. M. Kuular¹, S. V. Kazimov²

¹National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

²Rehabilitation Centre 'Medscan', Moscow, Russia

SUMMARY

Currently, it is promising to study the effect of cardiorehabilitation on the risk of cardiovascular events, re-hospitalization and mortality in patients with cardiovascular diseases, namely in adult patients with myocardial infarction, angina pectoris, who underwent coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary interventions. It was found that the number of attendances at cardiorehabilitation sessions affects mortality from cardiovascular diseases. In different countries, there is a problem of low patient adherence to outpatient clinics and cardiorehabilitation courses, which depends on many factors. This article discusses the participation of patients with cardiovascular diseases in cardiorehabilitation programs and the search for new approaches to activate the attendance of cardiorehabilitation courses. One of the relatively new methods is the use of a mobile phone with an appropriate application for physical training, which, in addition to clinical significance, can also become cost-effective for patients. In general, cardiorehabilitation programs should not be episodic events, because phasing and continuity are important conditions for the success and effectiveness of such programs. The main goal of any preventive intervention is to develop stable stereotypes of desirable behavior (useful habits) that will remain with the patient for life.

KEY WORDS: physical training, cardiac rehabilitation, cardiovascular disease, mortality, endothelial cells.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Международные рекомендации по клинической практике регулярно рекомендуют кардиологическим пациентам участвовать в реабилитационных программах для комплексной вторичной профилактики [1]. Общеизвестно, что кардиореабилитация показана большинству пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и оказывает благоприятное влияние на толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни, сердечно-сосудистые факторы риска и клинический исход, включая смертность [2]. Роль сердечной реабилитации в комплексном лечении

пациентов невозможно недооценить, однако, несмотря на очевидность благоприятных последствий, программы кардиореабилитации все еще не используются в значительной степени [3]. Проблема низкой приверженности пациентов к участию в кардиореабилитации является актуальной в разных странах и зависит от множества факторов. К сожалению, на практике значительное число пациентов посещают только несколько сеансов, а затем преждевременно выбывают. Так, например, в исследовании, проведенном в Канаде еще в 1996–1997 годах, из 1245

пациентов, перенесших инфаркт миокарда, после реваскуляризации миокарда (стентирование / аортокоронарное шунтирование) курс кардиореабилитации посетило только 28,4% [4]. С 1 апреля 2012 года по 31 марта 2014-го проводилось японское исследование, в котором участвовали 13 697 больных, перенесших инфаркт миокарда, после реваскуляризации. Из них внутрибольничную кардиореабилитацию прошли 65,4% участников от общего числа испытуемых, из них 7,6% ($n = 681$) были участниками амбулаторной кардиореабилитации после выписки [5]. Такое неоптимальное участие в программе кардиореабилитации приводит к менее благоприятным результатам. По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние 2 года функционирование реабилитационных служб в 60–70% стран мира было нарушено из-за пандемии COVID-19. Во многих регионах Российской Федерации длительные периоды времени не осуществлялся прием пациентов в отделениях реабилитации, ЛФК и физиотерапии в амбулаторно-поликлинических медицинских организациях, а также был сокращен объем медицинской помощи, оказываемой санаторно-курортными учреждениями. В новых реалиях работы реабилитационных служб при относительно сохранившихся первом и втором этапах медицинской реабилитации наиболее значимо пострадала доступность третьего этапа реабилитации. Именно в третьем, амбулаторно-поликлиническом этапе нуждаются пациенты кардиологического профиля, выписавшиеся из стационаров. Наряду со снижением доступности третьего этапа реабилитации ввиду обусловленных пандемией ограничений также возросло влияние на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями таких факторов риска, как гиподинамия, стрессы и снижение физической активности.

На сегодняшний день одним из снижающих эффективность кардиореабилитации факторов становится непосредственное влияние новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему. Так, в исследовании A. Kollias и др. описывается микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром (MicroCLOTs). [35] SARS-CoV-2 воздействует на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к эндотелииту, эндотелиальному тромбовоспалительному синдрому и нарушению в работе сердца, легких и почек [36].

В связи с этим прогнозирование влияния кардиореабилитации на риски возникновения повторных сердечно-сосудистых событий, которые являются причиной повторных госпитализации и смертности, представляет собой новую интересную тему.

Физические тренировки, как известно, – наиболее доступный и очень эффективный метод профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний. Еще в 1772 году была доказана эффективность физических нагрузок английским врачом Уильямом Геберденом, который описал клинический случай пациента со стенокардией, который был почти излечен после регулярных ежедневных упражнений в течение полугода. В 1953 году группа английских ученых под руководством Джереми Морриса изучала

возникновение сердечных заболеваний у мужчин 35–65 лет, работавших водителями автобусов. Исследование показало, что водители автобусов имели более высокий уровень коронарных событий по сравнению с кондукторами. Это было связано с тем, что в течение рабочего дня кондукторы проходили по лестнице в среднем 500–750 ступенек, тогда как водители 90% времени сидели [6]. Далее другие клинические исследования помогли установить физиологические основы пользы физических упражнений и привели к разработке программ кардиореабилитации как мультидисциплинарного подхода, помогающего пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями восстанавливаться и оптимизировать свой функциональный и психический статус.

С точки зрения физического воздействия тренировок, на стенку сосудов в организме действуют две основные силы: радиальное напряжение в результате прохождения по сосудистому руслу пульсовой волны и ламинарное напряжение сдвига, связанное с трением крови о стенку артерии. Увеличение радиального напряжения в сосудах (при повышении артериального давления) увеличивает атерогенный риск, в то время как напряжение сдвига – результат пульсирующего постоянного потока крови – положительный сигнал для эндотелиальных клеток [7]. Физические нагрузки включают активацию эндотелиальных клеток, экспрессию в них протеаз, деградацию внеклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию этих клеток [8]. Помимо этого, в процессе участвуют эндотелиальные прогениторные клетки костного мозга. У пациентов с ИБС количество и функциональная активность циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток снижены, причинами чего могут быть возраст, курение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь, причем это снижение тем более выражено, чем большее количество факторов риска имеется у пациента [9]. Эти клетки в организме способны формировать в организме участки для неоваскуляризации, в том числе у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [10].

Ишемическая болезнь сердца характеризуется системной эндотелиальной дисфункцией не только атеросклеротических сосудов, но и сосудов, обычно не склонных к атеросклерозу, таких как лучевая артерия или внутренняя грудная артерия. В Южной Америке исследовали функцию эндотелийзависимой вазодилатации маммарного шунта после 4-недельной тренировки у пациентов, перенесших плановое аортокоронарное шунтирование. В результате исследования было обнаружено двукратное увеличение экспрессии РНК эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и содержания сосудистого белка, что доказывает положительное влияние физических упражнений на функцию эндотелия маммарного шунта [11]. Исследование 2017 года университета Макмастер, ведущего научно-исследовательского учебного заведения Канады, доказало, что аэробные упражнения на уровне 70% максимальной мощности мобилизуют гемопоэтические стволовые клетки сразу после высокоинтенсивных упражнений, а также восстанавливают количество и функцию прогениторных эндотелиальных клеток [12]. Это позволяет добиться частичного улучшения коронарного кровотока с локализованными

атеросклеротическими бляшками. Усиленный кровоток в сосудах при физической нагрузке за счет «напряжения сдвига» стимулирует выработку оксида азота, который способствует увеличению количества циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток. Сниженное количество эндотелиальных прогениторных клеток является независимым предиктором заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря клиническим исследованиям стало известно, что влияние физических нагрузок на функцию эндотелия коронарных артерий вызывает существенный (до 80 %) прирост кровотока по коронарным артериям в ответ на введение ацетилхолина после интенсивных тренировок в течение четырех недель [13].

Взаимосвязь между посещаемостью курсов кардиореабилитации и смертностью впервые описали исследователи J.A. Suaya и A. Beauchamp из университета Брандейс (Уолтем, Массачусетс, США) в 2007 году. Согласно данному исследованию, только один из пяти пациентов проходил курс по кардиореабилитации (КР) после прямой реваскуляризации миокарда или аортокоронарного шунтирования. «Ввиду огромной пользы и эффективности кардиореспираторных тренировок необходимо найти способы увеличения количества участников кардиореабилитационных программ», – писал J.A. Suaya. Исследование проводили на базе Medicare среди 267427 пациентов в возрасте 65 лет и старше после перенесенного инфаркта миокарда и аортокоронарного шунтирования (АКШ), у которых не прослеживались повторные госпитализации и отсутствовала смертность в течение 5 лет [14]. В исследовании оценили использование ранней амбулаторной кардиореабилитации: 36 сеансов кардиореабилитации (три раза в неделю в течение трех месяцев). В начале исследования выполнялись тренировочные упражнения с контролем пульса и артериального давления под наблюдением врачей, далее кардиореабилитация проводилась самостоятельно в домашних условиях. В среднем реабилитационные пациенты в этом исследовании прошли 24 сеанса. По результатам данного исследования, отмечается более высокая частота посещения курсов кардиореабилитации у пациентов, перенесших операцию АКШ, чем у пациентов с ОИМ без реваскуляризации, что, вероятно всего, связано с хирургическим вмешательством на сердце, которое является значимым поводом для пациентов выполнять кардиотренировки, а также сыграло роль систематическое посещение кардиохирургов. В данном исследовании было обнаружено, что в программе кардиореабилитации реже участвовали женщины, а также лица с более низким социально-экономическим статусом, с множественными сопутствующими заболеваниями и пациенты, находящиеся на большом расстоянии от реабилитационного центра. Было выявлено, что у пациентов, участвующих более чем в 25 занятиях кардиореабилитации, 5-летняя смертность была меньше на 20 % по сравнению с теми, кто прошел менее 25 сеансов по кардиореабилитационной программе [15, 16, 17].

Кардиореабилитация в обязательном порядке рекомендуется после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В Соединенных Штатах с 2007 по 2017 год проводилось исследование 43319 пациентов, перенесших

ЧКВ с 2007 по 2011 год и находившихся под наблюдением до 25 января 2017 года. Участие в кардиореабилитации после ЧКВ составило 6,9 % (2986 из 43319). После 6,1 года наблюдения уровень смертности участников кардиореабилитации был на 33 % ниже, чем у тех, кто не участвовал в программе кардиореабилитации (3,8 против 5,7 смерти на 100 человек). Пациенты, посетившие более 36 занятий по кардиореабилитации, имели самый низкий уровень смертности (2,4 смерти на 100 человек). Пациенты, проходившие плановое ЧКВ, имели более низкие показатели участия в кардиореабилитации по сравнению с пациентами, перенесшими срочные или экстренные процедуры [18].

В нидерландском исследовании OPTImal CARDiac REhabilitation (OPTICARE) оценивалась эффективность кардиореабилитационных программ у пациентов, перенесших ОКС, а также регистрировалась частота повторных сердечно-сосудистых событий. В нем участвовало 914 пациентов с ишемической болезнью сердца после внутрикоронарных инвазивных вмешательств по поводу острого коронарного синдрома. Курс кардиореабилитации начинали через 6 недель после оперативного лечения и проводили в виде трех вариантов: 1) Opticare – Basic (стандартная кардиореабилитация) – это программа групповых упражнений продолжительностью 1,5 часа, которая предлагается два раза в неделю в течение 3 месяцев под наблюдением физиотерапевта (всего 90 минут) ($n = 306$); 2) Opticare-Coach – стандартная плюс три очных консультации по физической активности в течение 9 месяцев ($n = 309$); 3) Opticare-Capri – стандартная плюс 5–6 сеансов телефонного консультирования по образу жизни в течение 9 месяцев ($n = 299$), контроль липидного профиля и артериального давления. Стандартную программу завершили в среднем 83 % пациентов в каждой из трех групп, но только 61 % больных полностью выполнили очные и 57 % – телефонные консультации. В общей сложности 770 (84 %) пациентов завершили полноценную программу кардиореабилитации, а 142 пациента (16 %) – нет. Длительность исследования составляла от 2 до 5 лет. Конечными точками являлись частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертность от любых причин [19]. Все клинические конечные точки были проверены независимым комитетом клинических событий. В отношении любых сердечно-сосудистых событий учитывались возраст, пол, предшествующие сердечно-сосудистые события, сахарный диабет, гипертония, семейный анамнез, курение, гиперхолестеринемия и анализировалось лечение. В результате первичная конечная точка (риск смерти по SCORE) через 18 месяцев существенно не различалась при трех способах реабилитации. Программы кардиореабилитации Opticare-Coach и Opticare-Capri приводили к снижению доли курящих ($p < 0,050$) и уменьшению уровня общего холестерина в крови ($p < 0,001$), но не приводили к изменению средних показателей артериального давления, окружности талии. У больных, прошедших расширенную очную программу реабилитации, снижался уровень тревоги, улучшалось качество жизни, увеличивалось количество пройденных шагов в день по сравнению с группой стандартной реабилитации. Обе более интенсивные программы реабилитации,

вероятно, из-за низкой приверженности не улучшали клинические исходы (смерть, повторная госпитализация с ОКС, повторная реваскуляризация миокарда) [20].

В России в ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава РФ совместно с московским Центром кардиологии под руководством профессора Д. М. Аронова и соавт. проводилось исследование по комплексной реабилитации больных ИБС после внутрикоронарных и интервенционных вмешательств. В этом исследовании все 392 больных получали стандартную терапию по основному заболеванию и были рандомизированы в две группы: основная группа ($n = 197$) – больные выполняли физические тренировки средней интенсивности три раза в неделю в течение года и группа контроля ($n = 195$) – больные не включались в программу контролируемых физических тренировок. Эффективность физического воздействия оценивали по результатам велоэргометрической (ВЭМ) пробы на велоэргометре Schiller SDS 200 (Швейцария) по протоколу определения пороговой мощности физической нагрузки, включая определение индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л) и глюкозы. Степень выполнения и вовлеченность больных в программу контролируемых физических тренировок уменьшалась с течением времени, особенно с момента прекращения 6-недельного курса систематических тренировочных занятий, проходивших под контролем врача. Повторный ОИМ/ОКС, возобновление стенокардии, госпитализации, повторное инвазивное вмешательство в группе реабилитации встречались в течение 1 года у 12 %, в контрольной группе – у 38 % больных ($p < 0,05$) [21]. При сопутствующем сахарном диабете наряду со значительным улучшением липидного профиля происходило достоверное снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [22].

Обновленный систематический Кокрейновский обзор и метаанализ мероприятий по увеличению использования пациентами программ кардиореабилитации проводились до июля 2018 года, в нем были исследованы научные данные рандомизированных контролируемых исследований с участием взрослых (старше 18 лет) с инфарктом миокарда, со стенокардией напряжения, со сердечной недостаточностью, перенесших аортокоронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство. Были проведены поиски в Кокрановской библиотеке, MEDLINE, Embase, кумулятивном индексе литературы по сестринскому делу и смежной медицинской литературе, EBSCOhost и индексе цитирования трудов конференций, а также в других базах данных. Авторы обзора нашли 26 исследований (5299 участников), подходивших для включения (16 исследований для улучшения включения, 8 исследований для улучшения приверженности и 7 исследований для улучшения завершения программ). В этих исследованиях оценивались методы для улучшения приверженности кардиореабилитации, такие как обеспечение взаимной поддержки, начало кардиологической реабилитации вскоре после госпитализации или после операции, обучение пациентов, кардиологическая реабилитация за пределами больничного учреждения и предложение более коротких программ или программы специально для женщин. В результате

методы для увеличения вовлеченности пациентов к реабилитации были эффективны, особенно те, которые были нацелены на участие медицинских работников. В двух исследованиях сообщалось о проблеме стоимости этих методов. В нескольких исследованиях проводились программы реабилитации для женщин и пожилых пациентов. Относительно пожилых участников обзор позволяет предположить, что взаимная поддержка или визиты после выписки могут улучшить вовлеченность, а групповые занятия, стимулирующие навыки саморегуляции, могут способствовать завершению программ [23].

Существуют разнообразные кардиореабилитационные программы, но наиболее важную роль среди этих мероприятий играют непрерывные длительные физические тренировки, то есть пожизненные. Постоянная кардиореабилитация буквально меняет судьбу кардиальных больных. Накопленные клинические исследования по изучению влияния физических тренировок на эндотелиальную функцию, атеро- и тромбогенез, кардиопульмональную систему в целом позволяют заключить, что физическая реабилитация является самостоятельным лечебным методом, позволяющим решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и кардиоваскулярную смертность, улучшает течение ИБС, вызывает частичный регресс коронарного атероматоза и тормозит прогрессирование атеросклероза. Кроме того, последние исследования показали, что кардиореабилитация является не только клинически эффективной, но и экономически выгодной у пациентов с ишемической болезнью сердца [24]. Так, например, Р. А. Аdes и соавт. доказали, что кардиореабилитация была более экономически эффективной после перенесенного инфаркта миокарда по сравнению с консервативной терапией без тренировок [25]. Исследование, проведенное L. A. Levin в Швеции, показало, что участие в реабилитации сердца после перенесенного инфаркта миокарда или шунтирования (с 5-летним наблюдением) уменьшило повторную госпитализацию с 16 до 11 дней, увеличило частоту возвращения на работу с 38 до 53 % и привело к общей экономии средств, которая составило до 12 тысяч долларов на пациента. Другое исследование, проведенное N. Oldridge и его коллегами, показало, что 12-недельное участие в реабилитации сердца сокращает медицинские расходы на 739 долларов на пациента после 21 месяца наблюдения [26].

Канадская ассоциация кардиореабилитации является одним из членов – основателей Международного совета по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации, которая занимается продвижением реабилитации во всем мире. В Британской Колумбии была разработана система медицинского обслуживания на основе телемедицины, которая включает приемы в онлайн-формате, индивидуальные беседы со специалистами, с загруженными журналами упражнений для пациентов и онлайн-записи сердечного ритма и артериального давления. Было обнаружено, что, по сравнению с обычным приходом пациентов на реабилитацию, больные в группе телемедицины имеют значительно большее улучшение факторов риска и способности выполнить упражнения. В Онтарио была разработана система под

названием CardioFit, которая предоставляет учебные пособия по упражнениям, и участники обмениваются электронной почтой со специалистом по упражнениям. Результаты рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали, что у интернет-группы была значительно более высокая физическая активность по сравнению с обычным медицинским обслуживанием. Исследование из Онтарио продемонстрировало, что участие в кардиореабилитации связано с 50% низким уровнем смертности (2,6% против 5,1%; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [27].

Проблема низкой приверженности пациентов к посещению амбулаторных учреждений и программ кардиореабилитации является актуальной в разных странах и зависит от множества факторов. Самыми распространенными факторами со стороны пациентов, отрицательно влияющими на приверженность к посещению реабилитации, стали низкий социально-экономический статус, пожилой возраст, семейные проблемы, транспортные проблемы, если большое расстояние от дома до клиники, отсутствие страхового покрытия на реабилитационные расходы, а также плохая коммуникация врачей с пациентами [28]. Одним из эффективных способов решения проблемы низкой приверженности является выполнение кардиореабилитационных программ на дому. Проводился метаанализ с целью сравнить влияние кардиореабилитации на дому и в больнице. Было проведено 12 исследований (1938 участников). По результатам метаанализа не было обнаружено различий между домашней и больничной кардиореабилитацией в отношении смертности, сердечных событий, физической работоспособности, систолического артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности. Таким образом, каждый пациент может выбрать кардиореабилитационную программу по своему предпочтению: либо под контролем больницы, либо на дому [29].

Возможно, одним из новых факторов уменьшения приверженности к прохождению кардиореабилитации становится сегодня вызванное пандемией COVID-19 доказанное снижение когнитивных функций пациентов, как следствие, приводящее к снижению критичности к тяжести своего состояния и недооценке необходимости в реабилитации. В мультицентровом онлайн-исследовании на 84285 пациентах, проведенном в 2020 году совместно Лондонским королевским колледжем, Имперским колледжем Лондона, университетами Кембриджа, Саутгемптона и Чикаго, получены достоверные данные о наличии выраженных нарушений различных когнитивных функций у пациентов, переболевших COVID-19, независимо от продолжительности заболевания и выраженности клинической картины. Часто этот когнитивный дефицит сохраняется продолжительное время и является одним из компонентов так называемого Long Covid. Одним из проявлений нарушения когнитивных функций становится развитие посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) и снижение приверженности к посещению медицинских организаций как с целью реабилитации, так и для плановых лечебно-диагностических мероприятий [37].

Поэтому социально-значимой задачей в развитии медицинской реабилитации становится сегодня разработка и внедрение в клиническую практику технологий, позволяющих осуществлять дистанционный мониторинг состояния пациента и проводить кардиореабилитацию на дому.

Комитет по практическим руководствам Европейского общества кардиологов пришел к выводу, что возможно использование телемедицины для пациентов с низкой приверженностью к кардиореабилитации. В рандомизированном исследовании TelerehabIII было предложено использование интернета в мобильном телефоне в качестве эффективного способа оказания медицинской помощи. По сравнению с группой пациентов, которые получали обычную амбулаторно-стационарную кардиореабилитационную помощь, пациенты из домашней группы, использующие мобильные телефоны, отметили, что их качество жизни и мотивация к физической активности значительно возросли [30]. В современной медицине веб-связи и мобильные телефоны могут быть важным источником информации как для пациента, так и врача, а также являются альтернативным методом контроля пациента в домашних условиях. Целесообразность применения дистанционного мониторинга пациентов с помощью смартфонов, датчиков ЭКГ и GPS-устройств является эффективным подходом в современной кардиореабилитации. Шестинедельная программа уменьшила депрессию пациентов, увеличила толерантность к нагрузкам, улучшила качество жизни [31]. Современные телемедицинские технологии позволяют осуществлять дистанционное ведение пациентов, а беспроводные мультибиосенсорные системы были признаны пригодными для отслеживания физической активности кардиологических пациентов в режиме реального времени.

В австралийском исследовании (2015) использовалось тренажерное оборудование для ног MedExercise (*рис. 1*). Эта портативная система была разработана для физических упражнений на месте и состоит из блока переменного сопротивления с двумя педалями, средства для крепления к мебели. Также этот тренажер оснащен беспроводными датчиками температуры (Monnit), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию кислорода в крови контролировали с помощью пальцевого пульсоксиметра CMS-50E, артериальное давление измеряли с помощью монитора артериального давления Omron HEM7200 (Omron Healthcare). Поток данных от тренажерного оборудования идет к электронным устройствам, а через интернет – к супервизору. Мобильное устройство под рукой позволяло участникам контролировать и корректировать собственную деятельность в режиме реального времени, в то время как многопользовательское программное обеспечение позволяло супервизору получать доступ к данным от нескольких участников независимо от их местоположения. Такая модель кардиореабилитации может быть полезной для улучшения приверженности пациентов к посещению программ кардиореабилитации [32]. Таким образом, телемедицинские мероприятия обладают потенциалом для преодоления барьеров и могут представлять собой инновационную модель доставки сеансов кардиореабилитации для лиц, которые не способны получить доступ к сердечной реабилитации на базе больницы.



Рисунок 1. Современная кардиореабилитационная модель: (1) беспроводная передача данных между участником и электронным устройством; (2) подключение к интернету; (3) удаленный доступ со стороны супервайзера; параллельные (4) записи ЧСС и (5) ΔT° во время тренировки с интенсивной и умеренной интенсивностью, обозначенные кривыми 1 и 2 соответственно; (6) изменения систолического и диастолического артериального давления и насыщения крови кислородом, кривые 1–3 соответственно; (7) изменения ЧСС и ΔT° во время тренировки с высокой интенсивностью; изменения ΔT° во время работы за рабочим столом и (9) обучение на кровати.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на широкое внедрение в практику методов высокотехнологичной медицинской помощи, остановить эпидемию распространения сердечно-сосудистых заболеваний и уменьшить их вклад в общую структуру смертности до сих пор не удастся. Основная проблема сложившейся ситуации – дефицит профилактической помощи пациентам, в том числе вторичной, осуществляемой в рамках реабилитационного процесса. Между тем, по данным клинических исследований, вторичная профилактика, проводимая в реабилитационных центрах, значительно улучшает отдаленный прогноз сердечно-сосудистых событий [33]. В настоящее время необходимость проведения активной комплексной и персонализированной кардиореабилитации доказана. Кроме лиц, перенесших инфаркт миокарда, в список нуждающихся в реабилитационных мероприятиях входят пациенты после чрескожных коронарных вмешательств, аортокоронарного шунтирования, хирургического лечения пороков сердца, патологии магистральных сосудов, нарушений ритма. Для обеспечения должной эффективности послеоперационного восстановления разных категорий больных в настоящее время требуется создание общей программы кардиореабилитации. Вторым неоспоримым требованием

в плане повышения результативности реабилитационных мероприятий является расширение компетенций и умений специалистов, работающих в данной области, в том числе путем увеличения объема их знаний о существующих в мире и Российской Федерации методических подходах к построению реабилитационных программ, оценке реабилитационного потенциала и эффективности реабилитационных мероприятий, прогнозированию результатов реабилитации [34]. Одним из важных направлений кардиореабилитации становится сегодня оптимизация образа жизни пациентов с учетом особенностей функционирования системы здравоохранения в условиях пандемии. Формирование необходимых привычек и адекватного отношения к своему здоровью у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском является неотъемлемой частью Концепции комплексного укрепления здоровья населения [38, 39]. Мировой опыт доказывает, что профилактическая работа более эффективна, чем клинический подход к решению проблем. Именно поэтому государственная поддержка крайне важна для предотвращения смертности и инвалидности трудоспособного населения страны вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Несомненно, для реализации профилактических мероприятий требуются большие материальные ресурсы, однако в любом случае это значительно меньше, чем тот ущерб, который наносит рост заболеваемости нашему обществу.

Список литературы / References

1. Santiago de Araújo Pio C, Chaves GSS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 2. Art. No.: CD007131. DOI: 10.1002/14651858.CD007131.pub4. Accessed 30 March 2021.
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC recommendations for the management of acute myocardial infarction in patients with ST segment elevation. *EUR Heart J*. 2012; 33 (20): 2569–619. doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00618-8
3. Долецкий А.А. и др. Кардиореабилитация. Под ред. А.А. Сыркина. 2016 г. Doletsky A. A. et al. *Cardiorehabilitation.*; Ed. A. L. Syrkina. 2016.
4. King KM, Humen DP, Teo KK. Cardiac rehabilitation: the forgotten intervention. *Can J Cardiol* 1999; 15 (9): 979–85. doi.org/10.1002/j.2048-7940.1999.tb01794.x
5. Kanazawa N, Iijima H, Fushimi K. In-hospital cardiac rehabilitation and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2020; 10: e039096. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039096.

6. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 19; 340: b5631. DOI: 10.1136/bmj.b5631. Erratum in: *BMJ*. 2010; 340: c1133. PMID: 20085991; PMCID: PMC2808470.
7. Morris JN, Heady JA. Mortality in relation to the physical activity of work: a preliminary note on experience in middle age. *Br J Ind Med* 1953; 10: 245–54. doi.org/10.1136/oem.10.4.245
8. Bachmann J.M., Duncan M.S., Shah A.S., Greevy Jr. RA, Lindenfeld J., Keteyian S.J. et al. Association of Cardiac Rehabilitation with Decreased Hospitalizations and Mortality After Ventricular Assist Device Implantation. *JACC Heart Fail*. 2018; 6: 130–139. doi.org/10.1016/j.jchf.2017.11.002
9. Impact of in-hospital cardiac rehabilitation on mortality and readmissions in heart failure: A population study in Lombardy, Italy, from 2005 to 2012. Scalvini S, Grosseff F, Paganoni AM, La Rovere MT, Pedretti RF, Frigerio M. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May; 26 (8): 808–817. doi.org/10.1177/2047487319833512
10. 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.org/10.1136/heartjnl-2012-303022
11. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003 Jul 1; 107 (25): 3152–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C. Epub 2003 Jun 16. PMID: 12810615.
12. Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age-A Randomized Controlled Trial: Implications for Heart Failure Prevention. *Circulation*. 2018 Apr 10; 137 (15): 1549–1560. DOI: 10.1161/117.030617.
13. Armstrong MJ, Sigal RJ, Arena R, et al. Cardiac rehabilitation completion is associated with reduced mortality in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetologia*. 2015; 58 (4): 691–8. doi.org/10.1007/s00125-015-3491-1
14. Suaya J.A., Shepard D.S., Normand S.L., Ades O.A., Prontos J., Stason W.B. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation*. 2007 Oct 9; 116 (15): 1653–62. Doi: 10.1161/circulation.107.701466. Epub 2007 Sep 24. PMID: 17893274.
15. 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 (8): 637–44. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300302
16. Iwaguro H, Yamaguchi J, Kalka C, et al. Endothelial progenitor cell vascular endothelial growth factor gene transfer for vascular regeneration. *Circulation*. 2002; 105: 732–8. doi.org/10.1161/hc0602.103673
17. Gielen S., Erbs S., Linke A., Möbius-Winkler S., Schuler G., Hambrecht R. Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. *Am. Heart J*. 2003; 145: E3. doi.org/10.1067/mhj.2003.30
18. Beatty AL, Doll JA, Schopfer DW, et al. Cardiac Rehabilitation Participation and Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7 (19): e010010. DOI: 10.1161/jaha.118.010010.
19. Sunamura M, Ter Hoeve N, van den Berg-Emons HJ, et al. OPTimal Cardiac Rehabilitation (OPTICARE) following acute coronary syndromes: rationale and design of a randomised, controlled trial to investigate the benefits of expanded educational and behavioural intervention programs. *Neth Heart J*. 2013; 21 (7–8): 324–30. doi.org/10.1007/s12471-013-0422-y
20. M. Sunamura, N. ter Hoeve, R. J. G. van den Berg-Emons, E. Boersma, M. L. Geleins, R. T. Van Domburg. Patients who do not complete cardiac rehabilitation have an increased risk of cardiovascular events during long-term follow-up. *Netherlands Heart Journal*. 2020. doi.org/10.1007/s12471-020-01413-1
21. Аронов Д. М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепта России. *Лечащий врач* 2007; 3: 22–26
22. Аронов Д. М., Красницкий В. В., Бубнова М. Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. *Российское кооперативное исследование. Кардиология* 2006; 9: 33–8.
23. Аронов Д. М., Красницкий В. В., Бубнова М. Г. et al. Physical training in comprehensive rehabilitation and secondary prophylaxis at the outpatient stage in patients with coronary heart disease after acute coronary complications. *Russian cooperative study. Cardiology* 2006; 9: 33–8.
24. Santiago de Araújo Pio C, Chaves G, Davies P, Taylor R, Grace SL. Cochrane corner: increasing patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Heart*. 2020 Feb; 106 (4): 248–250. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315348. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31427366.
25. Sunamura M, Ter Hoeve N, van den Berg-Emons HJ, et al. Randomised controlled trial of two advanced and extended cardiac rehabilitation programmes. *Heart*. 2018; 104 (5): 430–7. doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311681
26. Ades P.A., Pashkow FJ, Nestor JR, et al. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 1997; 17: 222–31. doi.org/10.1097/00008483-199707000-00002
27. Levin LA, Perk J, Hedbäck B. Cardiac rehabilitation – a cost analysis. *J Intern Med* 1991; 230: 427–34. doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00468.x
28. Grace SL, Bennett S, Arden CI, Clark AM. Cardiac rehabilitation series: Canada. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014; 56 (5): 530–535. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.010.
29. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K, Cowie A, Zawada A, Taylor RS. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 30; 6 (6): CD007130. DOI: 10.1002/14651858.CD007130.pub4. PMID: 28665511; PMCID: PMC6481471.
30. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Taylor RS, Dalal H, Jolly K, Zawada A, Dean SG, Cowie A, Norton RJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 18; (8): CD007130. DOI: 10.1002/14651858.
31. Frederix I, Solmi F, Piepoli MF, et al. Cardiac telerehabilitation: a novel cost-efficient care delivery strategy that can induce long-term health benefits. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1708–17. doi.org/10.1177/2047487317732274
32. Maddison R, Paeffli L, Whittaker R, et al. A mobile phone intervention increases physical activity in people with cardiovascular disease: results from the HEART randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 701–9. doi.org/10.1177/2047487314535076
33. Worringham C, Rajek A, Stewart I. Development and feasibility of a smartphone, ECG and GPS based system for remotely monitoring exercise in cardiac rehabilitation. *PLoS One* 2011; 6: e14669. doi.org/10.1371/journal.pone.0014669
34. Automated Management of Exercise Intervention at the Point of Care: Application of a Web-Based Leg Training System. Dedov VN, Dedova IV. *JMIR Rehabil Assist Technol*. 2015 Nov 23; 2(2): e11. DOI: 10.2196/rehab.4812. PMID: 28582243
35. Лысов Н. А., Осадчук Н. Н., Балашов Д. В. Трудности реализации программ кардиореабилитации и вторичной профилактики: пути решения. *Вестник медицинского института Ревиз*. 2018. № 3. С. 120–125.
36. Lysov N. A., Osadchuk N. N., Balashov D. V. Difficulties in implementing cardiorehabilitation and secondary prevention programs: solutions. *Bulletin of the Reaviz Medical Institute*. 2018. No. 3. P. 120–125.
37. Kallias A., Kyriakoulis K. G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol*. 2020. Vol. 189. No. 5. P. 846–847.
38. Ковальчук В. В. Жизнь после COVID-19: первое масштабное исследование в нейрореабилитации! Эффективная фармакотерапия. № 10 (том 17) 2021. Стр. 34–43.
39. Kovalchuk V. V. Life after COVID-19: The first large-scale study in neurorehabilitation! *Effective Pharmacotherapy*, No. 10 (Vol. 17) 2021. Pp. 34–43.
40. Hampshire A., Trender W. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N = 84,285 online study – eClinicalMedicine – part of The Lancet Discovery Science. Vol. 39. September 2021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044
41. С. В. Казимов, О. В. Липатова. Концепция комплексного укрепления здоровья населения как основного стратегического ресурса местной власти. Материалы междунар. науч.-практ. конф. Ростов-на-Дону. Изд-во СКАГС, 2010. С. 960.
42. S. V. Kazimov, O. V. Lipatov. The concept of comprehensive promotion of public health as the main strategic resource of local authorities. *Materials of the international scientific-practical. conf. Rostov-on-Don. Publishing House SKAGS*, 2010. P. 960.
43. С. В. Казимов. Комплексная защита здоровья человека в городах и других населенных пунктах России: в 2 ч. М.: Тривант, 2008. 144 с.
44. S. V. Kazimov. Comprehensive protection of human health in cities and other settlements of Russia: in 2 hours. Moscow: Trovant, 2008. 144 p.

Статья поступила / Received 22.03.22
Получена после рецензирования / Revised 04.04.22
Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Какучая Теа Тамазовна, д.м.н., зав. отделением кардиохирургического лечения и реабилитации взрослых больных с сердечной патологией¹.
ORCID: 0000-0002-6180-2619

Куулар Аржана Макаровна, к.м.н., н.с. ¹. E-mail: lebed8507@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-2133-9674

Казимов Сергей Владимирович, рук. направления физиотерапии².
ORCID: 0000-0003-2355-8819

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва
²Центр реабилитации ООО «Медскан», Москва

Автор для переписки: Куулар Аржана Макаровна. E-mail: lebed8507@mail.ru

About authors

Kakuchaya Tea T., DM Sci (habil.), head of Dept of Cardiac Surgery and Rehabilitation of Adult Patients with Cardiac Pathology.
ORCID: 0000-0002-6180-2619

Kuular Arzhana M., PhD Med, researcher¹. E-mail: lebed8507@mail.ru.
ORCID: 0000-0002-2133-9674

Kazimov Sergey V., head of Physiotherapy Dept². ORCID: 0000-0003-2355-8819

¹National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia
²Rehabilitation Centre 'Medscan', Moscow, Russia

Corresponding author: Kuular Arzhana M. E-mail: lebed8507@mail.ru

Для цитирования: Какучая Т.Т., Куулар А.М., Казимов С.В. Проблема приверженности больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. Насколько это необходимо? *Медицинский алфавит*. 2022; (17): 23–29. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-23-29

For citation: Kakuchaya T.T., Kuular A.M., Kazimov S.V. Problem of participation of patients with cardio-vascular diseases in cardiac rehabilitation programs. How necessary is it? *Medical Alphabet*. 2022; (17): 23–29. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-23-29

Противоопухолевые препараты и лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия

О.Д. Остроумова¹, Д.А. Сычев¹, А.И. Кочетков¹, Т.М. Остроумова², М.И. Куликова¹, В.А. Дё¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одну из самых часто встречаемых коморбидностей у пациентов с онкологическими заболеваниями. Помимо этого, само лечение противоопухолевыми препаратами может приводить к развитию лекарственно-индуцированной (ЛИ) АГ. Цель работы: систематизация и анализ данных научной литературы о противоопухолевых лекарственных средствах (ЛС), применение которых может вызвать развитие ЛИ АГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска, клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике АГ, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС. В результате анализа данных установлено, что ЛС, используемые для лечения онкологических заболеваний, нередко способствуют развитию ЛИ АГ. Механизмы, которые обуславливают развитие АГ, разнообразны и могут включать развитие эндотелиальной дисфункции (нарушению баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами), увеличение жесткости артериального русла, редификацию капилляров, нарушение водно-электролитного баланса, а также генетические факторы. АГ, в том числе индуцированная противоопухолевыми ЛС – важный фактор развития сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность. Для снижения риска развития нежелательных реакций, и предотвращения сердечно-сосудистых событий важно знать и помнить о ЛС, которые могут вызвать ЛИ АГ. Лечение АГ, возникшей на фоне приема противоопухолевых ЛС, часто требует незамедлительной отмены ЛС, так нередко нежелательные реакции имеют жизнеугрожающий характер. В некоторых ситуациях возможно снижение дозы ЛС и (или) назначение антигипертензивных ЛС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственно-индуцированные заболевания, артериальная гипертензия, лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия, нежелательные реакции; артериальное давление, противоопухолевые препараты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Anti-cancer agents and drug-induced hypertension

O. D. Ostroumova¹, D. A. Sychev¹, A. I. Kochetkov¹, T. M. Ostroumova², M. I. Kulikova¹, V. A. De¹

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Arterial hypertension is one of the most common comorbidities in patients with cancer. Moreover, the treatment with anticancer agents can lead to the development of drug-induced arterial hypertension. The aim of this work is to systematize and analyze data about anticancer agents, the use of which can cause the development of drug-induced hypertension, about epidemiology, pathophysiological mechanisms, risk factors, clinical signs, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prevention of hypertension associated with the use of anticancer drugs. It was found that anti-cancer drugs often contribute to the development of drug-induced hypertension. The mechanisms that determine the development of hypertension are diverse and may include the development of endothelial dysfunction, an increased arterial stiffness, capillary rarefaction, fluid and electrolyte imbalance, and genetic factors. It is important to remember about drugs that can cause drug-induced hypertension to reduce the risk of developing adverse reactions, and prevent cardiovascular disease. Treatment of drug-induced hypertension, caused by anticancer drugs, often requires immediate discontinuation of drugs, due to adverse reactions that are often life-threatening. In some situations, it is possible to reduce the dose of the drugs and / or prescribe antihypertensive drugs. Arterial hypertension is an important risk factor in the development of cardiovascular events, including stroke, coronary heart disease, heart failure.

KEY WORDS: drug-induced diseases, arterial hypertension, drug-induced arterial hypertension, adverse drug reactions, blood pressure; anticancer drugs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности по всему миру. Согласно статистике 2020 года, количество новых случаев рака составило 19,3 миллиона, а количество летальных исходов – порядка 10 миллионов человек [1]. В настоящее время большинство онкологических заболеваний поддаются лечению, арсенал противоопухолевых препаратов значительно увеличился за последние десятилетия. Несмотря на несомненную пользу противоопухолевых препаратов, невозможно не обратить внимание на серьезные нежелательные реакции (НР), возникающие на фоне их приема,

в частности, кардиотоксичность, в том числе развитие артериальной гипертензии (АГ). Внимания заслуживают не только старые препараты – антрациклины и антиметаболиты, но и препараты новые, преимущественно таргетные препараты, фармаконастороженность к которым нарастает год от года [2–4].

Цель работы – систематизация и анализ данных научной литературы о противоопухолевых ЛС, применение которых может вызвать развитие ЛИ АГ, а также об эпидемиологии, патофизиологических механизмах, факторах риска,

клинической картине, диагностике и дифференциальной диагностике, лечении и профилактике АГ, ассоциированной с применением противоопухолевых ЛС.

Несмотря на то что многие механизмы развития АГ на фоне приема противоопухолевых препаратов изучены и известны, по-прежнему имеются некоторые пробелы в понимании тех или иных патофизиологических механизмов ее развития. По данным крупного исследования, опубликованного еще до широкого внедрения в практику таргетных препаратов, 38 % пациентов с выявленным онкологическим заболеванием имели установленный ранее диагноз АГ, и именно АГ является наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с онкологическими заболеваниями [5]. Частота развития АГ в популяции лиц, перенесших онкологическое заболевание и химиотерапию вне зависимости от возраста, выше, чем в популяции в целом [6].

АГ на фоне терапии противоопухолевыми препаратами может развиваться как медленно, в течение нескольких месяцев и даже лет, так и остро, по типу гипертонического криза, что может стать причиной развития острых жизнеугрожающих состояний [2–4, 7, 8]. Существуют противоопухолевые препараты, способные вызывать развитие АГ спустя годы после окончания их приема [2–4]. Противоопухолевые препараты способны ухудшать течение уже имеющейся АГ или же вызывать ее развитие *de novo* [2–4].

В контексте противоопухолевой терапии, равно как и в исследованиях, в которых изучаются данные ЛС, для классификации степени тяжести АГ, индуцированной этими препаратами, используется система общих терминологических критериев для нежелательных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) [9]. Согласно ней степень тяжести I соответствует уровню систолического АД (САД) 120–139 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 80–89 мм рт. ст. Критерием степени тяжести II является уровень САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 при условии, что ранее АД находилось в границах нормы; в такой ситуации необходима коррекция исходного медицинского вмешательства, связанного с назначением препарата (-ов), ставшего (-их) причиной повышения АД; наличие повторных эпизодов повышения АД или его персистирующее повышение (на протяжении ≥ 24 часов); повышение ДАД выше 20 мм рт. ст. или выше 140/90 мм рт. ст.; показана или начата антигипертензивная монотерапия. Критериями степени тяжести III служит уровень САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.; показано медицинское вмешательство с целью снижения АД; показано назначение ≥ 2 антигипертензивных препаратов или интенсификация назначенной ранее медикаментозной антигипертензивной терапии. Степень тяжести АГ IV – развитие жизнеугрожающих состояний на фоне повышения АД (злокачественная АГ, преходящий или стойкий неврологический дефицит, гипертонический криз); показано неотложное медицинское вмешательство с целью снижения АД. Степень тяжести АГ V соответствует смертельному исходу, ассоциированному с повышением АД [9].

В общем виде в системе CTCAE [9] степени – V отражают тяжесть НР, и такое ранжирование базируется на следующих унифицированных принципах: степень I – легкая; отсутствие симптомов или их незначительная выраженность; необходимо клиническое или неинвазивное вмешательство для купирования нежелательной реакции; такая реакция ограничивает повседневную активность пациента, нормальную для его возрастной группы. Степень II – умеренная; показано медицинское вмешательство, минимальное по своей выраженности, локальное либо госпитализация; НР ведет к потере трудоспособности; ограничение способности к самообслуживанию в повседневной жизни. Степень III – тяжелая или клинически значимая НР, но в данный момент не жизнеугрожающая; показана госпитализация или продление госпитализации; НР ведет к потере трудоспособности; ограничение способности к самообслуживанию в повседневной жизни. Степень IV – наличие жизнеугрожающих последствий НР; показано неотложное медицинское вмешательство. Степень V – смерть, ассоциированная с НР [8].

Лекарственно-индуцированная (ЛИ) АГ ассоциирована с приемом многих противоопухолевых препаратов. Особого внимания заслуживают *ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста* (англ. vascular endothelial growth factor inhibitors, VEGF), которые вызывают развитие АГ у значительной части принимающих их пациентов [2–4]. Данный класс препаратов используется у широкого круга больных со злокачественными новообразованиями (почечноклеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак шейки матки, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта), особенно при наличии метастазов [2]. Препараты этой группы угнетают ангиогенез и тем самым подавляют опухолевый рост.

Механизмы, обуславливающие развитие АГ на фоне приема ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, многообразны, хотя до конца еще не изучены, на сегодня ясно одно, что они сводятся к развитию эндотелиальной дисфункции (нарушению баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами), редификации капилляров, нарушению водно-солевого баланса [10–14]. VEGF является важным модулятором тонуса сосудов и АД [2, 15]. В частности, в клиническом исследовании [15] с участием пациентов с ишемической болезнью сердца введение рекомбинантного человеческого VEGF вело к быстрому снижению среднего АД.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста активируют синтазу оксида азота (NO-синтазу) и, как следствие, повышает продукцию оксида азота, обладающего вазорелаксирующими свойствами и вызывающего вазодилатацию. Если же активация синтазы заблокирована соответствующими ЛС, возникает обратный эффект – вазоконстрикция [3]. Кроме того, в ряде исследований после инициации терапии ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста выявлено повышение концентрации мощного вазоконстриктора эндотелина-1,

причем одновременное назначение антагониста рецепторов эндотелина препятствует повышению АД [11, 16]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста также стимулирует образование простаглицлина (простаглицлин I2; *англ.* prostaglandin I2, PGI2) за счет активации в цитозоле фосфолипазы A2 и, как следствие, высвобождения арахидоновой кислоты, но исследований, подтверждающих или опровергающих значимость этого эффекта на развитие АГ, нет [13]. Что касается редификации микроциркуляторного русла (снижения плотности капиллярной сети, то есть уменьшения количества элементов микроциркуляторного русла в единице объема ткани) на фоне приема ингибиторов VEGF, то этот эффект также, по всей видимости, играет второстепенную роль в развитии АГ, так как этот патофизиологический механизм не может спровоцировать такой быстрый подъем АД, какой наблюдается на фоне приема этих ЛС [17]. Редификация микроциркуляторного русла может способствовать развитию АГ за счет повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Само по себе снижение плотности микрокапиллярной сети на фоне терапии ингибиторами VEGF в большей степени рассматривается как функциональное состояние ввиду как быстрого повышения АД после старта применения данных препаратов, так и его стремительного снижения до нормального уровня после прекращения лечения [2].

Дополнительным механизмом повышения АД при использовании ингибиторов VEGF является увеличение жесткости артериального русла [2]. В частности, увеличение скорости каротидно-феморальной пульсовой волны как маркера повышения ригидности магистральных артерий наблюдалось в течение первых недель терапии сунитинибом у пациентов с почечно-клеточной карциномой с наличием метастазов [18]. Сходные данные имеются и для сорафениба [19].

В развитии АГ на фоне применения ингибиторов VEGF имеют значение и генетические факторы. Например, полиморфизмы генов эндотелиальной NO-синтазы, ведущие к снижению доступности оксида, ассоциируются развитием тяжелой АГ при применении сунитиниба [20]. Также роль играет и генетически детерминированная изменчивость в структуре самого VEGF и его рецептора – одни аллельные варианты способны предрасполагать к повышению АД, а другие, наоборот [21, 22].

Эндотелиальная дисфункция, как причина возникновения АГ на фоне применения ингибиторов VEGF, может развиваться также при участии процессов оксидативного стресса [2]. Подтверждением этого служит повышение уровня активных форм кислорода у лабораторных грызунов, которым вводились ингибиторы VEGF [23, 24]. Имеются данные [25], что увеличение продукции эндотелина-1 и активных форм кислорода может происходить в ответ на рост количества наночастиц фрагментов эндотелия, образующихся в результате повреждения последнего на фоне применения ингибиторов VEGF [26].

Следует отметить, что роль РААС в возникновении АГ при терапии ингибиторами VEGF, вероятно, крайне мала [2]. Более того, в доклинических

исследованиях [19, 27] наблюдалось снижение концентрации ренина в плазме крови, свидетельствующее о подавлении активности РААС. Также есть основания полагать, что и альдостерон не относится к числу факторов, имеющих центральное значение в повышении АД при терапии ингибиторами VEGF [2]. Так, у пациентов, прошедших билатеральную резекцию надпочечников, уровень альдостерона в ходе терапии ингибиторами VEGF оставался нормальным, но, несмотря на это, происходило повышение АД [19, 27]. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента также не предупреждало развитие АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF, но способствовало снижению нефротоксичности последних [25].

АГ, возникающая при применении ингибиторов VEGF, рассматривается как «соль-чувствительная», то есть в ее патогенезе существенную роль играет кумуляция ионов натрия во внутренней среде организма [28]. Считается, что здесь имеет значение снижение депонирования натрия в коже в силу подавления лимфангиогенеза, который также имеет место на фоне терапии ингибиторами VEGF [28], а также задержка натрия в организме вследствие нефротоксичности данных препаратов (вплоть до развития «преэклампсия-подобного» синдрома) [29, 30].

Дать точную оценку в развитие АГ ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста довольно сложно в связи с меняющимися критериями общей терминологии для нежелательных явлений, ранее называвшихся общими критериями токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) и, как следствие, разными критериями для диагностики АГ как НР при проведении клинических исследований. Зарегистрированная в ходе II и III фаз клинических исследований частота развития АГ для препаратов этой группы составляет от 19 до 30%, АГ высокой степени (III степени) развивается примерно у 4–7% пациентов [31–36]. В то же время в ретроспективных исследованиях реальной клинической практики частота развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста выше – 45–80% [37, 38], а по некоторым данным [2], может достигать 90%. Отношение шансов развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста варьирует от 3,78 до 8,00 в зависимости от исследования и применяемого препарата [31, 34, 39, 40]. Согласно имеющимся данным, практически у каждого пациента, принимающего препараты этой группы, в довольно короткие сроки после инициации терапии повышается АД [37, 38, 41]. Согласно данным исследования с применением метода домашнего мониторинга АД, его повышение было выявлено в течение первых 24 часов после начала противоопухолевой терапии [41]. Согласно критериям CTCAE АГ, ассоциированная с применением ингибиторов VEGF, как НР I–II степени тяжести, встречается наиболее часто, и почти у каждого пациента происходит быстрое повышение АД в течение нескольких дней после инициации терапии ингибиторами VEGF [12, 41]. АГ как тяжелая НР

(степень III–IV по СТСАЕ) встречается на фоне приема данных препаратов в 6–43 % случаев [29]. Считается, что риск развития АГ на фоне применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста дозозависим, хотя в полученных данных имеются определенные противоречия [3, 32, 34, 40].

Интересно, что несмотря на то что повышение АД является класс-эффектом ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, риски развития АГ на фоне приема разных препаратов этой группы отличаются: так, максимальный риск отмечен на фоне применения акситиниба, а наименьший – соратиниба [35]. Факторами риска развития АГ на фоне препаратов этой группы являются возраст более 60 лет, высокий индекс массы тела, наличие в анамнезе АГ или высокого нормального АД (130–139 / 85–89 мм рт. ст.) перед началом терапии препаратами данного класса [37]. С риском развития АГ на фоне лечения ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста также ассоциирован полиморфизм гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов, что было выявлено в ряде нескольких исследований [21, 22].

Наиболее часто в клинической практике используются бевацизумаб, моноклональное антитело, и сунитиниб, ингибитор рецепторов тирозинкиназы [3], поэтому наибольшее количество данных имеется по этим препаратам. У пациентов, получающих лечение указанными ЛС, АГ встречается часто – до 60 % случаев [42, 43].

Поскольку лечение ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста, как правило, носит краткосрочный характер, АД возвращается к исходному уровню в течение нескольких недель или месяцев после окончания терапии. Более того, считается, что повышение АД на фоне применения VEGFI представляет собой отражение противоопухолевой эффективности такой терапии и является следствием реализации препаратом его фармакологического действия, для достижения которого он и назначался. Например, в ретроспективных исследованиях [44, 45] с участием пациентов с почечнопочечной карциномой и стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта, которым назначался ингибитор тирозинкиназы сунитиниб, обладающий также ингибирующим влиянием в отношении сосудистого эндотелиального фактора роста, именно повышение АД служило предиктором благоприятного исхода и лучшей выживаемости больных по сравнению с ситуацией, когда АД оставалось в границах нормы, при этом применение антигипертензивных препаратов в виду развития АГ или даже для ее предупреждения не вело к снижению эффективности противоопухолевой терапии. Вместе с тем взаимосвязь повышения АД с благоприятным прогнозом при применении препаратов данной группы продемонстрирована не во всех работах [46]. Несмотря на вышеизложенные факты, игнорировать данную НР нельзя, так как имеются случаи развития осложнений АГ на фоне приема препаратов этой группы [47]. Риск повреждения органов-мишеней намного выше в случае «острого» (в течение суток) повышения АД, возникшего на фоне приема ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. [3].

Как уже было сказано выше, АГ зачастую появляется очень быстро после начала лечения и полностью обратима после его завершения. В настоящее время не существует специальных рекомендаций относительно лечения АГ, индуцированной антиангиогенными препаратами. Бевацизумаб должен быть отменен в том случае, если у пациентов появляются симптомы острой гипертонической энцефалопатии, и временно отменен в случае тяжелой, не поддающейся контролю АГ [2]. Постоянный контроль АД обязателен для пациентов, принимающих бевацизумаб, также необходимо тщательное соблюдение немедикаментозных рекомендаций по лечению АГ.

Несмотря на отсутствие доказательств о необходимости агрессивной антигипертензивной терапии, эксперты считают необходимым мониторировать уровень АД у этих пациентов. Если возникает необходимость в медикаментозной антигипертензивной терапии, то можно использовать все классы АГП, поскольку все они эффективны в лечении ЛИ АГ, ассоциированной с приемом ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, хотя следует отметить, что крупных РКИ на эту тему нет. В большинстве исследований в качестве АГП первой линии названы дигидропиридиновые БКК и (или) блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3, 10, 48]. В то же время, так как РААС не играет существенной роли в патогенезе развития АГ при приеме блокаторов роста эндотелия сосудов, блокаторы РААС, согласно данным некоторых исследований, менее эффективны по сравнению с БКК и некоторыми диуретиками, способствующими выведению натрия [48]. Следует помнить, что не следует назначать пациентам, принимающим ингибиторы тирозинкиназы, недигидропиридиновые БКК ввиду того, что они являются ингибиторами цитохромов Р450, что может усугубить течение АГ [49]. ББ также могут быть использованы для лечения АГ в качестве препаратов второй и третьей линии, либо если есть необходимость их приема по другим причинам. Диуретики следует назначать с осторожностью в связи с такими частыми НР противоопухолевых препаратов, как рвота, диарея и снижение аппетита. Несмотря на то что прием донаторов оксида азота, казалось бы, напрямую воздействует на один из потенциальных механизмов развития АГ при приеме ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста, их эффекты нуждаются в дальнейшем изучении, так как, возможно, они противодействуют антиангиогенному эффекту противоопухолевых препаратов [3]. В доклинических исследованиях с положительной стороны показали себя антагонисты рецепторов к эндотелину: они зарекомендовали себя как эффективные средства профилактики и лечения ЛИ АГ [10].

Имеются данные о положительном эффекте профилактического назначения АГП, до начала терапии ингибиторами сосудистого эндотелиального фактора роста [50, 51]. Однако все-таки нет убедительной информации о том, что профилактическое назначение АГП лучше, чем мониторингирование АД на фоне приема ЛС с последующим назначением АГП в случае его повышения.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (англ. phosphatidylinositol 3-kinase [PI3K] inhibitors; копанлисиб, алпелисиб, дувелисиб, иделалисиб) применяются в терапии злокачественных новообразований крови и ряда солидных опухолей [3]. Не все препараты данной группы способны индуцировать АГ. Такая способность обнаружена, в частности, у копанлисиба [3]. Согласно исследованиям, 21 % пациентов, принимающих копанлисиб (его воздействие на развитие АГ наиболее изучено), имеют АГ, а 14 % – АГ III степени тяжести по СТСАЕ [52]. В проспективном исследовании 142 пациентов с В-клеточной лимфомой, получающих терапию копанлисибом, АГ любой степени тяжести развилась у 29,6 %, а у 23,2 % констатировано повышение АД свыше 160/100 мм рт. ст. [3].

АГ на фоне применения ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы имеет транзиторный характер – развивается в течение 2 часов, а в течение 24 часов после окончания приема препарата купируется [3, 52]. Механизмы, ведущие к повышению АД на фоне терапии препаратами данного класса, в частности копанлисибом, изучены не до конца, но предполагается, что основным является активация других изоформ фосфатидилинозитол-3-киназ эндотелия, что обуславливает вазоконстрикцию [53]. Так, PI3K сигнальный путь участвует в регуляции АД через γ -изоформу PI3K, которая представляет собой эффектор, взаимодействующий с рецепторами ангиотензина II 1 типа [3]. Интересно отметить, что ингибиторы γ -изоформы даже исследовались в качестве потенциальных антигипертензивных агентов [3]. Возможно, копанлисиб провоцирует развитие АГ, оказывая влияние и на другие PI3K изоформы клеток эндотелия, что ведет к вазоконстрикции [53]. Дополнительным механизмом, потенцирующим повышение АД при применении ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы, может служить увеличение концентрации инсулина в крови, отмечающееся после инфузии препаратов и происходящее параллельно (в тот же временной интервал), что и повышение АД [3].

Проявляют ли прогипертензивную активность другие ингибиторы PI3K, в настоящее время неизвестно, препараты данного класса различаются между собой как по химической структуре, так и по схемам назначения препаратов (ежедневный прием *per os* или периодические инфузии). В то же время имеются данные о развитии АГ на фоне приема дактолисиба с частотой 5 % в исследованиях II фазы [54]. Рекомендуется не начинать терапию копанлисибом, если исходное АД не составляет $\geq 150/90$ мм рт. ст., а в случае, если на фоне приема препарата АД повышается более 150/90 мм рт. ст., требуется снижение дозы копанлисиба и назначение АГП [3]. Отмена препарата необходима при возникновении на фоне повышения АД жизнеугрожающих осложнений [3].

Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), используемые для лечения множественной миеломы и мантийноклеточной лимфомы, известны своей способностью провоцировать развитие разных неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий: АГ, хронической сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца, чаще всего они ассоциированы с применением карфилзомиба [55, 56]. В клиническом исследовании III фазы, сравнивавшем карфилзомиб и бортезомиб, на фоне приема карфилзомиба АГ III или IV степени тяжести по СТСАЕ развилась у 15 % из 929 пациентов, в то время как на фоне приема бортезомиба – лишь у 3 % [57]. В крупном метаанализе 24 проспективных исследований, включавшем 2594 пациентов, развитие АГ констатировано у 12,2 % пациентов, принимавших карфилзомиб [58]. Ассоциированная с приемом карфилзомиба АГ, вероятнее всего, является дозозависимой [3]. Предполагаемым механизмом повышения АД при применении ингибиторов протеасом служит увеличение реактивности и тонуса сосудов и развитие дисфункции эндотелия ввиду снижения биодоступности NO [3].

Согласно инструкции по медицинскому применению карфилзомиба, пациенты должны контролировать АД до начала приема препарата, а также в течение всего периода лечения. В случае появления признаков снижения эффективности контроля АД, необходимо рассмотреть возможность уменьшения дозы карфилзомиба. В случае возникновения гипертонического криза прием препарата следует приостановить и в дальнейшем решать вопрос о продолжении терапии с учетом ожидаемых пользы и рисков [3].

Ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin [mTOR], русск. мишень рапамицина млекопитающих) – эверолимус и темсиролимус, одобренные для лечения злокачественных опухолей почки, рак молочной железы, а также ряда других онкологических заболеваний, также могут провоцировать развитие АГ. Они повышают риск развития АГ до 30 %, хотя эти данные могут быть не совсем достоверными ввиду того, что информация получена в подгруппе пациентов, перенесших трансплантацию, у которых в наличии имеется много других факторов, способных провоцировать развитие АГ [59]. Кроме того, препараты этой группы часто комбинируются с ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов, известных своей способностью повышать АД. В клиническом исследовании эверолимуса у больных с раком почки 10 % пациентов имели АГ, 2 % – III степени [60]. В этом же исследовании выявлено, что АГ имела место у 42 %, принимающих эверолимус в комбинации с ленватинибом, в том числе у 14 % – АГ III–IV степени; для сравнения: АГ присутствовала у 48 % пациентов, получавших монотерапию ленватинибом [60]. FDA сообщает о том, что АГ при приеме ингибиторов mTOR, развивается в 4–13 % случаев [61]. Обычно mTOR является мощным стимулятором секреции VEGF при посредничестве фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (англ. hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α , также HIF-1 α) [62]. Следовательно, ингибирование mTOR обуславливает снижение секреции VEGF, что может приводить к повышению АД аналогично действию ингибиторов VEGF [62].

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (наиболее известен ибрутиниб, а также акалабрутиниб, занубрутиниб) весьма часто вызывают ЛИ АГ: в 18 % случаев на фоне лечения ибрутинибом, в том числе в 6 % случаев тяжесть АГ соответствовала III–IV уровню токсичности по классификации СТСАЕ [63]. В ретроспективном исследовании, в котором приняли участие 247 пациентов, получавших ибрутиниб, показано, что АГ наблюдалась у 65,7 % пациентов, а ухудшение течения уже имеющейся ранее АГ – у 49,5 % пациентов [64]. Среднее время достижения максимального уровня АД составляло около 6 месяцев [64]. В другом исследовании, включавшем 500 пациентов, получавших ибрутиниб, АГ развилась у 71 % больных, у которых на момент инициации лечения данным препаратом не было АГ, а у 83 % пациентов с наличием АГ на момент начала противоопухолевой терапии АГ стала неконтролируемой [65]. Однако еще в одном исследовании ибрутиниб-индуцированная АГ за период наблюдения (медиана 29 месяцев) развилась лишь у 20 % пациентов [66].

Прием других представителей данной группы ЛС также был ассоциирован с развитием ЛИ АГ [64].

Особого внимания заслуживает тот факт, что ЛИ АГ, развивающаяся на фоне приема ингибиторов тирозинкиназы Брутона, ассоциирована с повышением риска развития тяжелых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков равно 2,17), таких как инфаркт миокарда и нарушения ритма сердца [65].

Патофизиологические механизмы развития ЛИ АГ на фоне лечения ингибиторами тирозинкиназы Брутона окончательно не установлены, обсуждаются такие механизмы, как снижение активности PI3K, снижение секреции VEGF, сосудистое ремоделирование, дисфункция клеток эндотелия [65].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа широко используются для лечения многих онкологических заболеваний, включая почечнопочечную карциному, рак легких, молочных желез, кишечника, меланому, лимфомы и др. [3]. Данные препараты представляют собой моноклональные антитела, которые блокируют структурные элементы иммунной системы, которые, в свою очередь, ответственны за угнетение иммунологической активности [3]. Иными словами, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа поддерживают и стимулируют иммунный надзор за клеточными элементами с измененной структурой (раковыми клетками), способствуя их элиминации. Рассматриваемая группа ЛС ингибирует один из двух рецепторов – антиген-4 цитотоксических лимфоцитов (*англ.* cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) или путь программируемой клеточной гибели типа 1 (*англ.* programmed death 1 pathway, PD-1/PD-Ligand-1, PD-L1) [3]. Взаимосвязь между приемом препаратов данной группы и ЛИ АГ точно не доказана. Так, согласно результатам одного из исследований 217 пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек

иммунного ответа, за период наблюдения АГ развилась у 6 % пациентов, однако причинно-следственная связь между ее развитием и приемом анти-PD-1/PD-L1 была сомнительной [67].

Алкилирующие средства – наиболее старый класс противоопухолевых препаратов [68], использующихся для лечения солидных опухолей и лейкозов, а также применяющийся для миелоаблативного кондиционирования (последняя процедура проводится перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток) [3]. Их цитотоксический эффект обусловлен присоединением алкильной группы к ДНК, что нарушает ее репликацию и транскрипцию [68]. Связь между приемом этих препаратов и развитием АГ до конца не изучена, так как практически всегда эти ЛС принимаются в составе комбинированной терапии с другими противоопухолевыми препаратами. В ранних клинических исследованиях применения бусульфана с циклофосфамидом АГ (любой степени тяжести развивалась у 36 % пациентов, а АГ высокой степени (степень III–IV по СТСАЕ) наблюдалась у 7 % пациентов [3]. Вместе с тем в последующем крайне небольшое количество исследований подтвердили эти данные или вообще позволили отнести АГ к распространенным НР препаратов данной группы.

Возможными механизмами развития АГ при приеме алкилирующих препаратов являются нарушения гомеостаза натрия, повреждение эндотелия, уменьшение циркуляции факторов роста эндотелия сосудов, а также почечное повреждение [69–71]. В одном исследовании с участием 18 пациентов было обнаружено, что наиболее четкую взаимосвязь с последующим развитием АГ имеет повышенный уровень дигоксин-подобного иммунореактивного фактора (*англ.* digoxin-like immunoreactive factor, DLIF) [70]. Несмотря на то что точная функция дигоксин-подобного иммунореактивного фактора неизвестна, предполагается его роль в натриевом гомеостазе, поскольку уровень данной субстанции часто повышается при состояниях, сопровождающихся объемной перегрузкой [69]. Однако неизвестно, повышаются ли уровни этого фактора вторично как следствие АГ / перегрузки объемом у больных, получающих терапию алкилирующими препаратами, или же он сам вносит вклад в развитие АГ.

В другой работе [3], где изучалась эффективность терапии рака груди низкими дозами циклофосфамида и метотрексата, выявлено, что указанные препараты снижают уровень VEGF и тем самым могут вести к повышению АД через механизмы, подобные тем, которые запускают ингибиторы VEGF. С точки зрения развития эндотелиальной дисфункции, интересны сведения [3], демонстрирующие возникновение эндотелиальной дисфункции и изменения в размере сосудов у лабораторных грызунов, получавших бусульфана и циклофосфамид. Однако сложно сказать, насколько значимую роль играют такие изменения в индукции АГ, так как в описываемой работе [3] в группе активной терапии уровень АД был ниже в сравнении с группой контроля.

Что касается **препаратов платины** (в частности, цисплатина как наиболее изученного), то здесь данные двойки: с одной стороны, во время их приема отмечено снижение АД, с другой – снижение АД обнаружено на протяжении нескольких недель после прекращения терапии препаратами платины [3]. В проспективном исследовании мужчин, получавших цисплатин / этопозид / блеомицин по поводу рака яичек, средние значения АД и медиана АД снижались после четырех курсов химиотерапии в сравнении с исходным уровнем [3]. Тем не менее результаты некоторых исследований с участием пациентов с большой продолжительностью жизни после выявления и терапии онкологического заболевания, наоборот, свидетельствуют о наличии у них более высоких значений АД и в целом более высоких рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Здесь особое место занимают пациенты с раком яичек, поскольку они имеют хорошие показатели выживаемости, и этот вариант онкологической патологии наблюдается наиболее часто именно среди молодых мужчин [3]. В одном проспективном исследовании, в котором наблюдали пациентов с длительной ремиссией (средний период наблюдения – 14 лет), было выявлено, что АГ развивалась у 39 % пациентов, получавших терапию цисплатином, в сравнении с 13 % случаев среди пациентов, подвергнутых только орхихтомии без сопутствующей медикаментозной терапии цисплатином [72]. В прочих работах частота развития АГ на фоне приема препаратов платины составляла 14–39 % [72, 73]. Другие исследования подтвердили этот вывод и позволили предположить дозозависимый эффект: чем выше доза цисплатина, тем выше риски развития АГ [74, 75]. В исследовании [2] с участием 1289 мужчин, вошедших в ремиссию после лечения рака яичек, кумулятивная доза цисплатина, превышающая 850 мг, ассоциировалась с развитием АГ у 53 % пациентов в течение периода наблюдения, составившем в среднем 11 лет (отношение шансов равно 2,3 в сравнении с контрольной группой). Еще в одном датском ретроспективном исследовании повышенный риск развития АГ был отмечен даже в течение первого года после химиотерапии [76]. Тем не менее сложно однозначно заявить, что такие взаимосвязи однозначно являются следствием приема цисплатина, учитывая множество сопутствующих факторов, таких, как, к примеру, прием других химиопрепаратов. Что касается механизма развития АГ на фоне приема цисплатина, то здесь играют роль развитие эндотелиальной дисфункции, нефротоксичность, гормональные изменения, а также повышенный риск развития ожирения [74, 77, 78].

Предрасполагающим фактором к возникновению эндотелиальной дисфункции на фоне использования цисплатина является его способность к кумуляции в организме – препарат может обнаруживаться в крови даже через 13 лет после его исходного введения в организм [75]. Известно, что микроальбуминурия, которая значимо ассоциирована с наличием эндотелиальной дисфункцией, обнаруживалась у 22 % пациентов, получавших в анамнезе цисплатин

по поводу рака яичек, причем срок между исходным использованием препарата и дебютом микроальбуминурии достигал 10 лет [79].

Фактом, подтверждающим развитие эндотелиальной дисфункции при использовании препаратов платины, служит то, что, например, воздействие цисплатина на эндотелиоциты пупочной вены человека ведет к активации межклеточной молекулы адгезии первого типа, тем самым интенсифицируя взаимодействие между клетками эндотелия и лейкоцитами, имеющими известный потенциал в индукции клеточного повреждения и гибели [79]. В дополнение к этому, в другой экспериментальной работе [78] контакт цисплатина и блеомицина с эндотелиальными клетками микрососудов дермы оказывал цитотоксическое влияние и стимулировал апоптоз. Контакт карбоплатина и паклитаксела с эндотелиальными клетками пупочной вены также способствовал подавлению продукции NO [78].

Что касается лечения, к сожалению, развившиеся НР нередко требуют незамедлительной отмены данных препаратов, несмотря на их клинический эффект, так как зачастую эти НР имеют жизнеугрожающий характер. В некоторых ситуациях достаточно снижения дозы алкилирующих препаратов и (или) их назначение АГП [74].

Гемцитабин является **аналогом нуклеозидов**, который разобщает синтез ДНК [80]. Препарат используется в терапии как солидных опухолей, так и новообразований системы крови. АГ не является типичной НР на фоне использования данного ЛС, но зачастую она развивается как состояние, сопутствующее гемцитабин-ассоциированной тромботической микроангиопатии [80]. Последняя встречается у 0,15–0,40 % больных, получающих гемцитабин, из них примерно у 60–90 % пациентов развивается впервые возникшая АГ или ухудшается ее течение при наличии АГ в анамнезе [80].

Винкаалкалоиды (винкристин, винбластин) угнетают деление клеток посредством ингибирования полимеризации микротубул [81]. Они часто применяются в сочетании с прочими противоопухолевыми препаратами для лечения рака груди, яичек, лимфом и других злокачественных образований [81]. Винкристин может провоцировать развитие как АГ, так и гипотонии, здесь механизмом служит нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы [81, 82]. Частота развития АГ на фоне приема этих препаратов неизвестна, отчасти потому, что они применяются в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами (например, в сочетании с препаратами платины при лечении рака яичек) [76].

Абиратерон, представитель **группы антиандрогенов**, применяется в терапии кастрационно-резистентного рака простаты [79]. Данный препарат ингибирует биосинтез андрогенов в надпочечниках, яичках и новообразованиях предстательной железы через угнетение изофермента C17 системы цитохрома P450 (CYP17). Это, в свою очередь, ведет к накоплению минералокортикоидов, задержке

жидкости, развитию АГ и гипокалиемии [83]. Для терапии абиратерон-ассоциированной АГ могут применяться преднизолон или дексаметазон, они подавляют избыточную продукцию адренокортикотропного гормона и 11-дезоксикортизола, на фоне чего снижается образование минералокортикоидов [83].

Другим представителем группы антиандрогенов является энзалутамид [83]. Токсические эффекты абиратерона и энзалутамида в отношении сердечно-сосудистой системы изучались в крупном метаанализе [83] с участием 8660 пациентов с раком яичек. Как АГ в целом (любой степени), так и АГ тяжелой степени по СТСАЕ встречалась в группе абиратерона чаще (соответственно 26 и 7%) по сравнению с группой плацебо (соответственно 15 и 4%). Аналогичные закономерности наблюдались и для энзалутамида: в группе энзалутамида распространенность АГ в целом составила 11 %, тяжелой АГ – 5 %, соответствующие показатели для группы плацебо – 4 и 2 %.

Ингибиторы поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (олапариб, нирапариб, рукапариб, талазопариб) применяются в терапии рака груди и яичников [84]. Также эффективность использования данных препаратов изучалась у пациентов со злокачественными образованиями поджелудочной железы и гепатобилиарной системы, глиобластомами, раком легких и простаты [84]. Механизм действия этой группы ЛС состоит в подавлении активности и захвате поли-(АДФ-рибоза)-полимераз (*англ.* poly ADP ribose polymerase, PARP) типа 1 и 2 в зоне повреждения ДНК, на фоне чего формируется неактивный белковый комплекс с ДНК, который дополнительно препятствует процессам репарации и репликации [85].

Среди препаратов данного класса только применение нирапариба (в РФ по состоянию на октябрь 2021 года препарат не зарегистрирован) ассоциируется с индукцией АГ [84]. В исследовании Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer (NOVA) [84] АГ в целом (любой степени тяжести) и АГ III–IV степени тяжести по СТСАЕ в группе нирапариба возникала соответственно у 19 и 8 % пациентов, в группе плацебо аналогичные показатели составляли соответственно 5 и 2 %. Повышение АД при использовании нирапариба является НР, и она не взаимосвязана с его прямым терапевтическим эффектом. Согласно постановлению Управления по контролю за качеством медицинских препаратов и продуктов питания США (Food and Drug Administration, FDA) по одобрению регистрации данного ЛС, нирапариб может связывать молекулы допамина, норадреналина и белки-транспортёры серотонина, подавлять захват их клетками, при этом нирапариб обладает более выраженной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер по сравнению с другими препаратами данной группы [87]. Такие факторы рассматриваются в качестве предрасполагающих к повышению АД на фоне терапии нирапарибом. Вместе с тем суждения носят гипотетический характер и точные механизмы развития нирапариб-индуцированной АГ остаются малоизученными [87].

Ингибиторы BRAF (*v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B 1*, *руссск.* киназа гомолога B 1 вирусного онкогена мышинной саркомы *v-Raf*) / MEK (*mitogen-activated protein kinase kinase*, *руссск.* киназа митоген-активируемой протеинкиназы) одобрены для применения у пациентов с целым рядом злокачественных новообразований, включая меланому, колоректальный рак, гепатоцеллюлярную карциному, почечноклеточный рак и стромально-клеточные опухоли желудочно-кишечного тракта [88]. Препараты этой группы угнетают киназы BRAF и MEK, играющие важную роль в сигнальном пути RAS-RAF-MEK-ERK (*син.* MAPK/ERK – путь), который участвует в индукции пролиферации клеток, их дифференцировке и способствует устойчивости к апоптозу [88]. Распространенность мутаций, активирующих BRAF-киназу, среди больных с меланомой достигает 60 %, они также встречаются и при других злокачественных новообразованиях, но несколько реже [89]. Существуют препараты, имеющие ингибирующую активность одновременно в отношении нескольких типов тирозинкиназ, например сорафениб и регорафениб, которые блокируют тирозинкиназу BRAF, ее мутантные формы, а также тирозинкиназу рецепторов VEGF [90]. В связи с такими механизмами действия АГ на фоне применения данных ЛС может развиваться как за счет непосредственно угнетения киназы BRAF, так и ввиду ингибирования эффектов VEGF. В клинических исследованиях вемурафениба и дабрафениба, препаратов данного класса, имеющих преимущественно избирательное действие в отношении киназы BRAF, частота развития АГ варьировала от 6 до 14 % [90].

В клинической практике, к сожалению, довольно часто встречается невосприимчивость новообразований к блокаде BRAF киназы в силу ассоциированной с такой интервенцией сопутствующей активацией MEK [91]. Для решения этой проблемы были разработаны ингибиторы MEK, такие как траметиниб. Так, терапия ингибиторами киназ BRAF и MEK позволяет существенно улучшить прогноз пациентов с меланомой [91]. Использование ингибиторов MEK также ассоциируется с развитием АГ. В исследовании MEK Inhibition Versus Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF-Mutant Melanoma (METRIC) [92] частота АГ II–III степени тяжести по СТСАЕ в группе траметиниба составляла 15 %, а в группе традиционной химиотерапии была ниже и находилась на уровне 7 %. В метаанализе [93] с включением 2704 пациентов, получавших ингибиторы MEK как в форме монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами BRAF, относительный риск возникновения АГ в сравнении с группой больных, находившихся на иных схемах противоопухолевой терапии, составлял 1,5. В дополнение к этому в исследовании Dabrafenib and Trametinib Versus Dabrafenib and Placebo in Patients With BRAF-Mutant Melanoma (COMBI-d) [94] ($n = 423$) частота АГ в целом (любой степени) была выше в группе комбинированного лечения в сравнении с монотерапией дабрафенибом (соответственно 22 и 14 %). В то же время частота тяжелой АГ (САД ≥ 160 мм рт. ст. или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) была

сопоставима между группами (4 и 5 % соответственно). Сходным образом в другом метаанализе [91] встречаемость АГ была выше в группе комбинированной терапии ингибиторами киназ BRAF/MEK (20 %) по сравнению с группой монотерапии ингибиторами BRAF (14 %, относительный риск равен 1,5).

Механизмы, ведущие к индукции АГ при применении ингибиторов киназ BRAF/MEK, требуют дальнейшего уточнения, однако на сегодняшний день есть ряд данных, которые были получены в исследованиях на клеточных линиях. В повышении АД на фоне использования ЛС данной группы предполагается центральная роль активации CD47 (cluster of differentiation 47, *русс.* кластер дифференцировки 47) [95]. Экспрессия CD47 часто увеличивается в опухолевых клетках, и эта антигенная структура опосредует взаимодействие с фагоцитами, предотвращая лизис последними раковых клеток [95]. В одном исследовании [96] показано, что в культуре клеток меланомы, подвергнутых воздействию ингибиторов BRAF/MEK, может происходить рикошетная активация ERK (extracellular signal-regulated kinase, *русс.* киназа, регулируемая внеклеточными сигналами), что приводит к повышению экспрессии CD47 при участии ядерного дыхательного фактора первого типа (*англ.* nuclear respiratory factor 1). Прогипертензивный эффект CD47 может быть связан со снижением на фоне его экспрессии биодоступности NO и эндотелиальной дисфункцией, а также с активацией растворимой гуанилатциклазы, которая ведет к уменьшению уровня циклического гуанозинмонофосфата, обладающего вазодилатирующими свойствами [96]. Вместе с тем точные механизмы повышения АД при использовании ингибиторов BRAF/MEK требуют проведения специально спланированных клинических исследований.

Ингибиторы RET-киназ. Мутации в генах, кодирующих RET (rearranged during transfection, *русс.* перестройка во время трансфекции) – тирозинкиназу рецепторного типа, обнаруживаются при раке щитовидной железы и немелкоклеточном раке легких и представляют собой потенциальную мишень для противоопухолевой терапии [97]. Изначально FDA одобрило для применения два препарата, обладающих такой активностью, – вандетаниб и кабозантиниб (оба ЛС зарегистрированы и на территории РФ), при этом ни один из них не был одобрен как исключительно блокирующий RET-киназу, то есть, иными словами, эти ЛС обладают комплексным механизмом действия [97]. В последующем в клиническую практику были введены селективные ингибиторы RET-киназы селперкатиниб и пралсетиниб (не зарегистрированы на территории РФ по состоянию на октябрь 2021 года) [2]. В клинических исследованиях [2] селперкатиниба фазы I и II с участием 162 пациентов с медулярным раком щитовидной железы с подтвержденной мутацией в гене RET-киназы и больных с раком щитовидной железы с признаками измененной структуры RET-киназы, по данным фьюжн-биопсии (*англ.* fusion-biopsy) АГ развивалась в 43 % случаев, у 21 % участников АД находилось

на уровне $\geq 160/100$ мм рт. ст. Сходным образом в другой работе [98] среди 105 пациентов с немелкоклеточным раком легких селперкатиниб вызывал развитие АГ у 31 % пациентов.

До настоящего времени механизмы повышения АД, ассоциированного с приемом ингибиторов RET-киназы, не изучались. Предполагается, что, поскольку данный фермент входит в упоминавшийся выше сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK, блокада RET-киназы может вести к рикошетной активации ERK (extracellular signal-regulated kinase, *русс.* регулируемая внеклеточным сигналом протеинкиназа), по аналогии с ингибированием киназ BRAF/MEK [96]. В силу этого в развитии АГ здесь также может иметь важное значение повышение экспрессии CD47, описанное в выше в подразделе, посвященном ингибиторам BRAF/MEK киназ.

Ведение пациентов с ЛИ АГ на фоне применения противоопухолевых препаратов

В силу того, что АГ представляет собой одно из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у пациентов с онкологическими заболеваниями, мониторинг АД и его коррекция при необходимости начинаются еще на предварительном этапе, до инициации противоопухолевой терапии [2]. У всех пациентов необходим детальный сбор анамнеза с особым фокусом на сердечно-сосудистые факторы риска и ассоциированные клинические состояния (собственно исходная АГ, курение, липидный спектр, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, предшествующий инсульт). В ходе физикального обследования следует особое внимание уделить возможным признакам поражения органов-мишеней [98]. Во всех случаях, когда это возможно, необходимо исходное проведение суточного мониторирования АД или домашнего мониторирования АД пациентами с ведением дневника измерений. Должны быть проведены рутинные лабораторные исследования, включая оценку уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), глюкозы, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты, калия, натрия [98]. Ввиду кардиотоксичности противоопухолевых препаратов до начала терапии следует зарегистрировать электрокардиограмму и выполнить эхокардиографию.

До начала противоопухолевой терапии важно достичь оптимального контроля АД, особенно если предполагается назначение противоопухолевых средств с известным потенциалом индукции АГ, а также у пациентов с наличием факторов риска [2]. Если исходное офисное АД составляет менее 130/80 мм рт. ст., противоопухолевая терапия может быть начата [2]. Если АД исходно остается на уровне $\geq 130/80$ мм рт. ст., необходимо оптимизировать антигипертензивную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям [98], используя немедикаментозные и медикаментозные методы.

Поскольку противоопухолевая терапия не предполагает отсрочки, для возможности ее инициации в общем виде на фоне антигипертензивной терапии офисное АД должно составлять как минимум ниже 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и [или] хронической болезни почек офисное АД должно быть ниже 130/80 мм рт. ст.).

Во время проведения противоопухолевой терапии настоятельно рекомендуется [2] регулярный контроль АД – в течение первого курса (первого периода) терапии дважды в день в рамках домашнего мониторингования АД пациентами, либо, если это невозможно, то лечащий врач должен измерять офисное АД как минимум раз в неделю в течение этого периода. Если АД остается в пределах нормальных значений, в дальнейшем частоту его измерений можно уменьшить до одного измерения в 2–3 недели. Если уровень САД повышается в пределах 140–159 мм рт. ст. и (или) ДАД находится на уровне 90–99 мм рт. ст., следует иницировать/интенсифицировать антигипертензивную терапию, с этой целью рекомендуется использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция, β-адреноблокаторов, диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, также следует рассмотреть возможность приостановки противоопухолевой терапии. Кроме того, следует увеличить частоту измерения АД. При уровне АД ≥ 160/100 мм рт. ст. следует аналогичным образом оптимизировать антигипертензивную терапию, что же касается противоопухолевой терапии, то ее рекомендуется [2] приостановить (по решению консилиума мультидисциплинарной команды врачей) до момента достижения контроля АД. При развитии гипертонического криза показана госпитализация пациента.

После окончания противоопухолевой терапии рекомендуется проводить регулярный скрининг на наличие сердечно-сосудистых факторов риска и ассоциированных клинических состояний (курение, дислипидемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, инсульт) неопределенно долго. Если уровень АД составляет ≥ 130/80 мм рт. ст., необходимо оптимизировать антигипертензивную терапию согласно актуальным клиническим рекомендациям [98], используя немедикаментозные и медикаментозные методы.

Заключение

Таким образом, исходя из приведенных данных, следует, что развитие АД или ухудшение течения уже имевшейся АД – распространенная НР на применение большого количества противоопухолевых препаратов. Механизмы, посредством которых ЛС, применяющиеся в онкологической практике, способны вызывать АД, многообразны и включают в себя индукцию эндотелиальной дисфункции, объем-зависимые процессы с задержкой

ионов натрия, увеличение жесткости сосудистого русла, снижение плотности капиллярной сети, а также генетические факторы. Прием противоопухолевых ЛС должен сопровождаться контролем АД, своевременной медикаментозной и (или) медикаментозной коррекцией в случае его повышения с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Безусловно, также необходимы актуализация проблемы АД и повышение информированности практикующих врачей о препаратах, которые могут вызвать АД.

Список литературы / References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021; 149 (4): 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, Herrmann J, Herrmann SM, Versmissen J, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. *Circulation Research*. 2021; 128 (7): 1040–61. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318051>
3. Ruf R, Yarandi N, Ortiz-Melo DI, Sparks MA. Onco-hypertension: Overview of hypertension with anti-cancer agents. *Journal of Onco-Nephrology*. 2021; 5 (1): 57–69. <https://doi.org/10.1177/23993693211001374>
4. Mohammed T, Singh M, Tiu JG, Kim AS. Etiology and management of hypertension in patients with cancer. *Cardio-Oncology*. 2021; 7 (1): 14. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00101-2>
5. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel Jr EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004; 291 (20): 2441–7. <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2441>
6. Gibson TM, Li Z, Green DM, Armstrong GT, Mulrooney DA, Srivastava DK, et al. Blood pressure status in adult survivors of childhood cancer: a Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017; 26 (12): 1705–13. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0510>
7. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Ropert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol*. 2011; 6 (4): 253–8. <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0201-x>
8. Kim D. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by nivolumab immunotherapy for non-small-cell lung cancer. *Clin Case Rep*. 2019; 7 (5): 935–8. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2122>
9. National Cancer Institute DCTD Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). 2017. Available: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed: 28.12.2021
10. Caletti S, Painsi A, Coscignano MA, Ciuceis CD, Nardin M, Zulli R, et al. Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018; 20 (8): 68. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0871-1>
11. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. *J Hypertens*. 2013; 31 (3): 444–54; discussion 454. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32835c1d1b>
12. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension*. 2018; 71 (2): e1–e8. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10271>
13. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol*. 2010; 30 (6): 591–601. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.007>
14. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent advances in hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017; 70 (2): 220–6. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.08856>
15. Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, Simons M, et al. Intracoronary administration of recombinant human vascular endothelial growth factor to patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001; 142 (5): 872–80. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.118471>
16. Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, Danser AHJ, Sleijfer S, Duncker DJ, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension*. 2012; 59 (1): 151–7. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.182220>
17. Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008; 19 (5): 927–34. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm550>
18. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, Townsend R, Keefe S, Haas NB, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Circ Heart Fail*. 2018; 11 (3): e004408. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.117.004408>
19. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, Gallagher M, Stevenson JP, Townsend RR, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (9): 1363–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.0503>
20. Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, Kappers MHW, Wessels JAM, Gelderblom H, et al. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92 (4): 503–10. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.136>

21. Kim JJ, Vaziri SA, Rini BI, Elson P, Garcia JA, Wirka R, et al. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphisms with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal cell carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer*. 2012; 118 (7): 1946–54. <https://doi.org/10.1002/cncr.26491>
22. Schneider BP, Li L, Shen F, Miller KD, Radovich M, O'Neill A, et al. Genetic variant predicts bevacizumab-induced hypertension in ECOG-S103 and ECOG-2100. *Br J Cancer*. 2014; 111 (6): 1241–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.430>
23. Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, Alves-Lopes Rh, Cameron AC, Volpe M, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) inhibition induces cardiovascular damage via Redox-sensitive processes. *Hypertension*. 2018; 71 (4): 638–47. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.10490>
24. Mirabito Colafella KM, Neves KB, Montezano AC, Garrelts IM, van Veghel R, de Vries R, et al. Selective ETA vs. dual ETA/B receptor blockade for the prevention of sunitinib-induced hypertension and albuminuria in WKY rats. *Cardiovasc Res*. 2020; 116 (10): 1779–90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz260>
25. Neves KB, Rios FJ, Jones R, Evans ThRJ, Montezano AuC, Touyz RhM, et al. Microparticles from vasculature of endothelial growth factor pathway inhibitor-treated cancer patients mediate endothelial cell injury. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (5): 978–88. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz201>
26. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AHJ, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010; 56 (4): 675–81. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.109.149690>
27. Versmissen J, van Doorn L, Mirabito Colafella KM, Mathijssen RH, Danser AHJ. Sunitinib-induced blood pressure rise does not involve aldosterone: observations in a patient after bilateral adrenalectomy. *J Hypertens*. 2018; 36 (11): 2279–80. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001894>
28. Lankhorst S, Severs D, Markó L, Rakova N, Titz J, Müller DN, et al. Salt sensitivity of angiogenesis inhibition-induced blood pressure rise: role of interstitial sodium accumulation? *Hypertension*. 2017; 69 (5): 919–26. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08565>
29. Li W, Croce K, Steensma DP, McDermott DF, Ben-Yehuda O, Moslehi J. Vascular and metabolic implications of novel targeted cancer therapies: focus on kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66 (10): 1160–78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.025>
30. Kappers MH, Smedts FM, Horn T, van Esch JHM, Sleijfer S, Leijten F, et al. The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsialike syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension*. 2011; 58 (2): 295–302. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.173559>
31. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir Ei. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017; 53:120–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.002>
32. An MM, Zou Z, Shen H, Liu P, Li Chen M, Cao YoB, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66 (8): 813–21. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0815-4>
33. Chen J, Lu Y and Zheng Y. Incidence and risk of hypertension with bevacizumab in non-small-cell lung cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4751–60. <https://doi.org/10.2147/dddt.s87258>
34. Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, Sledge GW, Johnson DH, Reardon DA, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist*. 2013; 18 (3): 273–80. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0339>
35. Liu B, Ding F, Liu Y, Xiong G, Lin T, He D, et al. Incidence and risk of hypertension associated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a comprehensive network meta-analysis of 72 randomized controlled trials involving 30013 patients. *Oncotarget*. 2016; 7 (41): 67661–3. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11813>
36. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (2): 117–23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70003-2)
37. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015; 121 (2): 311–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.28972>
38. Robinson ES, Matulonis UA, Ivy P, Berlin ST, Tyburski K, Penson RT, et al. Rapid development of hypertension and proteinuria with cediranib, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (3): 477–83. <https://doi.org/10.2215/CJN.08111109>
39. Totzeck M, Mincu RI, Mrotek S, Schandendorf D, Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25 (5): 482–94. <https://doi.org/10.1177/2047487318755193>
40. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2009; 48 (1): 9–17. <https://doi.org/10.1080/02841860802314720>
41. Maitland ML, Kasza KE, Garrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009; 15 (19): 6250–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0058>
42. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu Sh. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010; 23 (5): 460–8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.25>
43. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (2): 117–23. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70003-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70003-2)
44. George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol*. 2012; 23 (12): 3180–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds179>
45. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103 (9): 763–73. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr128>
46. Duffaud F, Sleijfer S, Litière S, Ray-Coquard I, Le Cesne A, Papai Z, et al. Hypertension (HTN) as a potential biomarker of efficacy in pazopanib-treated patients with advanced nonadipocytic soft tissue sarcoma. A retrospective study based on European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 62043 and 62072 trials. *Eur J Cancer*. 2015; 51 (17): 2615–23. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.002>
47. Caro J, Morales E, Gutierrez E, Ruilope LM, Praga M. Malignant hypertension in patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15 (3): 215–6. <https://doi.org/10.1111/jch.12052>
48. Waliqany S, Sainani KL, Park LS, Zhang ChA, Srinivas S, Wiffels RM. Increase in blood pressure associated with tyrosine kinase inhibitors targeting vascular endothelial growth factor. *JACC Cardio Oncol*. 2019; 1 (1): 24–36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.012>
49. Versmissen J, Mirabito Colafella KM, Koolen SLW, Jan Danser AH. Vascular cardio-oncology: vascular endothelial growth factor inhibitors and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2019; 115 (5): 904–14. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz202>
50. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, Schellens JHM, Unger C, Hoekman K, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (36): 6152–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2273>
51. Boffinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, Farber-Eger EH, Xu M, Nair D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system modulates blood pressure response during vascular endothelial growth factor receptor inhibition. *JACC Cardio Oncol*. 2019; 1 (1): 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.002>
52. Patnaik A, Appleman LJ, Tolcher AW, Papadopoulos KP, Beeram M, Rasco DW, et al. First-in-human phase I study of copanlisib (BAY80-6946), an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas. *Ann Oncol*. 2016; 27 (10): 1928–40. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw282>
53. Eltantawy A, Vallejos X, Sebea E, Evans K. Copanlisib: an intravenous phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor for the treatment of relapsed follicular lymphoma. *Ann Pharmacother*. 2019; 53 (9): 954–8. <https://doi.org/10.1177/1060028019833992>
54. Seront E, Rottley S, Filleul B, Glorieux Ph, Goeminne J-Ch, Verschaeve V, et al. Phase II study of dual phosphoinositide-3-kinase (PI3K) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor BEZ235 in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *BJU Int*. 2016; 118 (3): 408–15. <https://doi.org/10.1111/bju.13415>
55. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Murthy HS, Wingard JR, et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med*. 2021; 10 (1): 70–8. <https://doi.org/10.1002/cam4.3568>
56. Fakhri B, Fiala MA, Shah N, Vij R, Wildes TM. Measuring cardiopulmonary complications of carfilzomib treatment and associated risk factors using the SEER-Medicare database. *Cancer*. 2020; 126 (4): 808–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.32601>
57. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W-J, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18 (10): 1327–37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30578-8)
58. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018; 4 (3): e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
59. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, Athanasiadi E, Virdis A, Masi S, et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: a systematic review. *J Hypertens*. 2019; 37 (5): 884–901. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002006>
60. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (15): 1473–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00290-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00290-9)
61. U. S. Food & Drug Administration. Highlights of prescribing information. 2016. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208573s0131b.pdf Accessed: 27.11.2021
62. Karar J, Maily A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2011; 4:51. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00051>
63. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC, Barr PM, Devereux S, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Adv*. 2019; 3 (12): 1799–807. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018028761>
64. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, Devereux S, Chaves JM, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood*. 2020; 135 (15): 1204–13. <https://doi.org/10.1182/blood.2018884940>
65. Dickerson T, Wiczter T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019; 134 (22): 1919–28. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>
66. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica*. 2018; 103 (9): 1502–10. <https://doi.org/10.3324/haematol.18.192328>
67. Patrinely JR, Jr., Young AC, Quach H, Williams GR, Ye F, Fan R, et al. Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand. *Eur J Cancer*. 2020; 135: 211–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.005>
68. Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014; 89 (1): 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.006>

69. Berendes E, Cullen P, Van Aken H, Zidek W, Erren M, Hübschen M, et al. Endogenous glycosides in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003; 31 (5): 1331–7. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000059721.57219.C3>
70. Graves SW, Eder JP, Schryber SM, Sharma K, Brena A, Antman KH, et al. Endogenous digoxin-like immunoreactive factor and digitalis-like factor associated with the hypertension of patients receiving multiple alkylating agents as part of autologous bone marrow transplantation. *Clin Sci (Lond)*. 1989; 77 (5): 501–7. <https://doi.org/10.1042/cs0770501>
71. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (9): 1416–27. <https://doi.org/10.2215/cjn.09620911>
72. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18 (8): 1725–32. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.8.1725>
73. de Vos FY, Nuver J, Willemse PH, van der Zee AGJ, Messerschmidt J, Burgerhof JGM, et al. Long-term survivors of ovarian malignancies after cisplatin-based chemotherapy: cardiovascular risk factors and signs of vascular damage. *Eur J Cancer*. 2004; 40 (5): 696–700. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2003.11.026>
74. Sagstuen H, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, West EA, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (22): 4980–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.882>
75. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002; 13 (2): 229–36. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf058>
76. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner Th, et al. Cardiovascular risk factors and disease after Male germ cell cancer. *J Clin Oncol*. 2020; 38 (6): 584–92. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01180>
77. Nuver J, Smit AJ, Wolfenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Steijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (16): 3718–25. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.176>
78. Soulati A, Moutzios G, Avgerinou C, Papaxoinis G, Pectasides D, Dimopoulos M-A, et al. Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev*. 2012; 38 (5): 473–83. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.09.002>
79. Boer H, Proost JH, Nuver J, Bunschoek S, Gietema JQ, Geubels BM, et al. Long-term exposure to circulating platinum is associated with late effects of treatment in testicular cancer survivors. *Ann Oncol*. 2015; 26 (11): 2305–10. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv369>
80. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, Mercadal L, Tostivint I, Rixe O, et al. Gemtacin-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21 (11): 3038–45. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi507>
81. Roca E, Bruera E, Politi PM, Barugel M, Cedaro L, Carraro S, et al. Vinca alkaloid-induced cardiovascular autonomic neuropathy. *Cancer Treat Rep*. 1985; 69 (2): 149–51.
82. Noor B, Akhavan S, Leuchter M, Yang EH, Ajijola OA. Quantitative assessment of cardiovascular autonomic impairment in cancer survivors: a single center case series. *Cardiooncology*. 2020; 6:11. <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00065-9>
83. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbat D, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018; 16 (3): e645–53. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007>
84. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375 (22): 2154–64. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611310>
85. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 2019; 20 (1): e15–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30786-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30786-1)
86. Ison G, Howie LJ, Amiri-Kordestani L, Zhang L, Tang Sh, Sridhara R, et al. FDA approval summary: Niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2018; 24 (17): 4066–71. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0042>
87. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371 (20): 1877–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>
88. Luebker SA, Koepsell SA. Diverse mechanisms of BRAF inhibitor resistance in melanoma identified in clinical and preclinical studies. *Front Oncol*. 2019; 9: 268. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00268>
89. Isenberg JS, Ridnour LA, Dimitry J, Frazier WA, Wink DA, Roberts DD. CD 47 is necessary for inhibition of nitric oxide-stimulated vascular cell responses by thrombospondin-1. *J Biol Chem*. 2006; 281 (36): 26069–80. <https://doi.org/10.1074/jbc.M605040200>
90. Bronte E, Bronte G, Novo G, Rinaldi G, Bronte F, Passiglia F, et al. Cardiotoxicity mechanisms of the combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2018; 192: 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.017>
91. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mroczek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (8): e198890. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8890>
92. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9992): 444–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
93. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019; 109: 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
94. Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsakamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, et al. Calcitriol is the dominant pro-phagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47. *Sci Transl Med*. 2010; 2 (63): 63ra94. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001375>
95. Liu F, Jiang CC, Yan XG, Tseng H-Yi, Wang ChYa, Zhang YuYu, et al. BRAF/MEK inhibitors promote CD47 expression that is reversible by ERK inhibition in melanoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (41): 69477–92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17704>
96. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of seliparitin in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020; 383 (9): 825–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005651>
97. Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2001; 12 (4): 361–73. [https://doi.org/10.1016/S1359-6101\(01\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6101(01)00012-0)
98. Клинические рекомендации Артериальная гипертензия у взрослых: КБ 10: 110/111/112/113/115 2020 г. ID: KP62. <https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/622>. Дата обращения: 29.12.2021.
99. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2020. ID: KP62. Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/scheme/62_2. Accessed: 29.12.2021. (In Russ.)

Статья поступила / Received 06.02.22

Получена после рецензирования / Revised 15.02.22

Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., проф., академик РАН, ректор¹. E-mail: dimasychev@mail.ru. eLibrary SPIN: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹. E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Остроумова Татьяна Максимовна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary SPIN: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Куликова Мария Игоревна, врач-терапевт¹. E-mail: mariaulikova123@yandex.ru. eLibrary SPIN: 6799-4786. ORCID: 0000-0001-5107-8834

Дё Валерия Анатольевна, ординатор II года, кафедра терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси¹. E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

¹ФБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Сычев Д.А., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Куликова М.И., Дё В.А. Противоопухолевые препараты и лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. *Медицинский алфавит*. 2022; (17): 30–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-30-41>

About authors

Ostroumova Olga D., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M. S. Vovsi¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Sychev Dmitry A., DM Sci (habil.), professor, academician of RASci, rector¹. E-mail: dimasychev@mail.ru. eLibrary SPIN: 4525-7556. ORCID: 0000-0002-4496-3680

Kochetkov Aleksey I., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M. S. Vovsi¹. E-mail: ak_info@list.ru. eLibrary SPIN: 9212-6010. ORCID: 0000-0001-5801-3742

Ostroumova Tatyana M., PhD Med, assistant at Dept of Nervous Diseases and Neurosurgery, Faculty of Medicine². E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. eLibrary SPIN: 5043-4713. ORCID: 0000-0003-1499-247x

Kulikova Maria I., therapist¹. E-mail: mariaulikova123@yandex.ru. eLibrary SPIN: 6799-4786. ORCID: 0000-0001-5107-8834

De Valeria A., second-year intern at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. academician M. S. Vovsi¹. E-mail: devaleria97@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3900-758X

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Sychev D.A., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Kulikova M.I., De V.A. Anti-cancer agents and drug-induced hypertension. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 30–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-30-41>

Протокол прикроватного УЗИ-исследования при сердечной недостаточности (ConCOrD – CONgestion, Cardiac and multiORgan Dysfunction)

Е. А. Кочмарева^{1,2,3}, Р. Ю. Михей^{4,3}, В. Н. Лыхин³, Р. Э. Филявин^{3,4}, В. С. Соловьев^{3,5}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 имени О. М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ГБУЗ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А. С. Пучкова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁵Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье предложен алгоритм прикроватного ультразвукового исследования у пациентов с сердечной недостаточностью, состоящий из трех блоков: оценка морфофункциональной патологии сердца, выявление гипертензии в камерах сердца, наличие изменений в легких и серозных полостях. Данный протокол основан на методике point-of-care ultrasound и рассчитан на применение врачами клинических специальностей без углубленного знания УЗИ. Алгоритм представлен в двух вариациях: расширенной (для экспертной кардиологической оценки) и краткой для ургентного исследования. В статье представлены краткие сведения о постановке диагноза, терминологии и классификации сердечной недостаточности согласно современным клиническим рекомендациям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, систолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, легочная гипертензия, интерстициальный синдром, гиперволемия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Protocol of bedside ultrasound examination for heart failure (ConCOrD – CONgestion, Cardiac and multiORgan Dysfunction)

E. A. Kochmareva^{1,2,3}, R. Yu. Mikhei^{4,3}, V. N. Lykhin³, R. E. Filyavin^{3,4}, V. S. Solov'ev^{3,5}

¹Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

²Municipal Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

³State Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁴Ambulance and Emergency Medical Care Station n.a. A.S. Puchkov, Moscow, Russia

⁵Multidisciplinary Medical Centre of the Bank of Russia, Moscow, Russia

SUMMARY

The purpose of this article is to discuss an algorithm for bedside ultrasound examination in patients with heart failure, which consisting of three blocks: assessment of morphofunctional cardiac pathology, detection of hypertension in the heart chambers, and the presence of congestion. This protocol is based on the point-of-care ultrasound methodology and is designed for use by doctors of clinical non-ultrasound specialties. The protocol is presented in two variations: extended (for expert cardiological assessment) and short for emergency examination. The article provides brief information about the diagnosis, terminology, and classification of heart failure according to modern clinical guidelines.

KEY WORDS: heart failure, systolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, pulmonary hypertension, lung oedema, congestion, hypervolemia.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) – клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов и признаков, вызванных морфофункциональными нарушениями сердца, приведших к снижению сердечного выброса и (или) повышению давления наполнения сердца (клинические рекомендации по сердечной недостаточности Минздрава РФ 2020 года) [1]. В половине случаев сердечная недостаточность осложняет течение таких заболеваний, как артериальная гипертензия и ишемическая

болезнь сердца, реже – пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии и др. Таким образом, распространенность сердечной недостаточности, как осложнения большинства сердечно-сосудистых заболеваний, остается высокой – более 70 % среди пациентов старческой возрастной группы и порядка 7 % среди пациентов 30 лет [1].

Ультразвуковое исследование занимает центральное место в алгоритмах диагностики и лечения СН. Согласно классификации Европейского общества кардиологов [2], выделяют левожелудочковую (систолическую

Таблица 1

Классификация сердечной недостаточности, по данным клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года

Критерии постановки диагноза	ХСН с низкой ФВ	ХСН с промежуточной ФВ	ХСН с сохранной ФВ
Клинические	+	+	+
ФВ ЛЖ	ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	ФВ ЛЖ 41–49%	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$
Дополнительно			Структурные и (или) функциональные нарушения сердца + диастолическая дисфункция и (или) повышение давления наполнения ЛЖ, в т.ч. повышение натрийуретических пептидов

и диастолическую) и правожелудочковую сердечную недостаточность (наиболее изучена систолическая дисфункция). В терминальной стадии пациенты страдают бивентрикулярной сердечной недостаточностью. Среди пациентов с левожелудочковой недостаточностью выделяют больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($> 50\%$, преобладает диастолическая дисфункция), с промежуточной ФВ ЛЖ (40–50%) и со сниженной ФВ ($< 40\%$) (табл. 1). Для каждой категории больных эхокардиография имеет свои задачи.

Для пациентов с систолической дисфункцией отправной точкой тактики ведения является точное определение показателя ФВ ЛЖ, поскольку диагностика синдрома ХСН не вызывает затруднений и основывается на клинической картине и данных Эхо-КГ. Принципиальным вопросом для таких пациентов является имплантация внутрисердечных устройств типа ИКД и CRT, улучшающих качество и (или) продолжительность жизни, и одним из условий является ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ [2]. Кроме того, значительно усугубляет прогноз таких больных наличие тяжелой клапанной патологии (митральные и аортальные пороки), появление регургитации на клапанах при растяжении фиброзного кольца, постепенное снижение систолической функции ЛЖ, основным методом выявления которых также является Эхо-КГ.

Другим важным моментом является динамика клинического состояния на фоне терапии. Чувствительность УЗ-исследования в отношении интерстициального синдрома легких и гидроторакса высока и позволяет выявить тенденцию в накоплении внесосудистой жидкости до появления выраженной клинической картины. Кроме того, УЗ-исследование помогает оценить волемический статус. Известно, что отправной точкой в решении вопроса о целесообразности и объеме назначения диуретических препаратов является факт гипергидратации с повышением давления наполнения камер сердца. При достижении компенсации СН и нормализации объема внутрисосудистой и интерстициальной жидкости доза диуретиков может быть существенно снижена. Простейшей методикой для определения волемического статуса является VExUS-протокол [3]. Текущие клинические рекомендации ЕОК с этой целью предлагают использовать УЗ-оценку нижней полой вены (НПВ) и легких с дальнейшей коррекцией терапии (класс доказательности IIb) [2].

Для пациентов с сохранной и незначительно сниженной фракцией выброса связь симптомов с кардиальной дисфункцией неоднозначна. УЗ-признаки интерстициального синдрома в легких могут быть следствием таких состояний, как некардиогенный отек легких, ковид-ассоциированное поражение и интерстициальные заболевания. В данном случае, помимо клинической картины, необходимо учитывать уровни натрийуретических пептидов и УЗ-критерии,

к которым относится выявление повышения давления наполнения ЛЖ, дилатация левого предсердия (ЛП), структурные изменения миокарда (гипертрофия, болезни накопления и т.д.) и др. показатели диастолической дисфункции ЛЖ. В доклинической стадии выявление данных признаков позволит изменить тактику лечения с целью предупреждения прогрессирования заболевания и профилактики развернутой сердечной недостаточности.

Резюмируя вышесказанное, задачами УЗ-протокола для пациентов с сердечной недостаточностью, являются:

- 1) подтверждение застойного генеза симптоматики (выявление признаков застойных явлений по малому кругу кровообращения, жидкости в серозных полостях);
- 2) выявление структурных изменений сердца, являющихся субстратом для развития сердечной недостаточности (систолическая дисфункция, тяжелая клапанная патология, значимое утолщение миокарда);
- 3) выявление повышенного давления наполнения ЛЖ, посткапиллярной и прекапиллярной легочной гипертензии, гипертензии в полых и печеночных венах большого круга кровообращения;
- 4) динамическое отслеживание регресса органных проявлений, гипертензии в камерах сердца, нормализации волемического статуса.

Нами предложен УЗ-алгоритм исследования пациентов с признаками или подозрением на CH ConCoRD (Congestion protocol Cardiac and multiORgan Dysfunction), который носит описательный характер, состоит из трех самостоятельных блоков, каждый из которых может быть добавлен или исключен на усмотрение исследователя. В то же время протокол составлен на основании европейских рекомендаций Эхо-КГ, включает все необходимые показатели для составления наиболее полного представления о внутрисердечной гемодинамике. Последовательность проведения исследования учитывает стадийность прогрессирования сердечной недостаточности, в то же время в urgentных ситуациях и при динамических исследованиях протокол может быть видоизменен (краткая версия также описана ниже).

Описание протокола

Полная версия (рис. 1)

1 блок: выявление тяжелой морфофункциональной патологии сердца

1. Оценка систолической функции ЛЖ

Визуальный скрининг – оценка ФВ ЛЖ производится в парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ и в четырехкамерной позиции (PSAX и 4CH) по следующим

ConCoRD – Congestion protocol Cardiac and multiORganDysfunction



Рисунок 1. Схема полной версии протокола ConCoRD.

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ФВ – фракция выброса, VTI – интеграл скорости – времени, TAPSE – систолическая фиброзная кольца трикуспидального клапана, МЖП – межжелудочковая перегородка, iVnp – индексированный объем левого предсердия, Vtr – пиковая скорость трикуспидальной регургитации, СДЛА – систолическое давление легочной артерии, S > Dпеч – преобладание систолического потока в печеночных венах, ЗМКК – застойные явления по малому кругу кровообращения, ЗБКК – застойные явления по большому кругу кровообращения.

Ударный объем

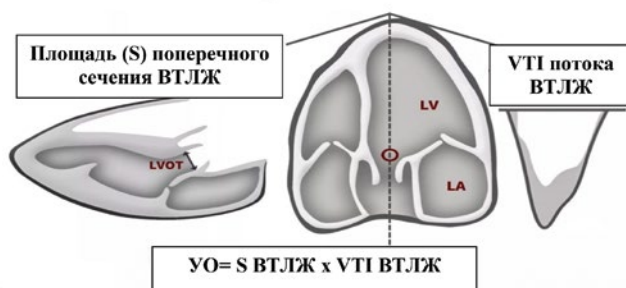


Рисунок 2. Расчет ударного объема левого желудочка.

Примечание: УО – ударный объем, ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, VTI – интеграл скорости по времени.

градациям: выраженное снижение (ФВ < 30%), умеренное снижение (ФВ = 30–50%), нормокинезия (ФВ = 50–70%), гиперкинезия (ФВ > 70%).

Количественная оценка ударного объема производится с помощью измерения Velocity Time Integral (VTI) выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ). Для этого луч импульсного доплера устанавливается в направлении трансортального потока в пятикамерной позиции (5CH), контрольный объем – над створками аортального клапана (рис. 2). Трассируется систолический поток, автоматически определяется VTI. Нормальное значение VTI ВТЛЖ > 18 см (что при значениях диаметра ВТЛЖ > 2 см соответствует ударному объему > 60 мл).

2. Оценка систолической функции правого желудочка (ПЖ).

Визуальная оценка функции ПЖ производится в позициях PSAX и 4CH по следующим критериям: уплощение/отклонение межжелудочковой перегородки (МЖП) влево (рис. 3), ПЖ/ЛЖ ≥ 1, участие ПЖ в формировании верхушки сердца.

Количественная оценка систолической функции ПЖ производится по амплитуде систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE). Для проведения измерения необходимо направить УЗ-луч в М-режиме через латеральный край фиброзного кольца ТК, на полученном изображении измерить амплитуду (рис. 4). Гипокинезия свободной стенки ПЖ определяется как уменьшение амплитуды TAPSE < 17 мм.

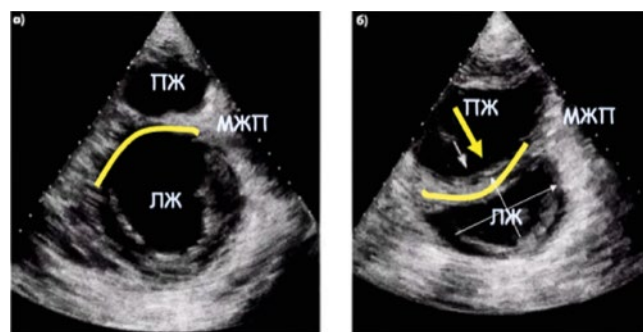


Рисунок 3. Парастеральная позиция по короткой оси (PSAX). На представленном рисунке: слева – норма, справа – дисфункция ПЖ.

Примечание: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка.

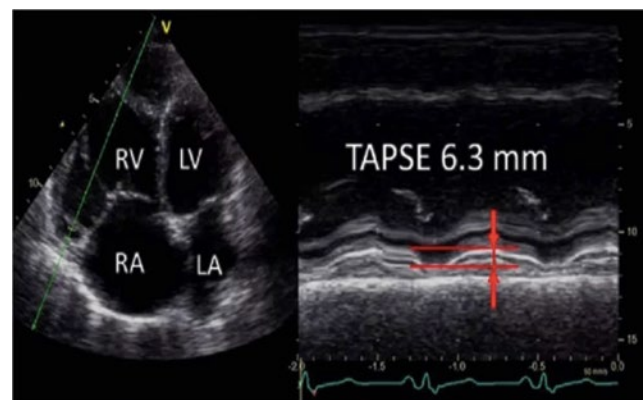


Рисунок 4. Четырёхкамерная позиция сердца, измерение амплитуды TAPSE. В четырёхкамерной позиции (слева) показаны признаки дисфункции ПЖ (ПЖ участвует в формировании верхушки сердца, ПЖ/ЛЖ > 1, изображено правильное направление УЗ-луча в М-режиме для измерения TAPSE. В М-режиме (справа) изображено измерение TAPSE. Примечание: RV – right ventricle, LV – left ventricle, RA – right atrium, LA – left atrium, TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.

3. Выявление тяжелой клапанной патологии.

Для выявления тяжелой клапанной патологии рамку цветного доплера необходимо направить поочередно на все клапанные структуры и перегородки сердца.

Критерии тяжелых клапанных поражений

Регургитация на атриовентрикулярных клапанах тяжелой степени (митральная/трикуспидальная регургитация) – широкий центральный поток или эксцентричный поток, достигающий задней стенки предсердия (рис. 5).

Аортальная регургитация – соотношение ширины потока регургитации к диаметру ВТЛЖ ≥ 65% (рис. 5).

Митральный стеноз – турбулентный высокоскоростной антеградный трансмитральный поток (рис. 5).

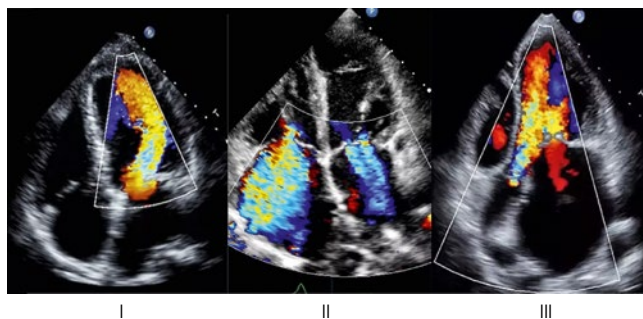


Рисунок 5. Клапанная патология в режиме цветного доплера. I – митральный стеноз в режиме цветного доплера. II – Умеренная митральная и тяжелая трикуспидальная недостаточность. III – митральный стеноз, тяжелая аортальная недостаточность.

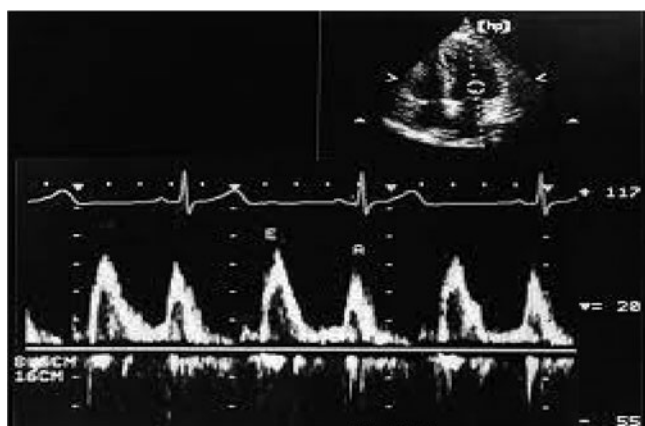


Рисунок 6. Измерение трансмитрального градиента для оценки тяжести митрального стеноза. Аортальный стеноз – турбулентный высокоскоростной систолический трансаортальный поток.

Количественная оценка митрального стеноза производится с помощью импульсного доплера в позиции 4СН путем установки контрольного объема сразу над створками МК. Полученный диастолический поток трассируется. Средний $P_{gr} > 10$ мм рт. ст. – критерий тяжелого митрального стеноза (рис. 6).

Количественная оценка производится с помощью постоянно-волнового доплера в позиции 5СН путем установки УЗ-луча в трансаортальный поток (под контролем цветного доплера). Полученный систолический поток трассируется. Средний $P_{gr} > 40$ мм рт. ст., $V_{max} > 4$ м/с – критерии тяжелого аортального стеноза.

Норма $V_{max} < 1,5$ м/с, 1,5–2,5 м/с – аортальный склероз, $> 2,5$ м/с – аортальный стеноз (рис. 7).

II блок: выявление признаков гипертензии в большом и малом кругах кровообращения

Данный этап состоит из нескольких самостоятельных частей, каждая из которых выполняет свои задачи.

1. Легочная посткапиллярная гипертензия (повышение конечно-диастолического давления (КДД), повышение давления в ЛП и легочных венах). Проводится по следующему алгоритму.

А. Определение профиля трансмитрального потока

Для этого контрольный объем импульсного доплера устанавливается над створками митрального клапана в позиции 4СН.

Ограничение – наличие у пациента фибрилляции / трепетания предсердий (отсутствует пик А – систола предсердий) и наличие тяжелой митральной недостаточности (профиль диастолической дисфункции будет по рестриктивному типу) (рис. 8).

Выявление профиля $E > 2A$ свидетельствует о повышении давления в малом круге кровообращения. Все остальные варианты требуют дальнейшего исследования.

Второй этап: выявление хотя бы двух признаков из трех

$E/e' > 14$ (рис. 9 С), V_{max} трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с (рис. 9 В), индексированный объем ЛП > 34 мл/м² (рис. 9 А). Данный этап относится к экспертному ЭХО-исследованию, т.к. измерение данных показателей требует опыта.

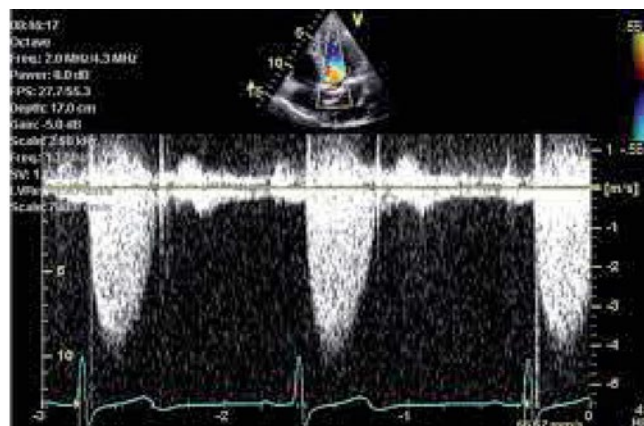
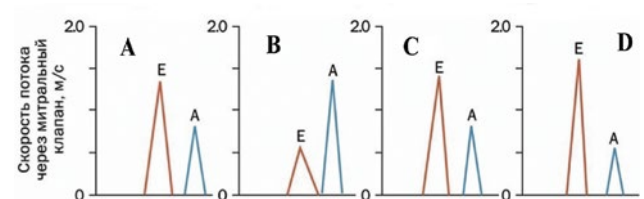


Рисунок 7. Доплеровское исследование аортального стеноза. Пятикамерная позиция, постоянно-волновой доплер. Систолический трансаортальный поток.



2A > E > 0,8A – нормальный тип (А) / псевдонорма (С), E ≤ 0,8A – нарушение релаксации (В). E > 2A – рестриктивный тип (D). Рисунок 8. Типы диастолической дисфункции.

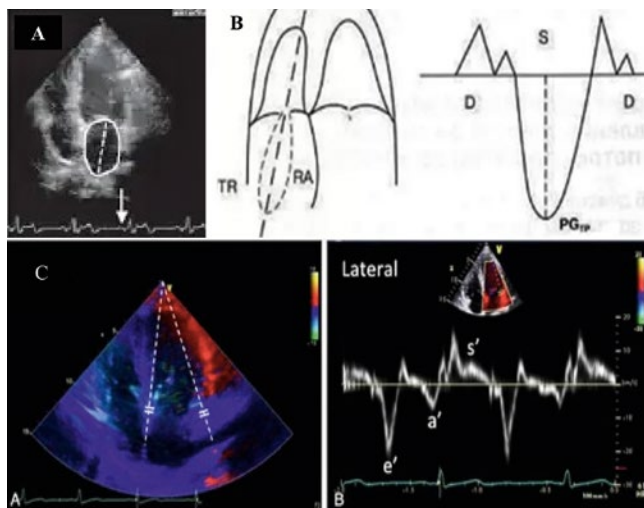


Рисунок 9. А – измерение объема ЛП по методу «площадь – длина» (для простоты выполнения в данном протоколе допущено отклонение от стандартов измерения), В – измерение скорости потока регургитации и пикового градиента на трикуспидальном клапане, С – измерение e' в режиме тканевого доплера.

Показатель e' определяется в режиме тканевого доплера путем установки контрольного объема на латеральном кольце митрального клапана, на полученном изображении отмечается V_{max} первого отрицательного пика (рис. 9 С).

V_{max} трикуспидальной регургитации определяется в режиме постоянного доплера в позиции 4СН путем установки УЗ-луча в поток трикуспидальной регургитации (под навигацией цветным доплером), на полученном изображении отмечается V_{max} , аппаратом высчитывается автоматический пиковый градиент P_{gr} (нужен для расчета систолического давления в легочной артерии) (рис. 9 В).

Таблица 2
Соотношение диаметра нижней полой вены и степени коллабирования ее на вдохе и давления в правом предсердии

Диаметр НПВ	Степень коллабирования	Рпп
> 2,1 см	< 50%	15 мм рт. ст.
< 1,5 см	> 50%	3 мм рт. ст.
1,5-2,1 см	Любые	8 мм рт. ст.

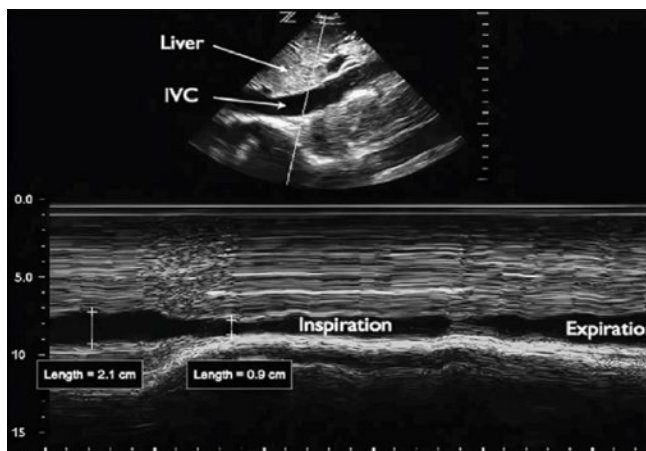


Рисунок 10. Коллабирование нижней полой вены при дыхании. Продольный скан в субкостальной позиции. IVC – нижняя полая вена.

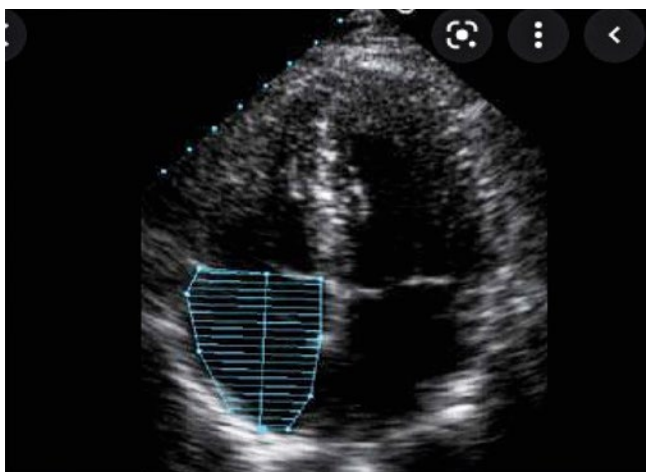


Рисунок 11. Измерение площади правого предсердия.

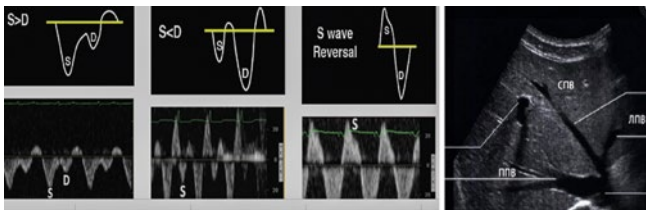


Рисунок 12. Типы кривых при доплеровском исследовании кровотока в печеночных венах. Примечание: СПВ – средняя печеночная вена, ППВ – правая печеночная вена, ЛПВ – левая печеночная вена. S – систола желудочков, D – диастола желудочков.

Объем левого предсердия* определяется методом «площадь – длина», для этого необходимо трассировать ЛП до фиброзного кольца в позиции 4СН в конце систолы,

индексированный показатель получается путем отношения полученного объема к площади поверхности тела пациента (рис. 9 А).

2. Оценка систолического давления в легочной артерии (легочная артериальная гипертензия)

Расчет производится путем допущения, что систолическое давление в легочной артерии соответствует систолическому давлению в ПЖ, что соответствует давлению в правом предсердии (ПП) + градиент давления на трикуспидальном клапане.

$СДЛА = P_{пж} = P_{пп} + P_{гр} - ТК$. $P_{гр}$ ТК был рассчитан в пункте 1 II блока алгоритма.

Давление в правом предсердии определяется по НПВ по схеме в зависимости от степени коллабирования на вдохе и диаметра на уровне 1 см от впадения в ПП. Для этого необходимо визуализировать НПВ из субкостального доступа по длинной оси (маркер направлен к голове пациента, продольный скан) (табл. 2, рис. 10). Критерии легочной артериальной гипертензии – $СДЛА > 40$ мм рт. ст.

3. Оценка повышения давления в правом предсердии и системная венозная гипертензия

Проводится с помощью трех показателей: площади правого предсердия, диаметра НПВ, профиля потока в печеночной вене.

Площадь правого предсердия измеряется путем трассирования в конце систолы в позиции 4СН. Признак повышения давления в ПП – дилатация ПП > 18 см² (рис. 11).

Дилатация НПВ $> 2,1$ см является косвенным признаком гиперволемии (рис. 10). В печеночных венах в режиме импульсного доплера (луч должен быть параллелен потоку) производится исследование потока. По соотношению пиков S/D можно судить о наличии гиперволемии у пациента (рис. 12).

Ограничение: при тяжелой трикуспидальной регургитации профиль потока будет соответствовать тяжелой гиперволемии (инверсия S). $S > D$ – нормальный профиль потока/эвулемия. $S < D$, инверсия S по направлению к датчику (выше изолинии) – гиперволемия.

III блок: выявление органических признаков застойной сердечной недостаточности

Состоит из двух частей:

- выявление свободной жидкости в плевральных полостях, перикарде и брюшной полости.
- выявление интерстициального синдрома.

Первая часть: определение свободной жидкости в брюшной полости и в плевральных полостях производится по методике FAST-протокола [4]

Для этого конвексным датчиком производится продольное сканирование с маркером, направленным к голове

*Объем ЛП принято измерять в двух позициях – четырехкамерной и двухкамерной биплановым методом, однако, для простоты выполнения протокола и избежание выведения большого числа позиций, допущено отклонение от стандартов измерения. При наличии опыта выведения позиции 2СН и достаточного времени для проведения исследования, правильнее использовать биплановый метод.

пациента, по средней подмышечной линии снизу вверх от правого подреберья и визуализации почки до нижних отделов легких (рис. 13).

При этом отмечается наличие жидкости:

- в гепаторенальном кармане;
- в правом субдиафрагмальном пространстве;
- в правой плевральной полости.

Кроме того, сканируются нижние отделы легких на предмет выявления интерстициального синдрома по методике BLUE протокола (наличие В-линий) [5].

Аналогично происходит исследование левого квадранта брюшной полости продольным сканированием по задней подмышечной линии.

Исследуются на предмет выявления жидкости: спленоренальное пространство, левое субдиафрагмальное пространство, левая плевральная полость.

Завершает исследование в этой зоне оценка профиля легких в нижних отделах слева – В/А – профиль (рис. 14).

Вторая часть: оценка передних и верхнебоковых отделов легких

Для этого последовательно билатерально сканируются передне-верхние зоны (2–3-е межреберье по среднеключичной линии) и верхнебоковые зоны (4-е межреберье по средне-подмышечной линии, маркер направлен к голове пациента) (рис. 15).

Результатом исследования является выявление В-линий в исследуемых участках (В-линии определяются как гиперэхогенные артефакты по типу «луча кометы», берущие начало от плевральной линии и проходящие через весь скан (рис. 14) (норма – до трех В-линий в одном межреберном промежутке).

Наличие сливных широких В-линий, а также диффузный интерстициальный синдром над всей поверхностью легких является признаком выраженных застойных явлений в малом кругу кровообращения. Отсутствие В-линий в верхних и средних отделах легких предложено расценивать как невыраженные застойные явления.

Упрощенная версия протокола

В ургентных ситуациях, а также при динамических исследованиях в качестве упрощенной версии протокола предлагается следующая схема (рис. 16).

1. Оценка органной патологии (правый и левый квадранты брюшной полости и соответствующие правый и левый нижние отделы легких + плевральные полости).
2. Оценка волемического статуса путем измерения диаметра нижней полой вены.
3. Измерение СДЛА как показателя легочной гипертензии.
4. Фокусированная оценка сократимости желудочков и выявление грубой клапанной дисфункции.

Обсуждение

Необходимо отметить, что многие показатели, использованные в протоколе, имеют свои допущения и условия измерения.

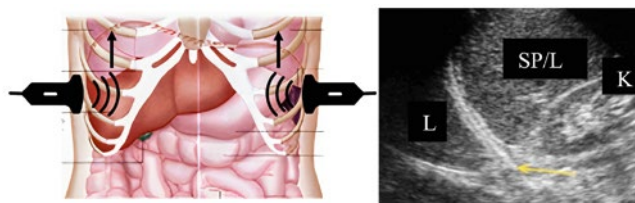


Рисунок 13. Схематично указано расположение датчика и маркера для исследования правого и левого квадрантов брюшной полости / плевральных полостей. На полученном скане: L – плевральный синус, SP/L – селезенка или печень, К – почка.

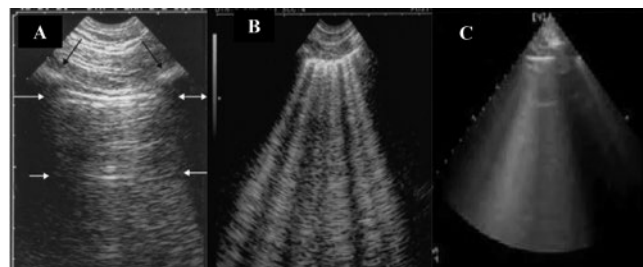


Рисунок 14. Профили легких: А – наличие А-линий (поперечные гиперэхогенные линии, являющейся «отражением» плевры и мягких тканей (признак «сухого» легкого). В – наличие В-линий – гиперэхогенных артефактов по типу «хвоста кометы», начинающихся от плевры и проходящих через весь скан, более 2-х в одном межреберном промежутке – признак интерстициального синдрома. Крайняя степень выраженности интерстициального синдрома – сливные, широкие В-линии, полностью закрывающие собой А-линии – «белое легкое» (С).

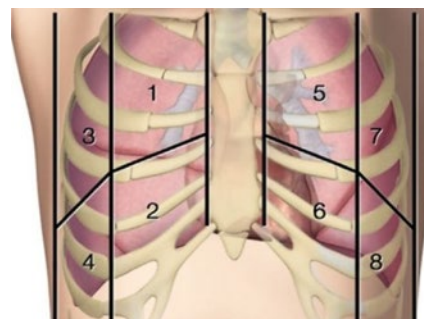


Рисунок 15. Расположение датчика и маркера для исследования передних – верхних и верхнебоковых зон легких.



Рисунок 16. Краткая версия протокола ConCORd для ургентных или динамических исследований.

1. Оценка глобальной сократимости ЛЖ

Визуальная оценка ФВ требует хорошего глазомера, опыта и визуализации. Такие показатели, как фракция укорочения, не могут быть использованы при нарушении геометрии ЛЖ, а измерение ФВ ЛЖ по Симпсону оператор-зависимо, трудоемко и не подходит для использования в качестве скринингового метода. Измерение VTI является стандартом неинвазивного мониторинга гемодинамики. Однако, вторым важным компонентом

изменения ударного объема по формуле $УО = VTИ \cdot VTЛЖ \cdot S_{VTЛЖ}$ является площадь поперечного сечения $VTЛЖ$. Таким образом, судить о величине ударного объема с использованием только параметра $VTИ$ возможно при отсутствии гипертрофии базальных сегментов ЛЖ.

2. Оценка систолической функции ПЖ

Показатель TAPSE является стандартным при исследовании функции ПЖ. Однако он отражает, по сути, продольную сократимость – систолическую экскурсию фиброзного кольца. Аналогом фракции выброса для ПЖ может служить фракция изменения площади (FAC), однако ввиду неправильной формы ПЖ, в различных вариациях 4-мерной позиции (например, ПЖ-фокусированная четырехкамерная позиция) его размеры могут сильно варьировать, что приведет к ложным вычислениям. Кроме того, существуют и другие показатели – MPI, IVA, изменение которых более сложно и не входит в фокусированные протоколы Эхо-КГ. Расширенная эхо-оценка правых камер сердца подробно освещена в рекомендациях [6].

3. Оценка давления в малом круге кровообращения

Неинвазивная оценка наличия посткапиллярной (венозной) гипертензии представляется затруднительной. При катетеризации для этой цели используется соответствующий показатель – давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), однако для него не существует УЗ-аналогов. Указанные показатели взяты из алгоритма, представленного в клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии [7]. Для косвенной оценки давления наполнения ЛЖ, которое коррелирует с ДЗЛА, используется исследование трансмитрального кровотока и скорости движения митрального кольца в диастолу (показатели E/A , E/e'), причем $E/e' > 15$ приблизительно соответствует $ДЗЛА > 20$ мм рт. ст. [8, 9]. Данный показатель является независимым предиктором смерти при любой ФВ ЛЖ [10, 11]. В рекомендациях по УЗ-диагностике диастолической функции представлен алгоритм выявления повышенного давления в ЛП, что является косвенным признаком наличия посткапиллярной венозной гипертензии [12], в сокращенном варианте вышеуказанный алгоритм включен во второй блок протокола.

Необходимо отметить, что измерение E/A некорректно при тяжелой митральной регургитации, так как в данном случае выраженное преобладание E может быть вызвано преднагрузкой ЛЖ за счет регургитации, а не высокой гипертензией в легочных венах.

4. Оценка давления в большом круге кровообращения (БКК)

В протокол включена оценка гипертензии в венах, входящих в БКК – НПВ и печеночных венах, а также в ПП. Следует отметить, что инверсия пика S в печеночной вене также может наблюдаться при тяжелой ТР и не быть при этом признаком выраженной гиперволемии. Поскольку гипертензия и гиперволемия зачастую являются звеньями одной патофизиологической цепи, оценка диаметра НПВ и профиля потока в печеночной вене также входит в алгоритм выявления гиперволемии,

что продемонстрировано в краткой версии протокола. С полным протоколом VExUS можно отдельно ознакомиться и применять его по усмотрению оператора [3].

Органные изменения в стадии декомпенсации могут присутствовать в той или иной степени. Их выявление помогает установить диагноз и определить причину клинической симптоматики, потому обязательно должно быть включено в скрининговый УЗИ-протокол. Методика хорошо известна и представляет собой упрощенные версии FAST и BLUE протоколов [4, 5].

Как правило, застойные явления по малому кругу быстрее развиваются и тяжелее клинически проявляются в виде влажных хрипов / В-линий на УЗИ. В противоположность этому, гипертензия в БКК медленнее нарастает, реже встречается (так как реже встречаются заболевания, отражающиеся на функции правого сердца) и медленнее регрессируют, достигая порой таких больших объемов, что требуют проведения пункций серозных полостей.

В настоящее время УЗ-оценка легких является обязательным компонентом ведения пациентов с СН, что положительно отражается на сроке стационарного периода лечения [13].

Изначально при проведении УЗИ легких сканирование и получение изображения В-линий производилось в 28 зонах. Однако данная методика представляется достаточно трудоемкой и относительно время затратной. Сегодня же в описании методики УЗИ легких все чаще можно увидеть рекомендацию проведения исследования со сканированием восьми и четырех зон [14–16]. В текущем протоколе предложено исследование трех зон справа и трех зон слева, что соответствует симметричному распространению процесса снизу вверх.

Помимо расположения, другим важным параметром является количество В-линий. Имеется достаточное количество работ, в которых отражена корреляция между количеством В-линий, тяжестью сердечной недостаточности и клиническими исходами. Авторами были предложены различные пороговые количества В-линий – более 30 [17], более 15 [18] как независимые предикторы повторной госпитализации. Поскольку точное определение В-линий оператор-зависимо, в настоящем протоколе предложена полуколичественная оценка интерстициального синдрома с учетом его локализации и характера В-линий.

Также необходимо отметить сходство УЗ-картины при застойных явлениях по малому кругу кровообращения и COVID-19 – ассоциированном поражении легких. В пользу инфекционного генеза интерстициального синдрома говорит нетипичное распространение процесса (левосторонний, с поражением верхних отделов легких, несоблюдение правила нарастания интенсивности процесса справа налево, снизу вверх) субплевральные консолидации, утолщение плевры.

Блок 2 – углубленная оценка внутрисердечной гемодинамики с элементами экспертного исследования. Особенную ценность представляет у пациентов с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. В данном случае цель исследования – выявление функциональных нарушений при отсутствии снижения сократимости сердца.

Закключение

Таким образом, настоящий алгоритм представляет собой разноплановое УЗ-исследование сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными формами сердечной недостаточности, что позволяет модифицировать его в зависимости от ситуации и использовать как в качестве экспертного протокола, так и в urgentных ситуациях. Предложенный алгоритм ConCORd основан на клинических рекомендациях ведущих мировых экспертов по УЗИ- и клинической диагностике, и его применение поможет повысить эффективность лечения пациентов с сердечной недостаточностью.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2022 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1
Clinical recommendations 'Chronic Heart Failure' of the Ministry of Health of the Russian Federation 2022. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1
2. Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska, Mariell Jessup, Cecilia Linde, Petros Nihoyannopoulos, John T Parisis, Burkert Pieske, Jillian P Riley, Giuseppe M C Rosano, Luis M Rulope, Frank Ruschitzka, Frans H Rutten, Peter van der Meer, ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
3. Vexus protocol <https://www.pocus101.com/vexus-ultrasound-score-fluid-overload-and-venous-congestion-assessment/>
4. FAST protocol. Bloom A. & Gibbons R.C. (2020). Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST). StatPearls, 2020.
5. The BLUE Protocol Daniel A. Lichtenstein, MD, FCCP and Gilbert A. Mezière, MD CHEST July 2008.
6. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography Lawrence G. Rudski, MD, FASE, Chair, Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Jonathan Afialo, MD, Msc, Langi Hua, RDCS, FASE, Mark D. Handschumacher, BSc, Krishnaswamy Chandrasekaran, MD, FASE, Scott D. Solomon, MD, Eric K. Louie, MD, and Nelson B. Schiller, MD, Montreal, Quebec, Canada; New York, New York; Boston, Massachusetts; Phoenix, Arizona; London, United Kingdom; San Francisco, California (*J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713).
7. Luke S. Howard, Julia Grapsa, David Dawson, Michael Bellamy, John B. Chambers, Navroz D. Masani, Petros Nihoyannopoulos and J. Simon R. Gibbs Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 125, 239–248 DOI: 10.1183/09059180.00003912.

8. Grayburn P., Appleton C., DeMaria A., Greenberg B., Lowes B., Oh J., et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 45 (pg. 1064–1071).
9. Nagueh S., Middleton K., Kopelen H., Zoghbi W., Quinones M.. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*, 1997, vol. 30 (pg. 1527–1533).
10. Hillis G., Moller J., Pellikka P., Gersh B., Wright R., Ommen S., et al. Non-invasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, vol. 43 (pg. 360–367).
11. Moller J., Pellikka P., Hillis G., Oh J. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 2006, vol. 114 (pg. 438–444).
12. Рекомендации по диастолической дисфункции ACE. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Sherif F. Nagueh, Chair, MD, FASE, Otto A. Smiseth, Co-Chair, MD, PhD, Christopher P. Appleton, MD, Benjamin F. Byrd, III, MD, FASE, Hisham Dokainish, MD, FASE, Thor Edvardsen, MD, PhD, Frank A. Flachskampf, MD, PhD, FESC, Thierry C. Gillebert, MD, PhD, FESC, Allan L. Klein, MD, FASE, Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Paolo Marino, MD, FESC, Jae K. Oh, MD, Bogdan Alexandru Popescu, MD, PhD, FESC, FASE, and Alan D. Waggoner, MHS, RDCS I, Houston, Texas; Oslo, Norway; Phoenix, Arizona; Nashville, Tennessee; Hamilton, Ontario, Canada; Uppsala, Sweden; Ghent and Liege, Belgium; Cleveland, Ohio; Novara, Italy; Rochester, Minnesota; Bucharest, Romania; and St. Louis, Missouri (*J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314).
13. Mozzini C., Cominacini L., Casadei A., et al. Ultrasonography in Heart Failure: A Story that Matters *Curr Probl Cardiol*. 2019; 44 (4): 116–36. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.05.003.
14. Picano E., Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: A new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016; 2097–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw164.
15. Platz E, Merz AA, Jhund PS, et al. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2019; 19 (9): 1154–63. DOI: 10.1002/ehfj.839.
16. Platz E, Campbell RT, Claggett B, et al. Lung Ultrasound in Acute Heart Failure: Prevalence of Pulmonary Congestion and Short- and Long-Term Outcomes. *JACC Heart Fail*. 2019; 7 (10): 849–58. DOI: 10.1016/j.jchf.2019.07.008.
17. Pellicori P, Shah P, Cuthbert J, et al. Prevalence, pattern and clinical relevance of ultrasound indices of congestion in outpatients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21 (7): 904–916. DOI: 10.1002/ehfj.1383.
18. Кобалова Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кохан Е.В., Исламова М.Р. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (1): 3666. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3666>
Kobalava Zh.D., Safarova A.F., Kokhan E.V., Islamova M.R. Status and prospects for the use of lung ultrasound in optimizing the management of patients with chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2020; 25 (1): 3666. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-1-3666>

Статья поступила / Received 06.02.22
Получена после рецензирования / Revised 15.02.22
Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Кочмарева Елена Анатольевна, к.м.н., зав. учебной лабораторией кафедры госпитальной терапии им. П.Е. Лукомского¹, врач-кардиолог², преподаватель учебно-аккредитационного центра (медицинский симуляционный центр Боткинской больницы)³. E-mail: sangrija27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6614-6251

Михей Роман Юрьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог⁴, преподаватель учебно-аккредитационного центра (медицинский симуляционный центр Боткинской больницы)³. E-mail: dmikhey@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1317-8740

Лыхин Всеволод Николаевич, врач – анестезиолог-реаниматолог, преподаватель учебно-аккредитационного центра (медицинский симуляционный центр Боткинской больницы)³. E-mail: pro-zerno@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3129-2037

Филавин Роман Эдуардович, врач скорой помощи⁴, преподаватель учебно-аккредитационного центра (медицинский симуляционный центр Боткинской больницы)³. E-mail: filyavin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9421-504X

Соловьев Вадим Сергеевич, зав. отделением анестезиологии⁵, преподаватель учебно-аккредитационного центра (медицинский симуляционный центр Боткинской больницы)³. ORCID: 0000-0002-4845-3610

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁴ ГБУЗ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова Департамента здравоохранения Москвы», Москва

⁵ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Москва

Автор для переписки: Кочмарева Е.А. E-mail: sangrija27@yandex.ru

Для цитирования: Кочмарева Е.А., Михей Р.Ю., Лыхин В.Н., Филавин Р.Э., Соловьев В.С. Протокол прикроватного УЗИ-исследования при сердечной недостаточности (ConCORd – CONgestion, Cardiac and multiORgan Dysfunction). *Медицинский алфавит*. 2022; (17): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-42-49>

About authors

Kochmareva Elena A., PhD Med, head of Educational Laboratory of Dept of Hospital Therapy n.a. P. E. Lukomsky¹, cardiologist², teacher at Training and Accreditation Centre (Medical Simulation Centre of the Botkin Hospital)³. E-mail: sangrija27@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6614-6251

Mikhey Roman Yu., anesthesiologist-resuscitator⁴, teacher at Training and Accreditation Centre (Medical Simulation Centre of the Botkin Hospital)³. E-mail: dmikhey@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1317-8740

Lykhin Vsevolod N., anesthesiologist-resuscitator, teacher at Training and Accreditation Centre (Medical Simulation Centre of the Botkin Hospital)³. E-mail: pro-zerno@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3129-2037

Filyavin Roman E., emergency doctor⁴, teacher of Training and Accreditation Centre (Medical Simulation Centre of the Botkin Hospital)³. E-mail: filyavin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9421-504X

Solov'yev Vadim S., head of Dept of Anesthesiology⁵, teacher at Training and Accreditation Centre (Medical Simulation Centre of the Botkin Hospital)³. ORCID: 0000-0002-4845-3610

¹ Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 15 n.a. O.M. Filatov, Moscow, Russia

³ State Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

⁴ Ambulance and Emergency Medical Care Station n.a. A.S. Puchkov, Moscow, Russia

⁵ Multidisciplinary Medical Centre of the Bank of Russia, Moscow, Russia

Corresponding author: Kochmareva E.A. E-mail: sangrija27@yandex.ru

For citation: Kochmareva E.A., Mikhei R. Yu., Lykhin V.N., Filyavin R.E., Solov'yev V.S. Protocol of bedside ultrasound examination for heart failure (ConCORd – CONgestion, Cardiac and multiORgan Dysfunction). *Medical Alphabet*. 2022; (17): 42–49. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-42-49>

Асинхронии при респираторной поддержке

А. Г. Корякин^{1,2}, А. В. Власенко^{1,2}, Е. П. Родионов^{1,2}, Е. А. Евдокимов²

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Асинхронии (десинхронии, диссинхронии) представляют собой нарушение гармоничного взаимодействия дыхательной системы пациента и аппарата искусственной вентиляции легких. Асинхронии возникают в результате разных причин и при любых видах респираторной поддержки (не инвазивная, инвазивная вспомогательная или полностью контролируемая искусственная вентиляция легких). Асинхронии являются значимыми причинами нарушения биомеханики и газообмена в легких, развития самоповреждения и вентилятор-индуцированного повреждения легких, увеличения продолжительности респираторной поддержки и роста летальности пациентов с дыхательной недостаточностью. Понимание механизмов патогенеза асинхроний и оценка состояния респираторной системы пациента позволяют своевременно выявить и устранить нарушения взаимодействия пациента с респиратором. В работе представлены классификация, основные причины развития, методы диагностики и способы коррекции разных вариантов десинхроний у пациентов с дыхательными расстройствами в условиях респираторной поддержки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: асинхронии, респираторная поддержка, искусственная вентиляция легких, ауто-ПДКВ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Asynchronies during respiratory support

A. G. Koryakin^{1,2}, A. V. Vlasenko^{1,2}, E. P. Rodionov^{1,2}, E. A. Evdokimov²

¹City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Asynchronies (desynchronies, dyssynchrony) is a disturbance of the harmonious interaction between the patient's respiratory system and a ventilator. Asynchronies occur as a result of various reasons and with any form of respiratory support (non-invasive, assisted or fully controlled mechanical ventilation). Asynchrony is a significant cause of biomechanics and gas exchange disorders in the development of both self-injury and ventilator-induced lung injury, an increase of the respiratory support duration and mortality in patients with respiratory failure. Understanding the mechanisms of the asynchrony pathogenesis and assessment of the patient's respiratory system condition make it possible to timely identify and resolve disturbance of the patient-ventilator interactions. The article presents a classification, the main causes of development, diagnostic and correction methods of different variants of desynchronies in patients with respiratory disorders during of respiratory support.

KEY WORDS: asynchronies, respiratory support, mechanical ventilation, auto-PEEP.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

Ауто-ПДКВ – внутреннее положительное давление в конце выдоха
ВВЛ – вспомогательная вентиляция легких
ДО – дыхательный объем
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
НИВЛ – не инвазивная вентиляция легких
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

РП – респираторная поддержка
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЧД – частота дыханий
ETS – чувствительность экспираторного триггера
P_{es} – пищеводное давление
P-SILI – самоповреждение легких пациентом
VILI – вентилятор-индуцированное повреждение легких

Введение

Мониторинг состояния респираторной системы пациента является принципиальной и неотъемлемой частью интенсивной терапии острой дыхательной недостаточности. В предыдущей публикации мы осветили актуальность и прикладное значение контроля биомеханики дыхания для персонализированной настройки параметров РП при лечении пациентов с тяжелыми расстройствами дыхания [2]. Среди многих проблем оптимизации параметров респираторного паттерна в последние годы придается важное значение выявлению и устранению разнообразных асинхроний, причинами

развития которых могут быть как нарушения нейро-респираторного драйва пациента, так и неправильные настройки респиратора, что встречается значительно чаще.

В англоязычной научной литературе для обозначения этого патологического явления используется два основных термина *asynchronies*, *desynchronies*, реже встречается *dyssynchrony*, и все они являются синонимами. В русскоязычной литературе в основном используются дефиниции асинхронии и десинхронии, которыми мы будем пользоваться в этой работе.

Следует подчеркнуть, что, согласно современным представлениям, асинхронии являются причинами серьезных нарушений биомеханики, газообмена и повреждения легких не только при инвазивной и управляемой ИВЛ – VILI, но и в условиях любой неинвазивной РП и даже при спонтанном дыхании (одышка, торакоабдоминальных асинхронизм, нарушения ритма дыхания и т. д.). Феномен самоповреждения легких пациентом (P-SILI) является результатом патологического респираторного паттерна, возникающего в результате неадекватного взаимодействия между форматом спонтанной дыхательной активности пациента (индивидуальной, постоянно меняющейся в норме и патологии) и настройками ряда параметров РП (требующих частой регуляции и «подстраивания» под изменения нейрореспираторного драйва пациента) [56]. Следует отметить, что, с точки зрения биомеханики дыхания, в основе развития повреждения легких при асинхрониях и P-SILI лежат:

- значимые колебания транспульмонального давления на вдохе и выдохе;
- маятникообразное движение воздуха между интактными и поврежденными зонами легких (*pendelluft*);
- рост внутригрудного давления;
- совокупность перечисленных факторов [15, 56, 57, 58].

Согласно современным данным, в отдельную группу нарушений синхронного взаимодействия пациента и респиратора выделяют так называемые микроасинхронии, когда происходит любое несоответствие между сокращением диафрагмы и дыхательной мускулатуры пациента и реакцией аппарата ИВЛ на начало (или окончание) спонтанного вдоха пациента. Выявление микроасинхроний требует мониторинга электрической активности диафрагмы, а их конкретный вклад в частоту развития легочных и внелегочных осложнений, продолжительность РП и летальность только предстоит изучить [27, 30].

В результате изученных асинхроний при любом виде РП быстро развивается повреждение как независимых (интактных), так и уже скомпрометированных (поврежденных) зон легких и структур аэрогематического барьера. Это дополнительное повреждение часто становится причиной ухудшения функционального состояния легких, неэффективности ИВЛ, необходимости интубации трахеи, потребности в продолжительной ИВЛ, роста числа осложнений и материальных затрат, ухудшения результатов лечения [11, 53, 54].

По данным А. Thille и соавт., асинхронии фиксируются у 25 % пациентов, находящихся на ИВЛ [50]. По разным оценкам, количество асинхронных дыхательных циклов, вне зависимости от режима ИВЛ и глубины медикаментозной седации, составляет от 4 до 35 % [35, 42, 47, 50, 55]. Микроасинхронии встречаются как минимум в 10 % от общего количества асинхронных дыхательных циклов.

В повседневной клинической практике десинхронии часто остаются нераспознанными и неидентифицированными по разновидностям и причинам их возникновения. При этом первым типичным и, к сожалению, неправильным инструментом борьбы с десинхрониями является медикаментозная седация, часто неадекватно глубокая и продолжительная

с использованием наркотических анальгетиков и миорелаксантов. Доказано, что продолжительность и глубина медикаментозной седации, необоснованное применение наркотических анальгетиков и миоплегии ассоциируются с увеличением продолжительности РП, ростом частоты развития легочных и внелегочных осложнений, летальности и ухудшением качества жизни выживших пациентов [46]. Ряд исследований показали, что регулярная коррекция параметров РП ведет к значительно более эффективной «синхронизации пациента с респиратором» по сравнению с применением только гипнотиков [16, 50]. Поэтому правильным и наиболее оптимальным алгоритмом коррекции асинхроний является их своевременное выявление, идентификация причин возникновения и персонализированная оптимизация параметров РП с их частой последующей коррекцией.

Таким образом, асинхронии являются одной из наиболее значимых и часто недиагностированных причин снижения клинической эффективности РП и ухудшения результатов лечения пациентов с ДН различного генеза.

Этиология и патогенез нарушений ритмов и паттернов спонтанного дыхания требуют отдельного рассмотрения. В настоящей работе представлены основные причины возникновения и классификация десинхроний, возникающих в условиях РП, описаны способы их выявления и методы коррекции.

Большинство представленных в работе рисунков и графиков являются копиями фотографий дисплеев мониторов респираторов, выполненных авторами в реальном масштабе времени на разных этапах лечения пациентов с ОДН в условиях различных режимов и параметров РП.

Дефиниции, классификация и принципы выявления асинхроний

Несмотря на отсутствие четких дефиниций, асинхронии можно описать как нарушение согласованного взаимодействия между респираторной системой пациента и аппаратом ИВЛ в условиях любого вида РП, что ведет к развитию разнообразных отрицательных эффектов [38]:

- «борьба» пациента с респиратором;
- рост работы дыхания пациента;
- нарушение регионарных вентиляционно-перфузионных отношений в легких;
- динамическое перерастудание альвеол;
- повреждение паренхимы легких (баро- волюмо-, ателекто- биотравма легких, P-SILI, VILI);
- повреждение дыхательной мускулатуры;
- нарушения кардиогемодинамики (особенно малого круга).

Эти факторы являются причинами:

- увеличения частоты интубаций трахеи;
- увеличения потребности в медикаментозной седации;
- роста частоты развития легочных и внелегочных гнойно-септических осложнений;
- увеличения продолжительности РП;
- увеличения продолжительности отлучения пациента от респиратора;
- увеличения длительности лечения в отделении реанимации;

Таблица 1
Ведущие причины развития асинхроний

Влияние респиратора	Влияние пациента
Наличие значимых утечек из системы («респиратор – пациент»)	Ажитация, боль, иммобилизация
Отключение триггеров потока, давления вдоха и выдоха	Метаболический / респираторный ацидоз
Неправильная установка чувствительности триггеров вдоха и выдоха	Исходная патология органов дыхания
Неправильная настройка скорости и (или) ускорения пикового инспираторного потока	Нарушения нейрореспираторного драйва (отек – набухание головного мозга, патология периферической нервной системы и т.д.)
Неправильный выбор величины ДО	Нарушения каркаса грудной клетки
Неправильный выбор уровня ПДКВ	Внутрибрюшная гипертензия
Неправильное соотношение вдох / выдох	Бронхоспазм
Неправильная настройка уровня поддержки давлением	Значимый рост ауто-ПДКВ
Особенности конструкции клапана выдоха	Непереносимость НИВЛ
Наличие внешнего потока (например, работа небулайзера)	Обильный секрет трахеобронхиального дерева

Таблица 2
Классификация асинхроний в зависимости от фазы дыхательного цикла

Фаза дыхательного цикла	Вариант асинхронии
Вдох (нарушения триггирования и потока)	Неэффективное триггирование
	Автриггирование
	Двойное триггирование
	Асинхронии, связанные с инспираторным потоком газа
Переключение с вдоха на выдох	Раннее переключение
	Позднее переключение
Выдох	Чрезмерный рост ауто-ПДКВ

Таблица 3
Варианты асинхроний в зависимости от респираторного драйва пациента

Низкий (малоактивный) нейрореспираторный драйв 1 / избыточная степень РП	Высокий (высокоактивный) нейрореспираторный драйв / недостаточная степень РП
Неэффективное триггирование	Двойное триггирование
Ауто триггирование	Потоковый голод
Обратное триггирование	Раннее переключение с вдоха на выдох
Позднее переключение с вдоха на выдох	

Примечание: адаптировано из T. Pham et al. [40].

- роста фармакоэкономических затрат;
- роста летальности;
- ухудшения качества жизни выживших пациентов [12, 23, 41, 53, 54].

К нарушению синхронного взаимодействия в системе «пациент – респиратор» может привести целый ряд разных причин (табл. 1) [38].

Традиционная классификация десинхроний привязана к фазам аппаратного дыхательного цикла – инспираторной и экспираторной. Вдох запускается так называемым триггером – фазовой переменной алгоритма начала аппаратного вдоха (поддержки давлением), которая может быть организована следующим образом:

- срабатывание в ответ на дыхательную попытку пациента, реализуется идентификацией изменения давления или скорости потока в системе «пациент – респиратор»;
- реализация предустановленного количества аппаратных вдохов – временной триггер;
- анализ активности диафрагмы пациента (возможно при использовании электромиографии или мониторинга трансдиафрагмального давления) [18, 43].

Управление дыхательным циклом реализуется микропроцессорами современных респираторов посредством анализа динамики ряда параметров, по достижении определенных величин которых происходит переключение с вдоха на выдох. Эти параметры называют «циклическими переменными»:

- 1) давление – переключение происходит при достижении заданного уровня давления (контроль подъема давления в дыхательных путях до опасных значений);
- 2) время – переключение происходит при достижении заданной продолжительности фазы вдоха (определяет отношение вдох / выдох, возможен обратный алгоритм);
- 3) объем – переключение происходит при достижении заданного ДО;
- 4) поток – переключение происходит при снижении пиковой скорости инспираторного потока до определенного значения (заданного в процентах от максимальной скорости пикового инспираторного потока в большинстве аппаратов ИВЛ [18, 22].

Варианты нарушений синхронной работы пациента и респиратора на основании вышеперечисленных фаз дыхательного цикла представлены в таблице 2 [4, 12].

Более современная классификация десинхроний основана на состоянии активности респираторного драйва пациента и адекватном уровне РП (табл. 3) [40].

Следует отметить, что «обратное триггирование» представляет вид нарушения взаимодействия пациента и аппарата ИВЛ, который запускается (триггируется) аппаратным вдохом и не зависит от фазы дыхательного цикла [5, 49].

Правильное и своевременное определение причин и видов асинхроний лежит в основе эффективности их коррекции. Диагностика десинхроний должна начинаться

с прикроватной оценки состояния пациента, включать в себя физикальный осмотр, оценку жалоб пациента, работы дыхательной мускулатуры, измерение температуры тела, аускультацию с последующим анализом данных респираторного и кардиогемодинамического мониторинга:

- 1) оценка сознания (уровень бодрствования, адекватность поведения, ажитация, мимические реакции и т.д.);
- 2) визуальная оценка (частота, ритм и глубина дыхания, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, наличие одышки, торакоабдоминальной асинхронии и т.д.);
- 3) оценка данных мониторинга дыхания (ЧД, сатурация, элиминация углекислоты, несоответствие ЧД на мониторе и дисплее респиратора);
- 4) оценка мониторинга кардиогемодинамики (АД, ЧСС, ЦВД, ритм сердца, дозы симпатомиметиков и т.д.);
- 5) оценка основных лабораторных показателей (газовый состав артериальной и смешанной венозной крови, метаболический, респираторный, смешанный ацидоз / алкалоз, K^+ , $Na^+ Cl^-$, гликемия и т.д.);
- 6) оценка данных монитора дисплея респиратора (цифровые показатели и графический мониторинг респираторной биомеханики, при наличии – пищевого давления);
- 7) определение типа и степени выраженности асинхронии.

Именно такая последовательность действий позволит быстро выявить и оценить ведущие факторы риска и причины развития асинхронии. Однако, кроме понимания генеза десинхроний и первичной диагностики, для их точной идентификации и персонализированной коррекции необходим анализ мониторинга биомеханики дыхания.

Далее в статье будут представлены краткие характеристики, способы диагностики и методы коррекции основных видов десинхроний.

Нарушения триггирования попытки вдоха пациента

Неэффективное триггирование – это такая попытка пациента сделать вдох, которая недостаточна для распознавания и запуска аппаратного вдоха.

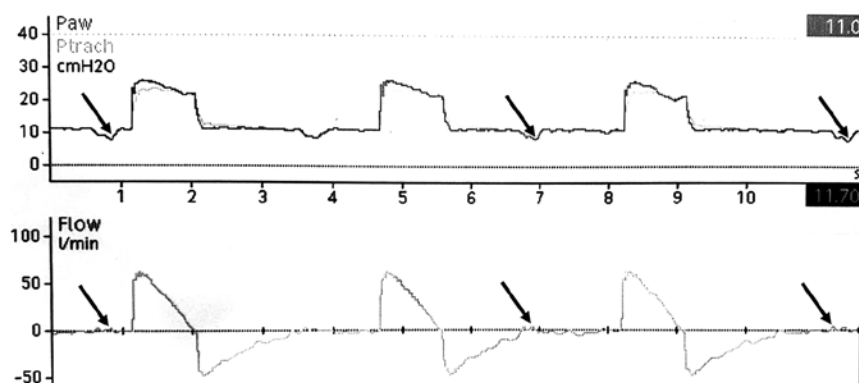


Рисунок 1. Неэффективное триггирование попытки вдоха пациента.

Данный вид асинхронии достаточно легко идентифицируется при графическом мониторинге биомеханики дыхания на кривых давления и потока:

- на кривой «поток – время» экспираторный поток отклоняется к изолинии (увеличивается) или становится положительным;
- на кривой «давление – время» при этом регистрируется снижение давления ниже уровня ПДКВ (рис. 1).

При наличии мониторинга пищевого давления неэффективное триггирование проявляется отрицательным колебанием P_{es} ниже исходного уровня при вышеописанных изменениях на кривых потока и давления.

Наиболее частые причины неэффективного триггирования:

- 1) низкая чувствительность триггера;
- 2) избыточно высокая степень поддержки давлением, угнетающая нейрореспираторный драйв пациента;
- 3) чрезмерно высокое ауто-ПДКВ;
- 4) слишком высокая частота дыханий или чрезмерная продолжительность вдоха при вспомогательных или управляемых режимах вентиляции с возможностью спонтанного дыхания пациента;
- 5) исходно недостаточный респираторный драйв пациента:
 - низкий уровень бодрствования,
 - слабость дыхательной мускулатуры различного генеза,
 - медикаментозная седация (остаточные явления).

При выявлении этого типа десинхронии целесообразно использовать следующий пошаговый алгоритм ее коррекции:

- 1) индивидуально настроить такую чувствительность инспираторного триггера, чтобы получить «ответ респиратора»;
- 2) снизить уровень поддержки давлением до уровня, который не будет «угнетать» нейрореспираторный драйв пациента (нормализация ЧД и ДО);
- 3) индивидуально установить продолжительность вдоха (управление величиной ETS и др.), уменьшить количество управляемых вдохов;
- 4) при наличии значимого ауто-ПДКВ индивидуально установить необходимое отношение вдох / выдох и (или) увеличить уровень установочного ПДКВ [17, 31, 51].

Следует отметить, что этот алгоритм подразумевает комплексную оценку изменений состояния пациента, а не только анализ респираторной биомеханики, после каждого выполненного шага.

Автотриггирование – непреднамеренный запуск аппаратного вдоха респиратором без инициации его пациентом.

Этот вариант асинхронии проявляется следующими графическими изменениями (рис. 2):

- на кривой «давление – время» отсутствует снижение давления перед началом фазы вдоха;

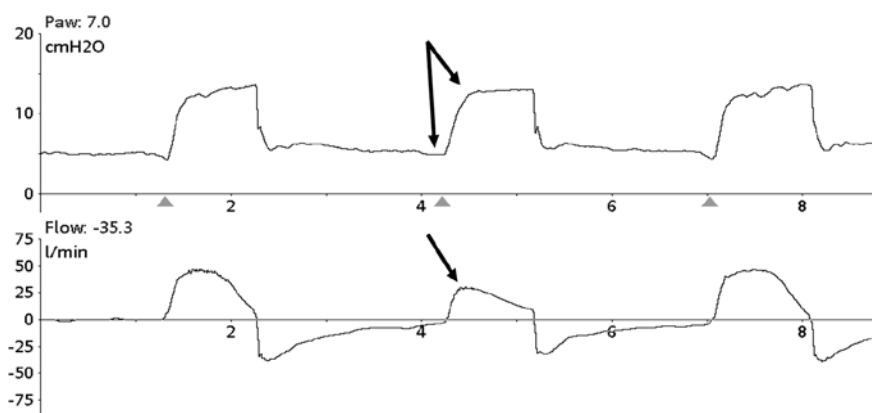


Рисунок 2. Автотриггирование.

Примечание: изображение с сайта www.hamilton-medical.com.

- на кривой «поток – время» инспираторный паттерн будет соответствовать принудительному вдоху (станет прямоугольным или нисходящим);
- пиковый инспираторный поток принудительного вдоха отличается от спонтанного (как правило, значительно меньше).

«Золотым стандартом» выявления данного варианта асинхронии является мониторинг P_{es} – на кривой «пищеводное давление – время» будет отсутствовать снижение давления, характерное для спонтанного вдоха.

Наиболее частые причины автотриггирования:

- 1) избыточно высокая чувствительность триггера;
- 2) большие утечки и дыхательного контура;
- 3) осцилляции, связанные с ритмом сердца;
- 4) наличие конденсата в дыхательном контуре [14, 24, 25].

Алгоритм коррекции автотриггирования:

- 1) индивидуальная настройка чувствительности инспираторного триггера;
- 2) распознавание и последующее устранение утечек;
- 3) устранение тахикардии (обезболивание, устранение гиповолемии, антиаритмическая терапия);
- 4) устранение и минимизация образования конденсата в дыхательном контуре.

Следует отметить высокую вероятность наличия сразу нескольких причин развития автотриггирования, что диктует необходимость их пошагового выявления и устранения.

Двойное триггирование – более сложный вариант асинхронии, который представляет собой два последовательных вдоха без выдоха между ними [24]. Наряду с неэффективным, двойное триггирование является наиболее часто возникающей разновидностью десинхроний в клинической практике [29, 50].

В основе данного вида асинхронии лежит несоответствие между длительностью спонтанного вдоха пациента (т.н. нейронального времени вдоха) и аппаратного. Недостаточная степень РП (или слишком короткое время фазы вдоха) может приводить к увеличению (усилению) нейрореспираторного драйва и более выраженному инспираторному усилию пациента за счет активной работы дыхательной мускулатуры [40]. При достижении достаточной силы аппарат ИВЛ ошибочно расценивает один вдох пациента как две попытки вдохнуть и последовательно запускает их.

При графической оценке кривых потока и давления при этом регистрируются:

- на кривой «поток – время» – два последовательных вдоха за время, соответствующее одной инспираторной фазе. Кривая может изменять форму (особенно в случае если запускается принудительный вдох);
- аналогичные изменения на кривой «давление – время». Часто второму вдоху соответствует более высокое пиковое инспираторное давление;

- отсутствие фазы выдоха между такими вдохами (рис. 3).

Мониторинг P_{es} упрощает диагностику двойного триггирования – на графике «пищеводное давление – время» при появлении вышеописанных изменений кривых потока и давления будет регистрироваться только один вдох пациента (P_{es} станет меньше относительно исходного уровня до окончания спонтанного вдоха).

При визуальной оценке графика возможно дифференцировать тип двойного триггирования: инициированный пациентом, респиратором и автоматический [29].

В классическом варианте двойного триггирования второй вдох приводит к возникновению феномена «суммации вдохов», при этом ДО может увеличиваться вдвое.

Причины двойного триггирования:

- 1) недостаточный ДО;
- 2) недостаточная степень поддержки давлением;
- 3) слишком короткое время вдоха;
- 4) раннее переключение с вдоха на выдох.

Алгоритм коррекции двойного триггирования направлен в первую очередь на увеличение дыхательного объема:

- 1) увеличение поддержки давлением;
 - 2) оптимизация длительности инспираторной фазы:
- увеличение времени вдоха,
 - увеличение скорости нарастания инспираторного потока,
 - уменьшение чувствительности экспираторного триггера для устранения преждевременного переключения с вдоха на выдох (см. асинхронии переключения).

Обратное триггирование – стереотипный спонтанный дыхательный паттерн, возникающий после начала аппаратного вдоха и пассивного расширения грудной клетки [5]. Установлено, что у ряда пациентов даже в состоянии глубокой медикаментозной седации аппаратный вдох может приводить к ритмичному сокращению дыхательной мускулатуры [5, 20]. При этом инициация активности мускулатуры происходит через равные промежутки времени

без значимой зависимости от фазы дыхательного цикла [8]. Согласно последним данным, частота возникновения данного феномена колеблется в диапазоне от 26 до 50% [34, 45].

Точный механизм возникновения данного варианта асинхронии на сегодняшний день до конца не ясен. Экспериментальные исследования на животных и клинические наблюдения за пациентами со смертью головного мозга позволяют предположить, что обратное триггирование возникает вследствие афферентации блуждающего, диафрагмального или межреберных нервов, а также активации спинальных рефлексов и патологической активации рефлекса Геринга – Брейера [49]. У пациентов с ОРДС феномен обратного триггирования может быть обусловлен применением чрезмерно малых ДО [45].

При графической диагностике обратного триггирования удобно использовать кривую «объем – время» в дополнение к кривым потока и давления (рис. 4, 5):

- на кривой «поток – время» возникают различные искажения, характеризующие самостоятельную дыхательную активность пациента – величина инспираторного потока может внезапно увеличиться в сравнении с исходной, поменять свою форму или внезапно достигнуть нуля и снова стать положительной;
- на кривой «давление – время» регистрируется падение давления с последующим его увеличением, которое будет тем больше, чем сильнее инспираторное усилие пациента;
- на кривой «объем – время» возникает характерный пик, свидетельствующий об увеличении дыхательного объема по сравнению с заданной величиной (феномен «суммации вдохов»). При этом увеличение ДО может быть двукратным и более [40].

Наиболее точным методом выявления обратного триггирования является мониторинг P_{es} – на кривой «пищеводное давление – время» регистрируется ритмичная спонтанная дыхательная активность пациента, соответствующая искажениям на кривых потока, давления и объема (рис. 4).

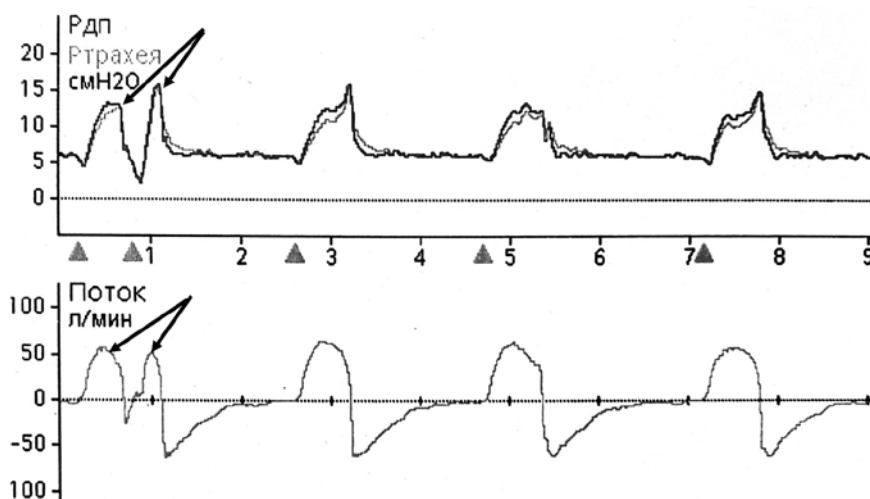


Рисунок 3. Двойное триггирование.

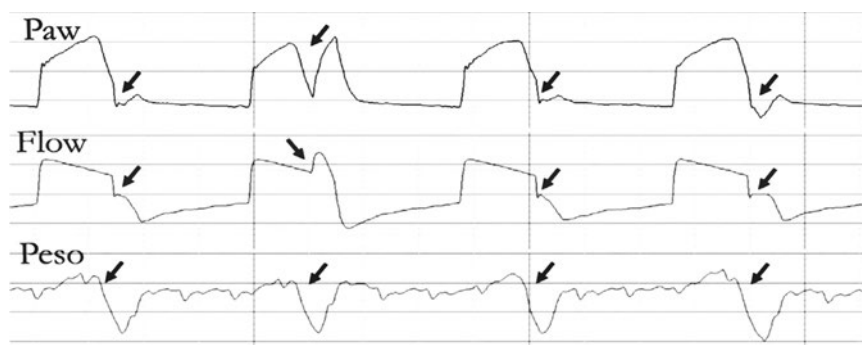


Рисунок 4. Обратное триггирование в разные фазы дыхательного цикла. Примечание: стрелками на кривых давления в дыхательных путях, потока и пищевода указаны спонтанный вдох пациента.

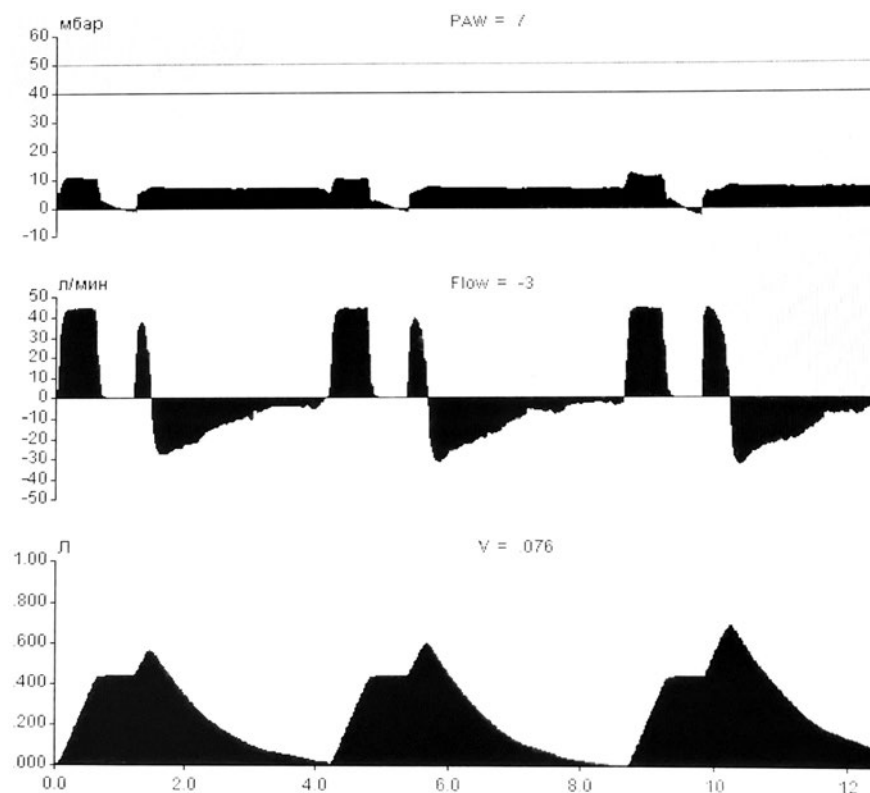


Рисунок 5. Обратное триггирование в конце принудительного вдоха.

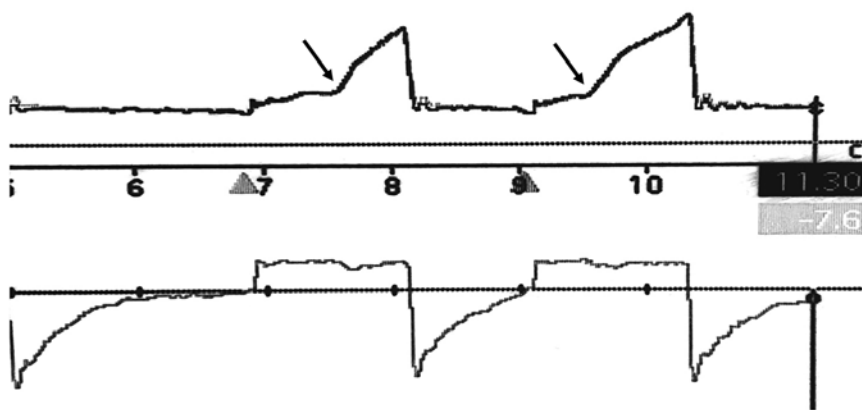


Рисунок 6. «Потоковый голод» в условиях принудительной вентиляции легких с прямоугольной формой потока.

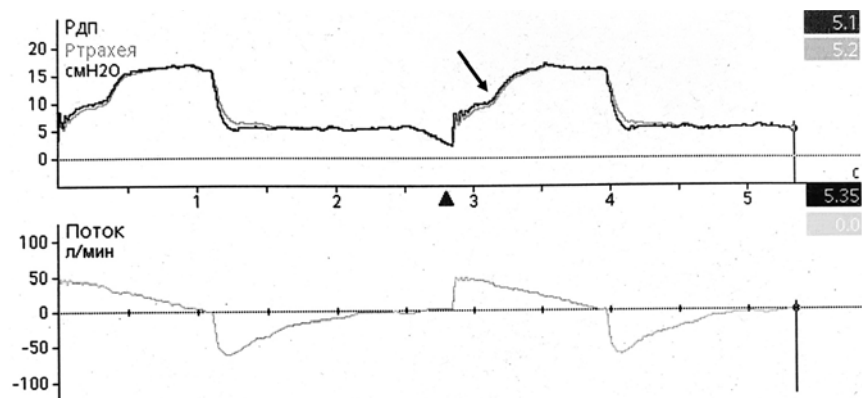


Рисунок 7. «Потоковый голод» в условиях принудительной вентиляции легких с нисходящей формой потока.

Учитывая известные механизмы патогенеза, коррекция данного вида асинхронии включает:

- 1) индивидуальную настройку ДО в соответствии с изменениями биомеханики дыхания;
- 2) увеличение поддержки инспираторным давлением;
- 3) некоторое увеличение установочного ПДКВ для увеличения ФОЕ;
- 4) кратковременное применение медикаментозной седации;
- 5) кратковременное применение миорелаксантов, особенно при выраженной феномене «суммации вдохов» для минимизации рисков развития баро- и волюмотравмы.

Потоковая асинхрония

Асинхрония, связанная с организацией потока газовой смеси респиратора (пиковая скорость потока, ускорение пикового инспираторного потока), возникает при несоответствии скорости аппаратного инспираторного потока и «инспираторного драйва» пациента (скорость потока воздуха в дыхательных путях пациента во время его спонтанного вдоха).

Недостаточная скорость потока («потоковый голод»)

J. Marini с соавт. первым описал феномен «потокового голода», когда при вдохе скорость потока воздуха в дыхательных путях пациента значительно превышает скорость поступления газа от респиратора, что часто ведет к снижению ДО, большой амплитуде колебаний давлений в дыхательном цикле, чувству нехватки воздуха и т.д. [32] Такой вид асинхронии субъективно крайне неприятен пациентам, часто является причиной «плохой переносимости» НИВЛ, интубации и потребности в ИВЛ. Это диктует необходимость тщательной настройки скорости (ускорения) инспираторного потока респиратора.

Недостаток инспираторного потока наиболее чаще встречается у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями (обострение бронхиальной астмы,

ХОБЛ) [21]. Однако он может возникать при любых формах и на любой стадии ОДН при чрезмерном нейрореспираторном драйве пациента, обусловленном самыми разными причинами (манифестация ОДН, гипертермия, ацидоз, отек – набухание головного мозга, болевой синдром, слабость дыхательной мускулатуры и т.д.). Недостаток инспираторного потока респиратора при его неадекватной настройке сам по себе может быть причиной роста активности дыхательной мускулатуры и прогрессированию асинхронии.

Графически «потоковый голод» в условиях принудительной и вспомогательной вентиляции выглядит по-разному (рис. 6, 7, 8):

- в условиях принудительной ИВЛ кривая «давление – время» искажается, появляется характерная «инцизура» (при прямоугольной форме потоковой кривой), которая иногда может быть схожа с буквой М (при нисходящей форме потока);
- в условиях ВВЛ на кривой «давление – время» появляется выраженное снижение давления перед запуском вдоха, ее форма приобретает косовосходящий вид. На кривой «поток – время» инспираторный поток приобретает округлую форму [40].

Наиболее часто потоковая асинхрония возникает при следующих параметрах РП:

- 1) нарушения нейрореспираторного драйва пациента («высокий инспираторный запрос»);
- 2) низкая скорость инспираторного потока респиратора;
- 3) недостаточное ускорение пикового инспираторного потока;
- 4) недостаточная поддержка давлением;
- 5) недостаточный ДО.

Алгоритм устранения «потокового голода»:

- 1) выявление и устранение причин нарушений нейрореспираторного драйва пациента;
- 2) увеличение скорости инспираторного потока;
- 3) увеличение ускорения пикового инспираторного потока (Ramp/Pramp);
- 4) увеличение уровня поддержки давлением;

- 5) оптимизация ДО с учетом биомеханики дыхания и потребностей пациента (напрямую или путем увеличения поддержки давлением).

У некоторых аппаратов ИВЛ отсутствует прямая возможность регулировки скорости инспираторного потока. В этой ситуации при выявлении «поточкового голода» следует:

- 1) уменьшить продолжительность фазы вдоха;
- 2) уменьшить время ускорения инспираторного потока.

Избыточная скорость (ускорение) пикового инспираторного потока

Обратным «поточковому голоду» вариантом асинхронии является чрезмерно высокая скорость инспираторного потока. В этом случае скорость потока газа от аппарата ИВЛ на вдохе превышает потребности пациента в нем (скорость потока воздуха в дыхательных путях пациента во время его спонтанного вдоха). Подобное несоответствие часто возникает вследствие повышенного сопротивления респираторной системы (бронхиальная астма, ХОБЛ). Постепенное увеличение сопротивления дыхательных путей со временем приводит к значимому снижению пикового потока как на вдохе, так и на выдохе. Установленная чрезмерно высокая скорость пикового инспираторного потока респиратора или ускорение инспираторного потока ведут к росту давления в дыхательных путях пациента в начале вдоха и сопровождается значимым дискомфортом.

Избыточная скорость потока может быть причиной развития других десинхроний, к примеру (раннему переключению с вдоха на выдох и т.д.). Чрезмерный поток газа при аппаратном вдохе может приводить к рефлекторному угнетению дыхательного центра и коротким, поверхностным вдохам.

Графическая характеристика данного типа асинхронии не представляет трудностей:

- быстрый рост давления в дыхательных путях в самом начале вдоха на кривой «давление – время» проявляется характерным пиком.
- превышение оптимальной для конкретного пациента скорости

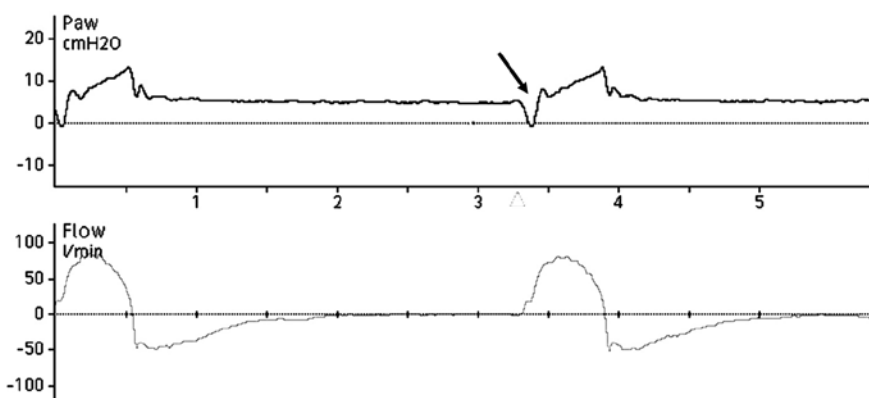


Рисунок 8. «Поточковый голод» в условиях вспомогательной вентиляции легких. Примечание: изображение с сайта www.hamilton-medical.com

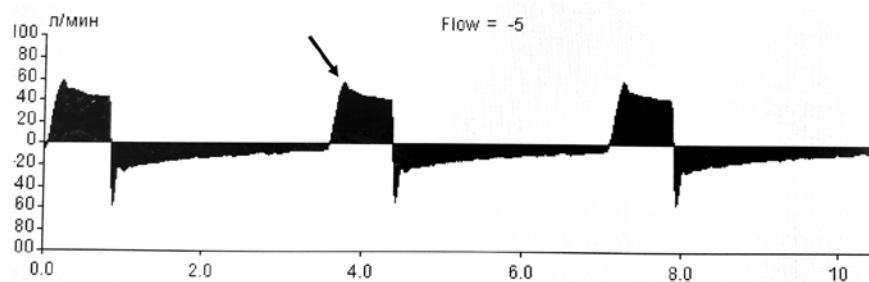


Рисунок 9. Избыточная скорость пикового инспираторного потока.

инспираторного потока на кривой «поток – время» также может проявиться остроконечным пиком в эту фазу дыхательного цикла (рис. 9).

На рисунке 9 также видна двухфазная кривая экспираторного потока, что говорит о выраженном снижении скоростных характеристик и увеличенном сопротивлении респираторной системы пациента.

Данный вид асинхронии наиболее часто возникает вследствие:

- 1) неадекватно высокой скорости пикового инспираторного потока (как правило, более 60–80 л/мин);
- 2) слишком короткого времени ускорения пикового инспираторного потока (Ramp/Pramp).

Алгоритм настройки адекватной скорости (ускорения) пикового инспираторного потока достаточно прост:

- 1) постепенное пошаговое снижение скорости инспираторного потока (важно не допускать развития «поточкового голода», см выше);
- 2) постепенное пошаговое увеличение времени Ramp/Pramp до исчезновения вышеописанных графических проявлений и дискомфорта пациента.

Асинхронии переключения с вдоха на выдох

Эти виды асинхроний обусловлены несоответствием продолжительности фаз аппаратного вдоха и выдоха (переключения с вдоха на выдох) с таковыми при дыхании пациента. Асинхронии переключения аппаратного вдоха на выдох бывают двух видов:

- преждевременное (раннее);
- позднее.

Раннее переключение с вдоха на выдох

Раннее переключение с вдоха на выдох – вид асинхронии, при котором аппарат ИВЛ переключает фазу вдоха на выдох преждевременно, в то время когда пациент еще продолжает осуществлять самостоятельный вдох. Такая ситуация приводит к увеличению ЧД, снижению ДО, росту работы дыхания и дискомфорта пациента, в итоге – к двойному триггированию вдоха [52].

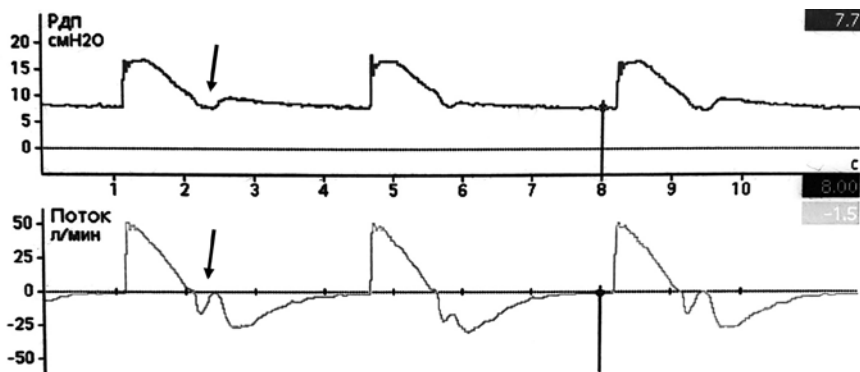


Рисунок 10. Раннее переключение с вдоха на выдох.

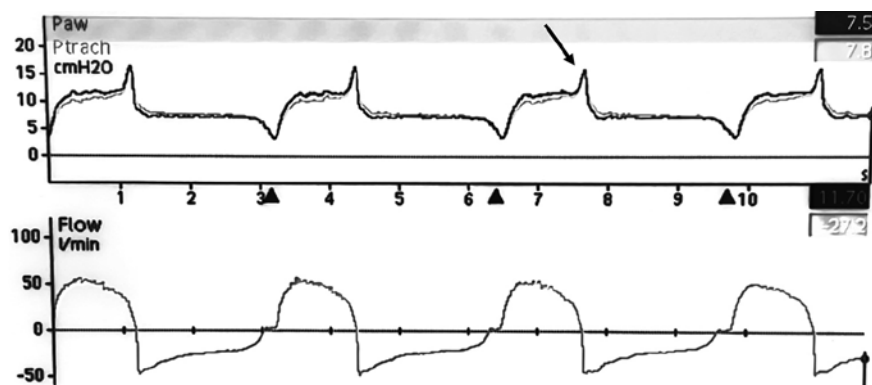


Рисунок 11. Позднее переключение с вдоха на выдох.

При визуальной оценке основных кривых раннее переключение характеризуется:

- на кривой «давление – время» – быстрым падением давления от пикового значения до уровня ниже ПДКВ с последующим восстановлением и появлением небольшого пика (U-образная форма кривой);
- на кривой «поток – время» – снижением скорости пикового экспираторного потока, искажением формы потока на выдохе. Последний резко отклоняется к нулю и в последующем принимает нормальную форму (принимает вид горба);
- появлением графических признаков двойного триггирования;
- при мониторинге P_{es} на кривой «пищеводное давление – время» будет виден неоконченный вдох пациента (величина давления ниже исходной) при появлении всех вышеперечисленных графических признаков (рис. 10).

Наиболее частые причины раннего переключения с вдоха на выдох:

- 1) недостаточная продолжительность инспираторной фазы аппаратного дыхательного цикла;
- 2) некорректная настройка чувствительности экспираторного триггера.

Для устранения преждевременного переключения следует:

- 1) в условиях НИВЛ – постепенное пошаговое увеличение времени аппаратного вдоха до исчезновения клинических и графических проявлений асинхронизма;
- 2) в условиях ВВЛ – постепенное пошаговое снижение чувствительности экспираторного триггера до исчезновения графических и клинических проявлений асинхронии.

Позднее переключение с вдоха на выдох

Позднее переключение с вдоха на выдох – вид асинхронии, при котором время инспираторной фазы аппарата ИВЛ превышает продолжительность вдоха пациента. Данный вариант асинхронии наиболее типичен для пациентов с ХОБЛ,

когда имеются ограничения скорости пикового инспираторного потока в дыхательных путях [19, 48]. Таким образом, от аппарата ИВЛ продолжает поступать газ в то время, когда пациент уже начинает делать самостоятельный выдох. В результате происходит динамическая гиперинфляция легких вследствие роста ауто-ПДКВ, увеличивается работа дыхания, возможно присоединение других видов асинхроний, а пациент испытывает выраженный дискомфорт [26].

Графически активное экспираторное усилие пациента при позднем переключении с вдоха на выдох проявляется (рис. 11):

- на кривой «давление – время» в конце фазы вдоха возникает характерный острый «пик» в результате увеличения давления при экспираторной попытке пациента;
- на кривой «поток – время» инспираторный поток к концу выдоха меняет угол наклона и внезапно «обрывается»;
- могут появиться признаки неэффективного триггирования вдохов.

Мониторинг пищевого давления при отсроченном переключении фаз дыхания позволяет определить окончание вдоха пациента, что проявится увеличением P_{es} до исходных значений.

Алгоритм коррекции позднего переключения с вдоха на выдох:

- 1) постепенное пошаговое уменьшение продолжительности аппаратного вдоха;
- 2) увеличение чувствительности экспираторного триггера до исчезновения клинических и графических проявлений асинхронии;
- 3) постепенное пошаговое увеличение поддержки давлением при значимом снижении дыхательного объема и минутного объема вентилизации.

При этом следует отметить, что минутный объем вентилизации может оставаться на адекватном уровне вследствие уменьшения количества неэффективных попыток вдоха, а увеличение поддержки давлением для сиюминутного увеличения ДО может привести к угнетению респираторного драйва пациента [48].

Асинхронии фазы выдоха

В асинхрониях выдоха, и не только, важную роль играет бесконтрольный рост ауто-ПДКВ. Феномен ауто-ПДКВ впервые был описан в 1982 году Р. Рере и J. Marini как рост положительного давления в альвеолах в конце выдоха вследствие увеличения в них объема остаточного газа [39]. Рост объема остаточного газа в альвеолах ведет к увеличению объема легких и грудной клетки – динамической гиперинфляции. Физиологические механизмы развития ауто-ПДКВ описаны в *таблице 4*.

Отрицательные эффекты ауто-ПДКВ хорошо изучены:

- динамическая гиперинфляция легких;
- ухудшение регионарных вентиляционно-перфузионных отношений;
- увеличение риска развития баро- и волюмотравмы;
- ухудшение газообмена;
- усугубление десинхроний;
- рост работы дыхания пациента;
- повышение постнагрузки правого желудочка [33].

Графическое выявление ауто-ПДКВ основано в первую очередь на визуальной оценке кривой «поток – время» и динамической петли «поток – объем»:

- 1) экспираторная часть потоковой кривой не достигает нуля и преждевременно обрывается (*рис. 12*);
- 2) экспираторная кривая на петле «поток – объем» при ограничении экспираторного потока приобретает вогнутую форму и не возвращается к точке начала координат (*рис. 13*);
- 3) феномен «перевернутого квадратного корня» на кривой «поток – время» возникает вследствие преждевременного закрытия дыхательных путей;

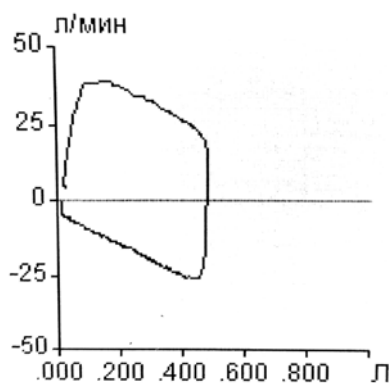


Рисунок 13. Ауто-ПДКВ на петле «поток – объем».

Тип ауто-ПДКВ	Механизм развития
Динамическая гиперинфляция и ограничение пикового экспираторного потока	ХОБЛ
Динамическая гиперинфляция без ограничения пикового экспираторного потока	Высокий дыхательный объем
	Высокая частота дыханий
	Инверсия вдоха к выдоху
	Инспираторная пауза
	Малый диаметр интубационной трубки
Без динамической гиперинфляции	Обструкция трубки, перегиб шлангов контура, технические неисправности
	Повышенная активность дыхательной мускулатуры

Примечание: адаптировано из M. Mughal et al. [36].

- 4) снижение пикового давления и давления плато после пролонгации выдоха;
- 5) при мониторинге пищевода давления можно наблюдать выраженное снижение P_{es} при попытке спонтанного вдоха (в условиях ВВЛ) [2, 3, 28, 36].

Измерение ауто-ПДКВ осуществляется посредством специального маневра респиратора путем задержки дыхания на выдохе на 3–5 с (метод статической окклюзии). При этом на кривой «давление – время» давление в дыхательных путях увеличится выше уровня установочного ПДКВ. Некоторые аппараты ИВЛ определяют ауто-ПДКВ в динамических условиях. Статический метод является более точным, так как при этом фиксируется усредненное давление в разных легочных единицах с разной постоянной времени [2, 3, 10].

Учитывая широкий диапазон причин развития десинхроний, ведущих к значимому росту ауто-ПДКВ, для их коррекции необходим определение ведущих факторов развития с последующим выбором соответствующих методов устранения:

- 1) коррекция параметров РП:
 - увеличение ПДКВ,
 - увеличение продолжительности фазы выдоха,
 - уменьшение ДО и (или) частоты дыханий;
- 2) коррекция нарушений нейрореспираторного драйва и устранение причин его нарушений:
 - адекватное обезболивание,
 - коррекция ацидоза,
 - антипиретическая терапия,
 - медикаментозная седация;
- 3) прочее:
 - снижение сопротивления дыхательных путей (использование интубационной трубки с более широким внутренним диаметром, санация ДП, использование бронходилататоров),
 - уменьшение объема мертвого пространства дыхательных путей (увеличение скорости базового потока, модификация дыхательного контура респиратора и др.).

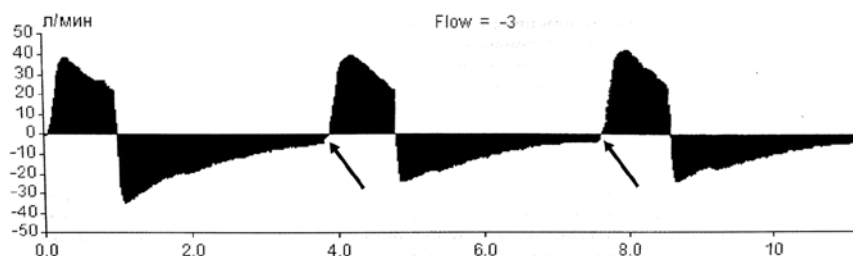


Рисунок 12. Ауто-ПДКВ на кривой «поток – время».

Оптимизация ПДКВ имеет важное значение у пациентов с ограничением экспираторного потока. Было показано, что в условиях ИВЛ рост ауто-ПДКВ более 50 % от общего ПДКВ (установочное ПДКВ плюс ауто-ПДКВ) ведет к значимой динамической гиперинфляции, ухудшению газообмена и кардиогемодинамики [1]. Установка ПДКВ в пределах 80–85 % от ауто-ПДКВ значительно уменьшает разницу между альвеолярным давлением и давлением открытия коллабированных дыхательных путей. Благодаря этому улучшается распределение ДО, снижается работа дыхания, уменьшаются отрицательные кардиогемодинамические эффекты РП. Описано, что в отдельных случаях использование ПДКВ позволяет обеспечить декомпрессию коллабированных дыхательных путей посредством высвобождения удержанного объема газа [13, 44]. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость контроля асинхроний и мониторинга респираторной механики в условиях любого метода РП.

Таким образом, любые асинхронии, вне зависимости от причин их возникновения, не только ухудшают биомеханику и газообмен, но и вызывают выраженный дискомфорт и чувство нехватки воздуха у пациента, что приводит к развитию дополнительных десинхроний. Поэтому, даже в условиях адекватного газообмена, это часто расценивается врачами как неэффективность ИВЛ, становится причиной интубации трахеи, применения необоснованной медикаментозной седации и миоплегии, что ухудшает результаты лечения пациентов с ДН.

Возможности современных аппаратов ИВЛ для коррекции асинхроний

Распознавание и коррекция разных вариантов асинхроний остается трудоемкой задачей. В последние десятилетия разработаны и внедрены различные интеллектуальные и автоматические режимы вентиляции (такие как NAVA, SmartCare, PAV+, INTELLiVENT-ASV и т.д.). Преимуществом подобных режимов является максимально возможная адаптация настроек параметров РП под индивидуальные особенности нейрореспираторного драйва пациента с их непрерывной автонастройкой, что позволяет минимизировать риски развития асинхроний. По данным ряда исследований, использование интеллектуальных режимов ИВЛ достаточно эффективно на разных этапах лечения пациентов острой дыхательной недостаточностью различного генеза [6, 9, 27, 37]. Неоспоримым достоинством некоторых интеллектуальных режимов РП является снижение нагрузки на медицинский персонал и простота применения [7]. Тем не менее на сегодняшний день отсутствуют четкие рекомендации по использованию автоматических режимов у разного контингента пациентов и данные о различиях в летальности по сравнению с традиционной ИВЛ. Достаточно актуальными остаются вопросы доверия врача к подобным режимам и их доступность в рутинной практике. В связи с этим сложно прогнозировать, когда автоматическая интеллектуальная ИВЛ станет рутинной в клинической практике.

Для улучшения синхронизации респиратора и пациента в современных аппаратах ИВЛ реализована возможность автоматической регулировки чувствительности триггеров потока, давления, уровня поддержки давлением и т.д. Последние исследования показывают

преимущество автоматических настроек этих параметров, особенно у пациентов с высоким потенциалом развития асинхроний [30].

Заключение

Эволюция представлений о повреждающих эффектах РП привела к пониманию, что асинхронии не только широко распространены у пациентов в условиях ИВЛ, но и занимают ведущее место в развитии как немедленных, в том числе фатальных, так и отсроченных осложнений. Прогресс респираторных технологий и мониторинга биомеханики дыхания позволяет быстро выявить, идентифицировать и устранить различные десинхронии. При этом нельзя забывать, что, кроме неправильных настроек респиратора, психологический и физический дискомфорт пациента в ОР, особенно в условиях РП, является не менее значимым фактором развития десинхроний. Поэтому анализ клинической картины и общение с пациентом лежат в основе эффективности лечебного процесса любого заболевания.

К сожалению, располагая даже самыми современными респираторными технологиями, невозможно добиться абсолютной синхронизации пациента и респиратора. Необходима непрерывная индивидуальная коррекция настроек всех параметров респираторного паттерна под постоянно меняющееся состояние пациента в ОР и его дыхательной системы. Поэтому в условиях максимальной персонализации настроек параметров РП всегда будет иметь место определенный процент так называемых микроасинхроний, роль которых в развитии повреждения легких и отдаленных результатах лечения еще предстоит изучить.

Учитывая объективные трудности максимального приближения процесса протезирования функции внешнего дыхания к физиологическому, перспективы развития методов РП представляются в автоматизации настроек всех параметров ИВЛ, внедрении технологий анализа больших данных, нейросетей и респираторов с возможностями обратной связи с пациентом и машинного обучения, анализирующих каждый дыхательный цикл и ключевые детерминанты его состояния. Оборудование аппаратов ИВЛ инновационными вычислительными мощностями и расширение мониторинга позволят контролировать постоянно меняющиеся индивидуальные потребности пациента и его респираторный паттерн, что еще на один шаг приблизит эру персонализированной медицины.

Что касается настоящего, знание основ механизмов патогенеза дыхательных расстройств, возможностей и ограничений РП, использование в рутинной практике мониторинга биомеханики дыхания и клиническое мышление позволят персонифицировать РП и улучшить результаты лечения данного контингента пациентов.

Список литературы / References

1. Власенко А.В., Остапченко Д.В., Галушка С.В., Митрохин А.В., Житковский К.А. Роль ауто-ПДКВ в оптимизации респираторного паттерна при остром паренхиматозном поражении легких. *Анестезиология и реаниматология*. 2002. № 6. С. 25–31. Vlasenko A.V., Ostapchenko D.V., Galushka S.V., Mitrokhin A.V., Zhitkovsky K.A. The role of auto-PEEP in optimizing the respiratory pattern in acute parenchymal lung injury. *Anesthesiology and Resuscitation*. 2002. No. 6. P. 25–31.
2. Корякин А.Г., Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Прикладные аспекты респираторной биомеханики (современное состояние проблемы). *Медицинский алфавит*. 2022. № 9. С. 56–68. Koryakin A.G., Vlasenko A.V., Evdokimov E.A., Rodionov E.P. Applied aspects of respiratory biomechanics (current state of the problem). *Medical Alphabet*. 2022. No. 9. P. 56–68.
3. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии. Национальное руководство для врачей под редакцией Е.А. Евдокимова, А.В. Власенко, С.Н. Авдеева. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021. 448 с.

- Respiratory support for critically ill patients. National guide for doctors edited by E.A. Evdokimov, A.V. Vlasenko, S.N. Avdeev. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 448 p.
4. Покупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А. Асинхронии и графика ИВА. Москва: Аксиом Графикс Юнион, 2018. 368 с.
 5. Polupan A.A., Goryachev A.S., Savin I.A. Asynchrony and ventilator graphics. Moscow: Axiom Graphics Union, 2018. 368 p.
 6. Akoumianaki E., Lyazidi A., Rey N., et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest*. 2013. Vol. 143, No. 4. P. 927–38.
 7. Amal J.M., Gamero A., Novotni D., et al. Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV™) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study. *Crit Care*. 2013. Vol. 17 No. 5: R196.
 8. Amal J.M., Gamero A., Novotni D., et al. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva Anestesiol*. 2018. Vol. 84, No. 1. P. 5–67.
 9. Baedorf Kassis E., Su H.K., Graham A.R., et al. Reverse Trigger Phenotypes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 203, No. 1. P. 67–77.
 10. Bialais E., Wittebole X., Vignaux L., et al. Closed-loop ventilation mode (IntelliVent®-ASV) in intensive care unit: a randomized trial. *Minerva Anestesiol*. 2016. Vol. 82, No. 6. P. 657–68.
 11. Blanch L., Bernabé F., Lucangelo U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2005. Vol. 50, No. 1. P. 110–23.
 12. Blanch L., Villagra A., Sales B., et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41, No. 4. P. 633–41.
 13. Branson R.D., Blakeman T.C., Robinson B.R. Asynchrony and dyspnea. *Respir Care*. 2013. Vol. 58, No. 6. P. 973–89.
 14. Caramaz M.P., Borges J.B., Tucci M.R., et al. Paradoxical responses to positive end-expiratory pressure in patients with airway obstruction during controlled ventilation. *Crit Care Med*. 2005. Vol. 33, No. 7. P. 1519–28.
 15. Carteaux G., Lyazidi A., Cordoba-Izquierdo A., et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive ventilation: a bench and clinical study. *Chest*. 2012. Vol. 142, No. 2. P. 367–76.
 16. Carteaux G., Parfait M., Combet M., et al. Patient-Self Inflicted Lung Injury: A Practical Review. *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, No. 12. 2738.
 17. Chanques G., Kress J.P., Pohlman A., et al. Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41, No. 9. P. 2177–87.
 18. Chao D.C., Scheinhorn D.J., Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1997. Vol. 112, No. 6. P. 1592–9.
 19. Chaburn R.L. Handbook of Respiratory Care, 3rd ed. Chaburn R.L., Mireles-Cabodevila E. Jones & Bartlett Learning, 2011. 274 p.
 20. Chiumello D., Polli F., Tallarini F., et al. Effect of different cycling-off criteria and positive end-expiratory pressure during pressure support ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med*. 2007. Vol. 35, No. 11. P. 2547–52.
 21. De Oliveira B., Aljaberi N., Taha A., et al. Patient – Ventilator Dyssynchrony in Critically Ill Patients. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10, No. 19. 4550.
 22. Dhand R. Ventilator graphics and respiratory mechanics in the patient with obstructive lung disease. *Respir Care*. 2005. Vol. 50, No. 2. P. 246–61.
 23. Gentile M.A. Cycling of the Mechanical Ventilator Breath. *Respir Care*. 2011. Vol. 56, No. 1. P. 52–60.
 24. Goligher E.C., Fan E., Herridge M.S., et al. Evolution of Diaphragm Thickness during Mechanical Ventilation. *Impact of Inspiratory Effort*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192, No. 9. P. 1080–8.
 25. Hill L.L., Pearl R.G. Flow triggering, pressure triggering, and autotriggering during mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2000. Vol. 28, No. 2. P. 579–81.
 26. Imanaka H., Nishimura M., Takeuchi M., et al. Autotriggering caused by cardiogenic oscillation during flow-triggered mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2000. Vol. 28, No. 2. P. 402–7.
 27. Joliet P., Tassaux D. Clinical review: patient-ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care*. 2006. Vol. 10, No. 6. 236.
 28. Lamouret O., Crognier L., Vardon Boues F., et al. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) versus pressure support ventilation: patient-ventilator interaction during invasive ventilation delivered by tracheostomy. *Crit Care*. 2019. Vol. 23, No. 1. 2.
 29. Lessard M.R. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. Vol. 151, No. 21. P. 562–69.
 30. Liao K.M., Ou C.Y., Chen C.W. Classifying different types of double triggering based on airway pressure and flow deflection in mechanically ventilated patients. *Respir Care*. 2011. Vol. 56, No. 4. P. 460–6.
 31. Liu L., Yu Y., Xu X., et al. Automatic Adjustment of the Inspiratory Trigger and Cycling-Off Criteria Improved Patient-Ventilator Asynchrony During Pressure Support Ventilation. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. 752508.
 32. MacIntyre N.R., Cheng K.C., McConnell R. Applied PEEP during pressure support reduces the inspiratory threshold load of intrinsic PEEP. *Chest*. 1997. Vol. 111, No. 1. P. 188–93.
 33. Marini J.J., Capps J.S., Culver B.H. The inspiratory work of breathing during assisted mechanical ventilation. *Chest*. 1985. Vol. 87, No. 5. P. 612–8.
 34. Marini J.J. Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. Vol. 184, No. 7. P. 756–62.
 35. Mellado Artigas R., Damiani L.F., Pirano T., et al. Reverse Triggering Dyssynchrony 24 h after Initiation of Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*. 2021. Vol. 134, No. 5. P. 760–9.
 36. Melloff K.G., Grap M.J., Munro C.L., et al. Patient ventilator asynchrony in critically ill adults: frequency and types. *Heart Lung*. 2014. Vol. 43, No. 3. P. 231–43.
 37. Mughal M.M., Culver D.A., et al. Auto-positive end-expiratory pressure: mechanisms and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2005. Vol. 72, No. 9. P. 801–9.
 38. Neuschwander A., Chhor V., Yavchitz A., et al. Automated weaning from mechanical ventilation: Results of a Bayesian network meta-analysis. *J Crit Care*. 2021. Vol. 61. P. 191–8.
 39. Nilsestuen J.O., Hargett K.D. Using Ventilator Graphics to Identify Patient-Ventilator Asynchrony. *Respir Care*. 2005. Vol. 50, No. 2. P. 202–234.
 40. Pepe P.E., Marini J.J. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. *Am Rev Respir Dis*. 1982. Vol. 126, No. 1. P. 166–70.
 41. Pham T., Telias I., Pirano T., et al. Asynchrony Consequences and Management. *Crit Care Clin*. 2018. Vol. 34, No. 3. P. 325–41.
 42. Pierson D.J. Patient – ventilator interaction. *Respir Care*. 2011. Vol. 56, No. 2. P. 214–228.
 43. Pihlman M.C., McCollister K.E., Schweickert W.D., et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008. Vol. 36, No. 11. P. 3019–23.
 44. Pinianakis G., Kondili E., Georgopoulos D. Patient-ventilator interaction: an overview. *Respir Care Clin N Am*. 2005. Vol. 11, No. 2. P. 201–24.
 45. Ranieri V.M., Giuliani R., Cinnella G., et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1993. Vol. 147, No. 1. P. 5–13.
 46. Rodriguez P.O., Tribelli N., Fredes S., et al. Prevalence of Reverse Triggering in Early ARDS: Results from a Multicenter Observational Study. *Chest*. 2021. Vol. 159, No. 1. P. 186–195.
 47. Shehabi Y., Bellomo R., Reade M.C., et al. Sedation Practice in Intensive Care Evaluation (SPICE) Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. Vol. 186, No. 8. P. 724–31.
 48. Sottile P.D., Albers D., Higgins C., et al. The Association Between Ventilator Dyssynchrony, Delivered Tidal Volume, and Sedation Using a Novel Automated Ventilator Dyssynchrony Detection Algorithm. *Crit Care Med*. 2018. Vol. 46, No. 2. e151–e157.
 49. Tassaux D., Gainnier M., Battisti A., Joliet P. Impact of expiratory trigger setting on delayed cycling and inspiratory muscle workload. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 172, No. 10. P. 1283–9.
 50. Telias I., Beitler J.R. Reverse Triggering, the Rhythm Dyssynchrony: Potential Implications for Lung and Diaphragm Protection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021. Vol. 203, No. 1. P. 5–6.
 51. Thille A.W., Rodriguez P., Cabello B., et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006. Vol. 32, No. 10. P. 1515–22.
 52. Thille A.W., Cabello B., Galia F., et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation. *Intensive Care Med*. 2008. Vol. 34, No. 8. P. 1477–86.
 53. Tokioka H., Tanaka T., Ishizu T., et al. The effect of breath termination criterion on breathing patterns and the work of breathing during pressure support ventilation. *Anesth Analg*. 2001. Vol. 92, No. 1. P. 161–5.
 54. Vaporidi K., Babalis D., Chytas A., et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med*. 2017. Vol. 43, No. 2. P. 184–91.
 55. de Wit M., Miller K.B., Green D.A., et al. Ineffective triggering predicts increased duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2009. Vol. 37, No. 10. P. 2740–5.
 56. de Wit M., Pedram S., Best A.M., Epstein S.K. Observational study of patient-ventilator asynchrony and relationship to sedation level. *J Crit Care*. 2009. Vol. 24, No. 1. P. 74–80.
 57. Yoshida T., Uchiyama A., Matsuura N., et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med*. 2012. Vol. 40, No. 5. P. 1578–85.
 58. Yoshida T., Torsani V., Gomes S., et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 188, No. 12. P. 1420–7.
 59. Yoshida T., Roldan R., Beraldo M.A., et al. Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury with Less Positive End-Expiratory Pressure. *Crit Care Med*. 2016. Vol. 8. e678–88.

Статья поступила / Received 07.06.22

Получена после рецензирования / Revised 17.06.22

Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Корякин Альберт Геннадьевич, врач-ординатор отделения реанимации¹. E-mail: koriakinalbert@gmail.com

Власенко Алексей Викторович, д.м.н., лауреат Премии правительства РФ в области науки и техники, зав. отделением реанимации¹. E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4535-2563. Scopus ID: 7006740682

Родионов Евгений Петрович, к.м.н., зам. гл. врача по анестезиологии и реанимации¹. E-mail: dr.rodionov@gmail.com

Евдокимов Евгений Александрович², д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

²Кафедра анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Корякин Альберт Геннадьевич. E-mail: koriakinalbert@gmail.com

Для цитирования: Корякин А.Г., Власенко А.В., Родионов Е.П., Евдокимов Е.А. Асинхронии при респираторной поддержке. Медицинский алфавит. 2022; (17): 50–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-50-61>

About authors

Koryakin Albert G., intern in Intensive Care Unit¹. E-mail: koriakinalbert@gmail.com

Vlasenko Alexey V., DM Sci (habil), Laureate of the Prize of the Government of the Russian Federation in the field of science and technology, head of Intensive Care Unit¹. E-mail: dr.vlasenko67@mail.ru

Rodionov Evgeny P., PhD Med, deputy chief physician for anesthesiology and resuscitation¹. E-mail: dr.rodionov@gmail.com

Evdokimov Evgeny A., DM Sci (habil), professor, Honored Doctor of the Russian Federation, head of Dept of Anesthesiology and Emergency Medicine², adviser to the rector². E-mail: ea_evdokimov@mail.ru

¹City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Koryakin Albert G. E-mail: koriakinalbert@gmail.com

For citation: Koryakin A.G., Vlasenko A.V., Rodionov E.P., Evdokimov E.A. Asynchronies during respiratory support. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 50–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-50-61>

Особенности оказания медицинской помощи больным с обширными высоковольтными электроожогами

А. А. Алексеев^{1,2}, А. Э. Бобровников^{1,2}, Н. М. Чиликин¹, В. В. Богданов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А. В. Вишневского» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Электротравмы представляют серьезную проблему во всем мире. Больные с обширными высоковольтными электроожогами относятся к группе тяжелообожженных. Определяющим для спасения жизни таким пострадавшим является своевременное и адекватное тяжести травмы лечение, включающее интенсивные противошоковые мероприятия в первые дни после травмы с одновременной активной хирургической тактикой. Оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи этим сложным больным оптимально в условиях ожогового отделения / центра многопрофильной медицинской организации. Однако знание основных принципов оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пострадавшим с электротравмой еще до поступления в ожоговый стационар является залогом их дальнейшего успешного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электротравма, электроожоги.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of providing medical care to patients with extensive high-voltage electric burns

A. A. Alekseev^{1,2}, A. E. Bobrovnikov^{1,2}, N. M. Chilikin¹, V. V. Bogdanov¹

¹National Medical Research Centre for Surgery n.a. A. V. Vishnevsky, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Electrical injuries are a serious problem around the world. Patients with extensive, high-voltage electric burns belong to the group of severely burned. Timely and adequate treatment, which includes intensive anti-shock measures in the first days after injury, with simultaneous active surgical tactics, is decisive for saving life for such victims. The provision of specialized, high-tech medical care for these complex patients is optimal in conditions of a burn department / center of a multidisciplinary medical organization. However, knowledge of the basic principles of providing emergency and urgent medical care to victims with electrical trauma even before admission to the burn hospital is the key to their further successful treatment.

KEY WORDS: electrical injury, electrical burns.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Электричество – неотъемлемая часть нашей жизни. Однако электроэнергия – это не только благо, но и смертельная опасность для тех, кто не умеет правильно с ней обращаться. Опасность электрического тока состоит в том, что он не имеет запаха, цвета и действует бесшумно, а электроэнергия может привести к пожару, а также – к электротравме.

Электротравма – это травма в результате действия на организм электрического тока, вызывающего анатомо-функциональные нарушения, которые сопровождаются общей и местной реакцией. Степень воздействия электрического тока на организм и тяжесть поражения определяется разными факторами, в том числе физическими параметрами тока, физиологическим состоянием организма, особенностями окружающей среды и др. При прочих равных условиях опасность тяжелого поражения электрическим током возрастает с увеличением его напряжения. В зависимости от действующего напряжения тока

электротравмы делятся на низковольтные (напряжение до 1000 В); высоковольтные (1000–10000 В) и сверхвысоковольтные (десятки и сотни киловольт).

Электротравмы бывают общими и местными (электроожоги), часто сочетаются. Общая электротравма – это поражение электрическим током, проявляющееся только общепатологическими нарушениями в организме человека: I степень – кратковременное судорожное сокращение скелетных мышц без потери сознания; II степень – судорожное сокращение мышц с кратковременной утратой сознания, но сохранившимся дыханием и функцией сердца; III степень – длительная потеря сознания, нарушение дыхания и (или) сердечной деятельности); IV степень – клиническая смерть.

Местная электротравма (электроожог) – особый вид локального повреждения тканей и органов направленным потоком электронов, возникающий в местах воздействия и на пути распространения электрического тока. Истинные электроожоги

бывают контактными, которые возникают при прикосновении человека к токоведущим частям, и дуговыми – бесконтактными, когда между источником тока и пострадавшим возникает электрическая дуга (характерно для токов высокого напряжения), сюда же относится поражение молнией.

Электроожог образуется в результате специфического действия электрического тока путем превращения электрической энергии в тепловую, а также других эффектов (механических, химических, биологических) в самих тканях, в отличие от прогревания тканей извне при термических поражениях. Так как кожа обладает высокой сопротивляемостью, местное поражение тканей при электротравме проявляется главным образом в местах входа и выхода тока в виде ожоговых ран различной глубины и площади – от небольших знаков (меток) тока до обширных глубоких ожогов III степени. Чем выше напряжение электрического тока, тем тяжелее ожоги кожи и глубже лежащих тканей.

При контактном или дуговом поражении электрический ток, преодолев сопротивление кожи, проходит по пути наименьшего сопротивления, то есть по тканям, обладающим хорошей электропроводимостью, от места входа к месту выхода из тела вдоль возникающей в организме электрической цепи, образуя так называемую петлю тока, поражая окружающие ткани и приводя к общей электротравме.

Для низковольтного напряжения обычно характерна одна петля тока. Самые опасные пути идут через сердце и органы дыхания. При высоком напряжении ток проходит через ткани тела от источника (рана на входе) к земле (рана на выходе) по кратчайшему пути. Есть вероятность нескольких электрических каналов внутри тела, что приводит к множественным выходам тока. Всеобразно распространяясь в организме в стороне от «петли», ток также подвергает любой орган риску электрического поражения.

В том случае, когда до контакта с телом человека электрическая энергия переходит в тепловую, возникают ожоги пламенем вольтовой дуги, которые являются разновидностью термических ожогов и не относятся к электротравме, так как при этом отсутствует общая электротравма.

Отличительными особенностями низковольтных электроожогов является то, что площадь поражения, как правило, не превышает 1 % поверхности тела и не сказывается существенно на общем состоянии больных. Клиника таких электроожогов определяется в основном общепатологической симптоматикой электротравмы, так как часто развиваются нарушения сердечного ритма.

Наиболее тяжело протекают высоковольтные электроожоги. Высоковольтное поражение может мало затрагивать кожные покровы, вызывая при этом массивное повреждение расположенных глубже мягких тканей, костных структур, а также внутренних органов [1]. При этом величина видимого повреждения кожных покровов не всегда отражает масштабы поражения глубже лежащих структур, в первую очередь мышц, и тяжесть электротравмы. Кроме этого, высоковольтные электроожоги часто сочетаются с ожогами от действия вольтовой дуги и воспламенившейся одежды [2], за счет чего значительно увеличивается площадь поражения кожи, развивается клиника ожоговой болезни.

Высоковольтная электротравма также сопряжена с развитием политравмы за счет различных сочетанных и (или) комбинированных поражений, а также с тяжелыми осложнениями и риском летального исхода [3–6].

Электротравма, как правило, не проходит без физических и психологических последствий [7]. Ампутация конечностей, повреждение периферической и центральной нервной системы и сопутствующие повреждения (черепно-мозговая травма, переломы костей и т.д.), связанные с электротравмой, требуют проведения комплексной реабилитации [8–11].

Несмотря на то что частота электротравм от всех других механических травм не превышает 2,5%, повреждения и ожоги, обусловленные электричеством, представляют серьезную проблему во всем мире. При этом успех лечения, а порой и жизнь пострадавшего напрямую зависят от качества оказания первой помощи, а также своевременной и адекватной медицинской помощи, начиная с первых часов после травмы.

Неотложная помощь пострадавшему с электротравмой – быстрое прекращение действия электрического тока. После того как была обеспечена безопасность места происшествия, в случае отсутствия у пострадавшего признаков жизни, необходимо немедленно начать сердечно-легочную реанимацию.

При общей электротравме необходима госпитализация в стационар независимо от объема поражения и состояния пострадавшего. При этом общая электротравма в сочетании с ожогами является медицинским показанием для оказания специализированной медицинской помощи в ожоговом отделении (центре) многопрофильной медицинской организации [12, 13].

Обширность территории нашей страны значительно затрудняет эвакуацию пострадавших с электротравмами с места происшествия непосредственно в ожоговое отделение. Поэтому выездные бригады скорой медицинской помощи осуществляют медицинскую эвакуацию пациентов в ближайшие медицинские организации, где в условиях отделений реанимации, а далее – на хирургических или травматологических койках им оказывается медицинская помощь.

Высокая частота ортопедических, офтальмологических, неврологических и висцеральных проблем диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с электротравмами [14]. При этом важным является проведение своевременной консультации специалиста – комбустиолога ожогового отделения (центра), в том числе с применением телемедицинских технологий, для определения тактики лечения и решения вопроса о переводе пациента с электроожогом в ожоговое отделение/центр другой медицинской организации, в котором имеются все возможности для оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи этим сложным больным.

Электроожоги по международной классификации болезни относятся к термическим ожогам, поэтому их общее и местное лечение проводится в соответствии с принципами, изложенными в клинических рекомендациях «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей» [15], которые были разработаны экспертами Общероссийской общественной организации «Объединение комбустиологов „Мир без

ожогов“» совместно с сотрудниками НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского. При этом следует отметить, что оказание медицинской помощи пострадавшим с тяжелыми высоковольтными электроожогами требует применения в ближайшие дни после травмы целого комплекса интенсивных диагностических и лечебных мероприятий, включая активную хирургическую тактику.

Целью данной статьи является актуализация знаний об основных принципах оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пострадавшим с электротравмой.

Сразу при поступлении в медицинскую организацию в обязательном порядке у всех пострадавших с общей электротравмой выполняется ЭКГ. Если после поражения током напряжения 1000–10000 В у пострадавшего не произошла потеря сознания, не возникла аритмия, а при ЭКГ не выявлены отклонения, дальнейший кардиологический мониторинг не проводят [16]. В случае потери сознания, подтвержденной аритмии или аномальной ЭКГ при первоначальном обследовании необходимо проводить 24-часовое кардиомониторирование [17–22].

Тщательное исследование неврологического статуса пострадавшего также должно быть произведено при его поступлении и в дальнейшем в динамике, чтобы отметить любые проявления неврологического дефицита. Пострадавшим от электрического тока, перенесшим нарушение сознания и (или) с электроожогами в области головы, проводят КТ головного мозга.

Компрессионные переломы тел позвонков могут возникать в результате судорожных сокращений околопозвонковых мышц, а переломы длинных трубчатых костей – в результате падения в момент поражения током. Для выявления этих переломов должно быть произведено рентгенологическое исследование, включая КТ.

Повреждения внутренних органов после электротравмы встречаются нечасто, но сопряжены с ростом летальности, и поэтому требуют своевременной диагностики и лечения.

Противошоковая терапия после электроожогов также имеет особенности. Ошибкой является отсутствие инфузионной терапии при поражениях кожи менее 10–15 % поверхности тела, так как ожоговый шок после электротравмы вызывается не столько площадью видимых обожженных кожных покровов, сколько значительной массой погибших тканей в зоне прохождения электрического тока. Глубокое мышечное повреждение сопровождается выраженным рабдомиолизом. Раннее проведение адекватной инфузионной терапии ожогового шока и активная хирургическая тактика при лечении глубоких ожогов (некротомия, хирургическая некрэктомия) являются краеугольным камнем лечения рабдомиолиза и предотвращения острого повреждения почек. Их цель состоит в ограничении дальнейшего повреждения мышечной ткани и поступления миоглобина в кровоток. Поэтому при расчете объема инфузионной терапии в первые сутки после травмы по рекомендуемым формулам необходимо как минимум в два раза увеличить объем инфузионной терапии, рассчитанный для видимой площади ожога, или учитывать возможную общую площадь поражения в соответствии с путями прохождения электрического тока по организму между местом входа и выхода электрического тока. Высокий уровень калия в сыворотке крови

обычно требует изменения компонентов жидкостей, которые используются для реанимации. Рекомендуется у пациента с электротравмой в периоде ожогового шока поддержание мочеотделения на уровне 1,0 мл/кг/ч, дополнительное применение осмотических диуретиков, если не удастся достичь желаемого темпа диуреза с помощью инфузионной терапии [23, 24]. Не рекомендуется использовать диуретики для лечения острого повреждения почек, за исключением случаев перегрузки объемом [23, 25]. Поэтому при сохраняющихся олигоанурии, гиперазотемии, гиперкалиемии, нарастании уровня ЦВД, гипергидратации показано проведение заместительной почечной терапии [23, 25].

Раннее удаление всех нежизнеспособных тканей остается ключевым моментом эффективного лечения электроожогов. Поэтому уже на фоне противошоковых мероприятий следует проводить ранние хирургические операции. В отличие от других глубоких циркулярных термических поражений, когда декомпрессионные некротомии можно проводить на 2–3-й день после травмы при признаках нарастания сдавления дистальных отделов конечности, при электроожогах показаны ранние (в первые 6–12 часов после травмы) некротомии (фасцио- и миотомии) даже при нециркулярных поражениях. Если раны локализируются на конечностях, выполнение фасциотомий обязательно. При этом разрез от одной метки тока до другой проводят через неповрежденную кожу, рассечение фасции выполняется над каждой группой мышц. Ошибкой является наложение швов на кожу после проведенной некротомии.

Однако некрофасциомиотомии предупреждают лишь вторичные изменения в тканях и уменьшают интоксикацию. Крайне тяжелое состояние пострадавшего не противопоказание, а, наоборот, прямое показание к первичной (ранней) хирургической некрэктомии на 2–3-е сутки после травмы на фоне продолжающейся интенсивной терапии. Иссечение проводится окаймляющим разрезом по периметру раны, по возможности радикально на всю глубину поражения, по показаниям также выполняются фасцио- и миотомии. Ранние некро-фасциотомии, первичные некрэктомии после электроожогов снижают частоту ампутаций конечностей [26].

В то же время при полном разрушении всех основных структур конечности показана ампутация или дезартикуляции пораженной конечности или ее сегмента в срочном порядке. Абсолютными показаниями к ампутации являются: полный некроз (гибель) всех тканей конечности, приводящий к острому почечному повреждению; эрозивное кровотечение из магистральных сосудов в сочетании с некрозом окружающих тканей; тяжелое повреждение (гибель) крупных суставов конечности. Рекомендуемый уровень проведения ампутации – 8–10 см выше видимого некроза после тщательной ревизии пораженных тканей. Ошибкой является формирование культи с наложением швов, так как для электроожогов характерно развитие вторичного некроза мышц. Поэтому в ближайшие дни после операции целесообразно оставлять культю открытой.

Ввиду опасности аррозивных кровотечений после некрэктомий и ампутаций необходимо особенно внимательно наблюдать за больными в течение 3–4 недель и всегда иметь наготове жгут. Показано лигирование сосудов на протяжении при ампутациях на уровне в/3 плеча и бедра – перевязка магистральных артерий только

на протяжении (подмышечной-подключичной или наружной подвздошной). При остальных уровнях ампутаций возможно прошивание и перевязка сосудов в ране.

В дальнейшем на этапе подготовки ран к кожной пластике активная тактика заключается в проведении этапных хирургических обработок в зонах глубокого поражения, в том числе с применением дополнительных физических методов местного воздействия, включая ультразвуковую обработку и вакуум-терапию).

При поражении электротоком свода черепа, лица и туловища не всегда удается одномоментно радикально убрать нежизнеспособные ткани, поэтому себя оправдывает настороженно-выжидательная тактика с проведением ранних некротомий, первичных или отсроченных хирургических некрэктомий и этапных хирургических обработок с последующим выполнением пластики уже гранулирующих ран. Особенностью хирургического лечения после электроожогов с поражением костей является активное выполнение остеонекрэктомий, по возможности с одномоментной кожной пластикой. Расположение ран в функциональных и косметических зонах определяет необходимость выполнения ранних реконструктивно-пластических операций.

В качестве демонстрации особенностей оказания специализированной медицинской помощи тяжелообожженному пациенту с обширным высоковольтным электроожогом приводим клиническое наблюдение.

Клинический случай

Мужчина 37 лет во время работы, находясь за рулем самосвала, зацепил кузовом линию высоковольтных проводов (10 кВ), в результате чего получил общую электротравму с потерей сознания, контактный высоковольтный электроожог и ожог пламенем вольтовой дуги волосистой части головы, лица, туловища, правого плеча, обеих нижних конечностей II–III степени 55 % поверхности (III степени 48 % поверхности тела). Бригадой СМП доставлен в многопрофильную клиническую больницу, где в условиях отделения реанимации начата комплексная противошоковая терапия, включая ИВЛ (рис. 1).



Рисунок 1. Вид раны пациента при поступлении в клиническую больницу.



Рисунок 2. Лечение в условиях флюидизирующей кровати.

В экстренном порядке пациент был консультирован со специалистами – комбустиологами НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского с использованием телемедицинских технологий, определена хирургическая тактика лечения. В связи с тотальным некрозом по жизненным показаниям в первые сутки после травмы выполнена экзартикуляция правой верхней конечности, на вторые сутки – ревизия послеоперационной раны культи правого плеча, фасциотомия на левой голени, некрэктомия ожоговых ран задней поверхности туловища 10 % поверхности тела. На четвертые сутки произведена этапная некрэктомия ожоговых ран, в связи с риском аррозивного кровотечения выполнена перевязка правой подключичной артерии на протяжении.

После стабилизации состояния на пятые сутки после травмы пациент переведен по санавиации в ожоговый центр НМИЦ хирургии имени А. В. Вишневского для оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи.

В отделении реанимации ожогового центра продолжены комплексная интенсивная терапия ожоговой болезни, лечение и профилактика ее осложнений. На шестые сутки после травмы по жизненным показаниям в связи с субтотальным поражением левой голени была выполнена гильотинная ампутация на уровне нижней трети левого бедра, некро-фасциотомия на левом бедре, хирургическая обработка ожоговых ран волосистой части головы, раны культи правой верхней конечности.

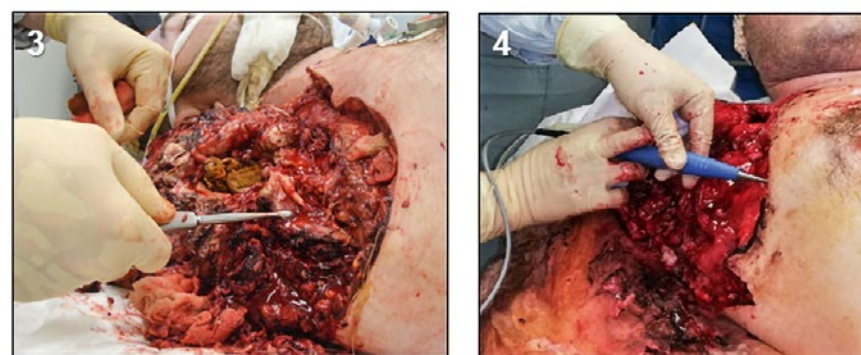
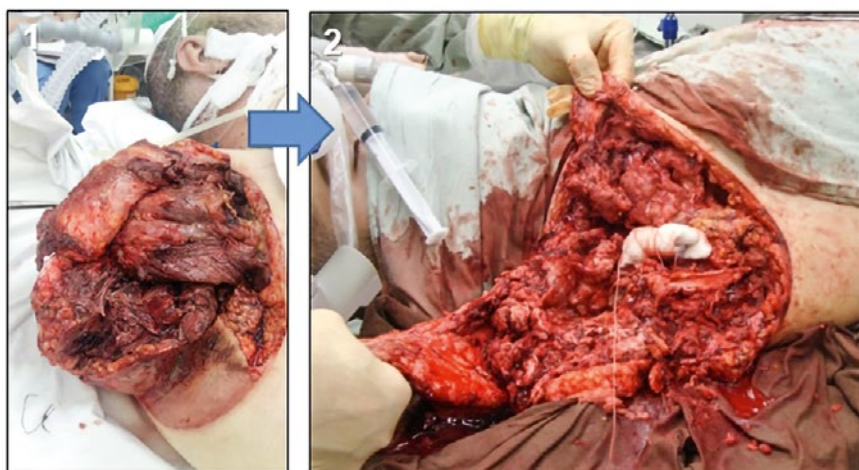


Рисунок 3. Хирургическая обработка ран культи правой верхней конечности (1, 2). Проведение этапных хирургических обработок, в том числе с применением ультразвуковой обработки ран культи правой верхней конечности (3, 4).

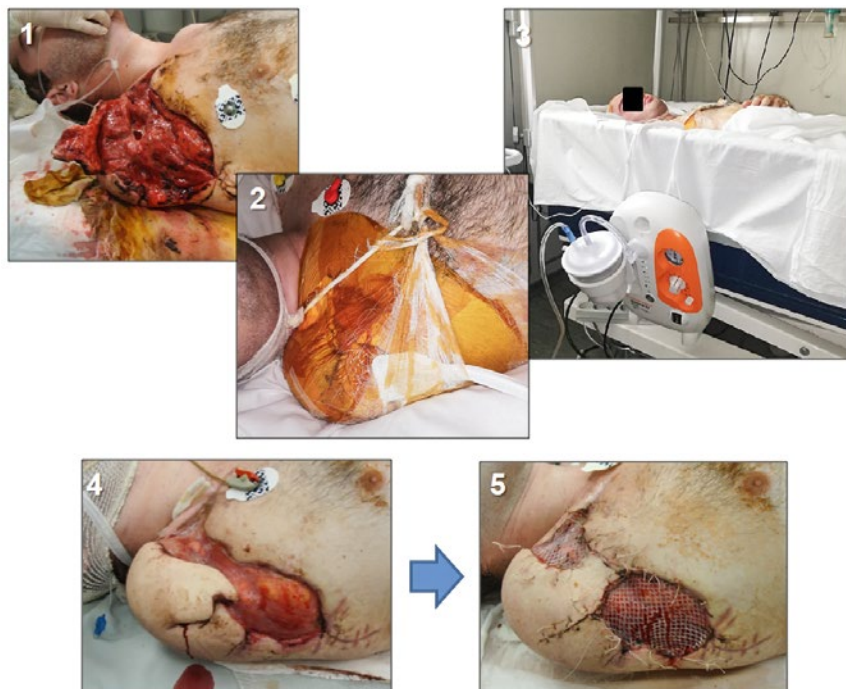


Рисунок 4. Проведение курсов вакуумной терапии ран культи правой верхней конечности (1, 2, 3) с последующей комбинированной (местными тканями и аутодермопластикой) пластикой раны (4, 5).

Несмотря на проведенные мероприятия, течение ожоговой болезни осложнилось сепсисом с развитием полиорганной (почечной, дыхательной) недостаточности. Однако благодаря комплексному лечению, включая ранее выполненные операции, сеанс ультрагемофильтрации, состояние больного было стабилизировано и через 13 дней после травмы он был экстубирован.

Местное консервативное лечение ран проводилось повязками с раствором повидон-йода, пациент находился на специальной противоожоговой (флюидизирующей) кровати (рис. 2).

В последующем проведено этапное хирургическое лечение, которое в том числе включало хирургические некрэктомии ожогового струпа, ультразвуковые обработки ран (рис. 3), курсы вакуумной терапии ран в области культи правой верхней (рис. 4) и левой нижней (рис. 5) конечностей.

По мере подготовки глубоких ожоговых ран в области туловища и конечностей проводились этапные операции по их пластическому закрытию (рис. 6).

При КТ головы в динамике очаговой патологии головного мозга не выявлено, дефект мягких тканей левой половины головы – без признаков деструкции костей черепа. Была выполнена костно-резекционная трепанация черепа в теменной области с одномоментной аутодермопластикой раны.

Послеоперационный период – без особенностей. Пересаженные аутодермотрансплантаты полностью прижили. Больной был активизирован, стал вставать с ходунками, пересаживаться на коляску. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан.

В амбулаторных условиях продолжена реабилитация, включающая протезирование культи правой верхней и левой нижней конечностей (рис. 7). Пациент самостоятельно ходит на протезе и полностью себя обслуживает.

Заключение

Таким образом, электротравмы являются одними из самых тяжелых травм. Пострадавшие с высоковольтными электроожогами относятся к группе тяжелообожженных. Лечение таких больных – это длительный многоэтапный процесс, требующий применения целого комплекса диагностических и лечебных мероприятий. Определяющим для спасения их жизни является своевременное и адекватное тяжести травмы лечение, включающее интенсивные противошоковые мероприятия в первые дни после травмы в сочетании

с активной хирургической тактикой. Оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи этим сложным больным следует проводить в условиях ожогового отделения (центра) многопрофильной медицинской организации.

Список литературы / References

1. Garcia-Sanchez V., Gomez Morell P. Electric burns: high- and low-tension injuries. *Burns*. 1999; (25): P. 357–360. DOI: 10.1016/S0305-4179(98)00189-2.
2. Mohammadi A. A., Amini M., Mehrabani D., Kiani Z., Seddigh A. A survey on 30 months electrical burns in Shiraz University of Medical Sciences Burn Hospital. *Burns*. 2008; (34): P. 111–113. DOI: 10.1016/j.burns.2006.12.007.
3. Teodoreanu R., Popescu S. A., Lascar I. Electrical injuries. Biological values measurements as a prediction factor of local evolution in electrocutions lesions. *J Med Life*. 2014; (7): P. 226–236.
4. Harrington D. Complicated burn resuscitation. *Crit Care Clin*. 2016; (32): P. 577–586.
5. Ghavami Y., Mobayen M. R., Vaghardoust R. Electrical burn injury: a five-year survey of 682 patients. *Trauma Mon*. 2014; (19): e18748. DOI: 10.5812/traumamon.18748.
6. Tarim A., Ezer A. Electrical burn is still a major risk factor for amputations. *Burns*. 2013; (39): P. 354–357. DOI: 10.1016/j.burns.2012.06.012.
7. Shih J. G., Shahrokhi S., Jeschke M. G. Review of adult electrical burn injury outcomes worldwide: an analysis of low-voltage vs high-voltage electrical injury. *J Burn Care Res*. 2017; (38): e293–298. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000373.
8. Li Q., Wang L. F., Chen Q., Wang S. J., Li F., Ba T. Amputations in the burn unit: a retrospective analysis of 82 patients across 12 years. *Burns*. 2017; (43): P. 1449–1454. DOI: 10.1016/j.burns.2017.04.005.
9. Ratnayake B., Emmanuel E. R., Walker C. C. Neurological sequelae following a high voltage electrical burn. *Burns*. 1996; (22): P. 574–577. DOI: 10.1016/0305-4179(96)00040-X.
10. Luz D. P., Millan L. S., Alessi M. S., Uguetto W. F., Paggiaro A., Gomez D. S. et al. Electrical burns: a retrospective analysis across a 5-year period. *Burns*. 2009; (35): P. 1015–1019. DOI: 10.1016/j.burns.2009.01.014. Epub 2009 Jun 7.
11. Helm P. A., Kevorkian C. G., Lushbaugh M., Pulliam G., Head M. D., Cromes G. F. Burn injury: rehabilitation management in 1982. *Arch Phys Med Rehabil*. 1982; (63): P. 6–16.
12. Приказ Минздрава России от 09.06.2020 № 559н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «хирургия (комбустиология)».
13. Farmer S., Davis J., Mendiola K., Serghiu M., Herndon D. N. Innovative positioning techniques for patients with high voltage electrical burns. *J Burn Care Rehabil*. 2000; (21): P. 238.
14. Cancio L. C., Jimenez-Reyna J. F., Barillo D. J., Walker S. C., McManus A. T., Vaughan G. M. One hundred ninety-five cases of high voltage electric injury. *J Burn Care Rehabil*. 2005; (26): P. 331–340. DOI: 10.1097/01.bcr.0000169893.25351.a9.
15. Клинические рекомендации «Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей». Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов» (URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/687_1)
16. Purdue G. F., Hunt J. L. Electrocardiographic monitoring after electrical injury: necessity or luxury. *The Journal of trauma*. 1986; (Vol. 26, No. 2): P. 166–167. DOI: 10.1097/00005373-198602000-00013.
17. Groscurin O., Marti C., Niquille M. Electrical injuries. *Revue Medicale Suisse*. 2011; (Vol. 7, No. 305): P. 1569–1573.

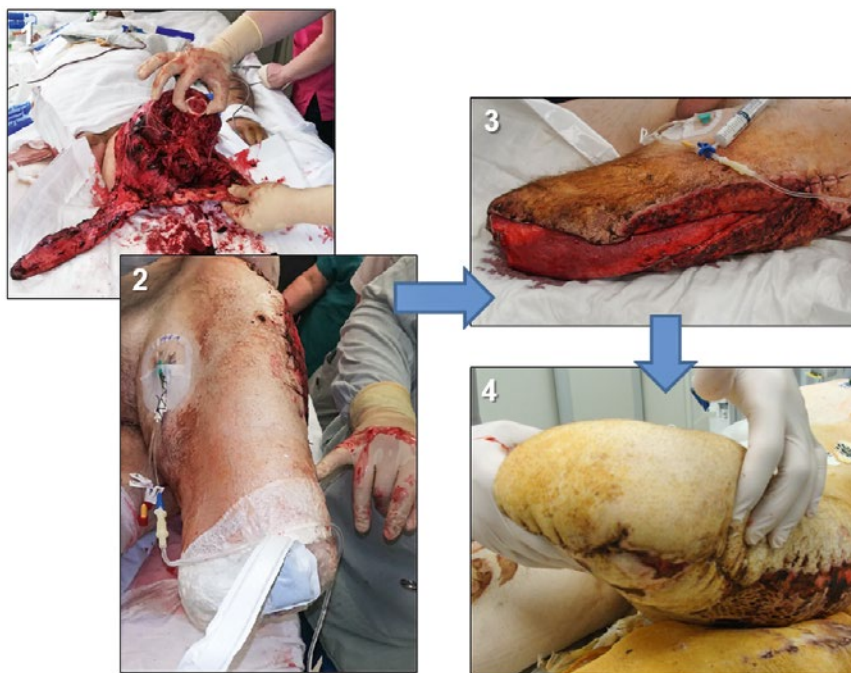


Рисунок 5. Проведение этапных хирургических обработок (1), курсов вакуумной терапии ран культи левого бедра (2) с последующей комбинированной пластикой (3, 4).



Рисунок 6. Проведение хирургической некрэктомии и аутодермопластики ожоговых ран туловища и конечностей.



Рисунок 7. Через год после травмы после протезирования культи правой верхней и левой нижней конечностей.

18. Geddes L.A., Bourland J.D., Ford G. The mechanism underlying sudden death from electric shock. *Medical instrumentation*. 1986; (Vol. 20, No. 6): P. 303–315.
19. Blackwell N., Haylar J. A three-year prospective audit of 212 presentations to the emergency department after electrical injury with a management protocol. *Postgraduate medical journal*. 2002; (Vol. 78, No. 919): P. 283–285. DOI: 10.1136/pmj.78.919.283.
20. Fatovich D.M., Lee K.Y. Household electric shocks: who should be monitored? *Medical journal of Australia*. 1991; (Vol. 155, No. 5): P. 301–303. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1991.tb142285.x.
21. Bailey B., Gaudreault P., Thivierge R.L. Cardiac monitoring of high-risk patients after an electrical injury: a prospective multicentre study. *Emergency Medicine Journal*. 2007; (Vol. 24, No. 5): P. 348–352. DOI: 10.1136/emj.2006.044677.
22. Cunningham P.A. The need for cardiac monitoring after electrical injury. *Medical Journal of Australia*. 1991; (T. 154, No. 11): P. 765–766. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1991.tb121321.x.
23. Harrington D.T. Complicated burn resuscitation. *Critical care clinics*. 2016; (Vol. 32, No. 4): P. 577–586. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.06.005.
24. Chavez L.O. et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical care*. 2016; (Vol. 20, No. 1): P. 1–11. DOI: 10.1186/s13054-016-1314-5.
25. Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. Нефрология. 2016; (Т. 20, № 1). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15>.
26. Holliman C.J., Saffle J.R., Kravitz M., Warden G.D. Early surgical decompression in the management of electrical injuries. *Am J Surg*. 1982; 144 (6): P. 733–739. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(82\)90560-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(82)90560-8)

Статья поступила / Received 07.06.22
Получена после рецензирования / Revised 17.06.22
Принята к публикации / Accepted 05.07.22

Сведения об авторах

Алексеев Андрей Анатольевич, д.м.н., проф., зам. директора, рук. ожогового центра¹, зав. кафедрой термических поражений, ран и раневой инфекции². E-mail: alexseev@ix.ru. ORCID: 0000-0001-6675-4794

Бобровников Александр Эдуардович, д.м.н., доцент, зав. ожоговым отделением¹, проф. кафедры термических поражений, ран и раневой инфекции². E-mail: doctorbobr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0926-6115

Чиликин Николай Михайлович, врач-хирург ожогового отделения¹. E-mail: zero-nbk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0096-5681

Богданов Виталий Владимирович, врач-хирург ожогового отделения¹. E-mail: vbogdanov@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8499-9373

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Бобровников Александр Эдуардович. E-mail: doctorbobr@mail.ru

About authors

Alekseev Andrey A., DM Sci (habil.), professor, deputy director, head of Burn Centre¹, head of Dept of Thermal Injuries, Wounds and Wound Infection². E-mail: alexseev@ix.ru. ORCID: 0000-0001-6675-4794

Bobrovnikov Alexander E., DM Sci (habil.), associate professor, head of Burn Dept¹, professor at Dept of Thermal Injuries, Wounds and Wound Infection². E-mail: doctorbobr@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0926-6115

Chilikin Nikolai M., surgeon at Burn Dept¹. E-mail: zero-nbk@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0096-5681

Bogdanov Vitaly V., surgeon at Burn Dept¹. E-mail: vbogdanov@inbox.ru. ORCID: 0000-0001-8499-9373

¹National Medical Research Centre for Surgery n.a. A. V. Vishnevsky, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Bobrovnikov Alexandr E. E-mail: doctorbobr@mail.ru

Для цитирования: Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Чиликин Н.М., Богданов В.В. Особенности оказания медицинской помощи больным с обширными высоковольтными электроожогами. *Медицинский алфавит*. 2022; (17): 62–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-62-68>

For citation: Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E., Chilikin N. M., Bogdanov V. V. Features of providing medical care to patients with extensive high-voltage electric burns. *Medical Alphabet*. 2022; (17): 62–68. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-17-62-68>



**Подписка на журнал
2022 год**



**Медицинский
алфавит**

«Медицинский алфавит». Серия «Кардиология. Неотложная медицина»

Печатная версия – 700 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 5000 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ», г. Москва

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит

Серия «Кардиология. Неотложная медицина» – 4 выпуска в год.

Цена (за год) 2800 руб. печатная версия или 2000 руб. электронная версия.

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

BPLab®

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И КАРДИОЛОГИИ



- **Мониторы АД** с одновременным мониторингом жесткости сосудистой стенки и давления в аорте, встроенный датчик положения тела.
- **Мониторы ЭКГ** для мониторинга электрокардиограммы по 2/3 или 12 отведениям.
- **Мониторы АД+ЭКГ** для мониторинга АД и ЭКГ в течении длительного промежутка времени.
- **Программное обеспечение VASOTENS** позволяет монитору BPLab работать в режиме анализа пульсовых волн и объемной сфигмографии.



BPLab® Angio

ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИЙ АППАРАТ ДЛЯ МНОГОКАНАЛЬНОЙ ОБЪЕМНОЙ СФИГМОГРАФИИ



Комплекс **BPLab Angio** одновременно измеряет артериальное давление на верхних и нижних конечностях, регистрируя пульсовые волны в артериях.

Анализ сфигмограмм производится по отечественной технологии Vasotens в информационно-аналитическом телемедицинском обеспечении **Vasotens Office+**.

Оценивается скорость пульсовой волны, ЛПИ и ЦАД.

Возможна интеграция в Медицинскую информационную систему (МИС).

ООО «Петр Телегин»
+7 831 212 41 41, 8 800 775 14 14 (звонок бесплатный по России)
info@bplab.com, www.bplab.ru



Современная КАРДИОЛОГИЯ

Северная
ЗВЕЗДА 
Нам доверяют!

НОВЫЙ КЛАСС
гиполипидеми-
ческих средств

○ 10 мг №30



✓ в монотерапии

✓ в комбинации
со статинами



○ 5 мг №30, 90

○ 10 мг №30, 60, 90

○ 20 мг №30, 60, 90

○ 40 мг №30

○ 0,2 мг №14, 28, 30, 60, 90

○ 0,3 мг №28

○ 0,4 мг №14, 28, 30, 60, 90



○ 1,25 мг + 4 мг №30

○ 2,5 мг + 8 мг №30



○ 80 мг №30

○ 160 мг №30

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.