

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

51 (5) • 2023

Структурно-функциональное
состояние артерий у пациентов
с гемобластомами до и после высокодозной
химиотерапии и аутологичной
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток

Характеристика фоновых
психовегетативных показателей
у пациентов после эндоваскулярной
реваскуляризации миокарда на этапах
реабилитации

Клинические особенности вариантов
течения острого коронарного синдрома
у пациентов с COVID-19

Взаимосвязь уровня асимметричного
диметиларгинина с неконтролируемой
артериальной гипертензией и стадией
гипертонической болезни

Алгоритмы лучевой диагностики
при острой травме голеностопного сустава

АЛЪМАНАХ

КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал

Издается с 1998 г.

Периодичность – 8 выпусков в год

Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 51 • № 5 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Вольффенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Потемкина Н.А., Глезер М.Г., Зейналова П.А.,
Чомахидзе П.Ш., Новикова А.И., Петрова Г.Д.,
Полтавская М.Г.

**Структурно-функциональное состояние
артерий у пациентов с гемобластомами
до и после высокодозной химиотерапии
и аутологичной трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток** 259

Стафеев А.Н., Логвиненко Н.И., Астраков С.В.

**Взаимосвязь уровня асимметричного
диметиларгинина с неконтролируемой
артериальной гипертензией и стадией
гипертонической болезни** 270

Мирзоев Р.А., Мальчикова С.В., Шерман М.А.

**Характеристика фоновых психовегетативных
показателей у пациентов после эндоваскулярной
реваскуляризации миокарда на этапах
реабилитации** 279

Изможерова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И.,
Кадников Л.И., Испавский В.Е., Шамбатов М.А.

**Клинические особенности вариантов
течения острого коронарного синдрома
у пациентов с COVID-19** 290

Обзор

Труфанов Г.Е., Александрович В.Ю., Менькова И.С.

**Алгоритмы лучевой диагностики при остром
травме голеностопного сустава** 301

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2023 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, K1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 51 • Number 5 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Bruce H.R. Wolffenbittel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*N.A. Potemkina, M.G. Glezer, P.A. Zeynalova,
P.Sh. Chomakhidze, A.I. Novikova, G.D. Petrova,
M.G. Poltavskaya*

**Arterial structure and function in patients
with hemoblastoses before and after high-dose
chemotherapy and autologous hematopoietic
stem cell transplantation 259**

A.N. Stafeyev, N.I. Logvinenko, S.V. Astrakov

**The relationship of asymmetric dimethylarginine
levels with uncontrolled arterial hypertension
and hypertension disease stage 270**

R.A. Mirzoev, S.V. Malchikova, M.A. Sherman

**Characteristics of the basal psychoautonomous
indicators in patients after coronary artery stent
placement at various stages of rehabilitation 279**

*N.V. Izmozherova, A.A. Popov, A.I. Tsvetkov,
L.I. Kadnikov, V.E. Ispavskii, M.A. Shambatov*

**Clinical particulars of acute coronary syndrome
course in patients with COVID-19 290**

Review Article

G.E. Trufanov, V.Yu. Aleksandrovich, I.S. Menkova

**Diagnostic algorithms for acute ankle
injury imaging 301**

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2023 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

"Almanac of Clinical Medicine" is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластозами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Потемкина Н.А.¹ • Глезер М.Г.^{1,2} • Зейналова П.А.¹ • Чомахидзе П.Ш.¹ • Новикова А.И.¹ • Петрова Г.Д.³ • Полтавская М.Г.¹

Актуальность. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ), предшествующая аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), потенциально кардиоваскулотоксична, что может быть связано с развитием эндотелиальной дисфункции. Исследований, посвященных оценке жесткости и эндотелиальной функции после ВДХТ и аутоТГСК, ранее не проводилось.

Цель – оценить эндотелиальную функцию и показатели жесткости артерий с применением фотоплетизмографии у кандидатов на ВДХТ с аутоТГСК, выявить факторы, влияющие на нее, и проанализировать динамику данных показателей после ВДХТ с аутоТГСК.

Материал и методы. В ходе когортного проспективного наблюдательного исследования у 71 пациента с подтвержденным гемобластомом (средний возраст $43,8 \pm 12,6$ года) проведена оценка эндотелиальной функции и жесткости методом фотоплетизмографии («АнгиоСкан-01», Россия) до и после ВДХТ с аутоТГСК. Тридцать два (45%) пациента были с множественной миеломой (ММ), 39 (55%) – с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ). Определяли индекс жесткости (SI), индекс отражения (RI), индекс аугментации, нормализованный к частоте пульса 75 уд/мин (Alp75), и по данным окклюзионной пробы – индекс окклюзии (OI) и сдвиг фаз (PS).

Результаты. В среднем по всей группе исследуемых до проведения ВДХТ с аутоТГСК выявлено

повышенное значение RI 34,9% [24,5; 50,6], сниженное значение OI 1,5 [1,25; 1,80] и сниженное значение модуля PS 6,7 мс [3,9; 8,9]. После ВДХТ с аутоТГСК модуль PS увеличился до 8,4 мс [5,0; 12,4] ($p = 0,001$); значение OI возросло до 1,7 [1,3; 2,2] ($p = 0,007$), что говорит об улучшении эндотелиальной функции.

Другие показатели артериальной функции изменились статистически незначимо. Отдельно проанализирована подгруппа пациентов с ММ, которых отличал более высокий уровень сердечно-сосудистого риска по сравнению с больными ЛПЗ: они были старше (53 vs 36,1 года; $p < 0,001$), чаще имели артериальную гипертензию ($p < 0,001$) и сахарный диабет ($p = 0,048$). У пациентов с ММ по сравнению с пациентами с ЛПЗ выявлены более высокие исходные показатели SI – 7,5 м/с [7,3; 7,9], RI – 42,9% [32,1; 53,6], Alp75 – 6,3% [-1,65; 13,8], свидетельствующие о повышенной сосудистой жесткости, а также более низкие значения модуля PS – 5,0 мс [2,1; 8,5]. Пациенты с ЛПЗ чаще имели в анамнезе лечение антрациклинами ($p < 0,001$) и лучевую терапию ($p = 0,002$). После проведенной ВДХТ с аутоТГСК у них выявлен статистически значимый прирост OI – с 1,4 [1,3; 1,8] до 1,7 [1,4; 2,1] ($p = 0,003$).

Заключение. Впервые показана высокая частота нарушений эндотелиальной функции и жесткости сосудов у пациентов с гемобластомами, являющихся кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК. После ВДХТ

с аутоТГСК изменение эндотелиальной функции и жесткости носит разнонаправленный характер. Несмотря на статистически значимое улучшение, показатели эндотелиальной функции не достигли нормальных значений. Нам не удалось установить предикторы нарушений. Таким образом, выявленные исходные нарушения жесткости и эндотелиальной функции не могут служить противопоказанием к проведению ВДХТ с аутоТГСК.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, эндотелиальная дисфункция, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, лимфопролиферативные заболевания

Для цитирования: Потемкина НА, Глезер МГ, Зейналова ПА, Чомахидзе ПШ, Новикова АИ, Петрова ГД, Полтавская МГ. Структурно-функциональное состояние артерий у пациентов с гемобластомами до и после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

Поступила 29.10.2023; доработана 01.11.2023; принята к публикации 03.11.2023; опубликована онлайн 16.11.2023

Онкологические заболевания занимают второе место в структуре общей смертности взрослого населения. В 2021 г. доля онкогематологических заболеваний среди всех злокачественных новообразований составила 4,6% (26 699 новых случаев) [1].

В течение последних лет достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении онкогематологических заболеваний (гемобластозов). Один из наиболее эффективных и в то же время опасных с точки зрения развития осложнений методов лечения гемобластозов – трансплантация



гемопоетических стволовых клеток (ТГСК). По данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (англ. European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), количество выполненных ТГСК с каждым годом растет. Так, в 2014 г. в Европе выполнено 40 829 ТГСК, из которых аллогенных (аллоТГСК) было 15 765 (43%) и аутологичных (аутоТГСК) – 20 704 (57%), а к 2019 г. проведено уже 48 512 ТГСК, в том числе 19 798 (41%) аллоТГСК и 28 714 (59%) – аутоТГСК [2, 3].

Тип ТГСК зависит от источника гемопоетических стволовых клеток, и при его выборе в первую очередь исходят из нозологии и стадии заболевания [4, 5]. Под аллоТГСК подразумевают пересадку пациенту донорского костного мозга, под аутоТГСК принято понимать высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с поддержкой собственных гемопоетических стволовых клеток [6].

Несмотря на то что с каждым годом показатели выживаемости после ТГСК улучшаются, уровень смертности таких пациентов остается значительно выше, чем в общей популяции, включая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Помимо рецидива основного заболевания, среди причин, приводящих к гибели больных после ВДХТ с аутоТГСК в отдаленном периоде, отмечают поражение сердца и сосудов. В 2022 г. Европейским обществом кардиологов (англ. European Society of Cardiology, ESC) разработаны весьма подробные рекомендации по кардиоонкологии, которые содержат информацию по проявлению кардиотоксичности, диагностике, профилактике и мониторингу пациентов. Имеются в них и данные по ТГСК, но даже здесь основное внимание уделено аллоТГСК [8, 9]. Количество работ по кардиологическим осложнениям ВДХТ с аутоТГСК единичны [10].

Одно из ключевых звеньев патогенеза как ССЗ, так и кардиоваскулотоксичности противоопухолевого лечения – нарушение эндотелиальной функции. Достаточно подробно описаны лабораторные методы оценки поражения эндотелия (ICAM, VCAM, фактор фон Виллебранда), а также маркеров воспаления и окислительного стресса и их патогенетическая роль в развитии осложнений при ТГСК [11–14]. Имеются данные и об использовании ультразвуковых и фотоплетизмографических методов исследования, которые применяют широко при обследовании здоровых людей, пациентов с различными ССЗ, а также при злокачественных новообразованиях, однако последний случай касался пациентов с солидными опухолями [15–21].

Исследований, посвященных оценке жесткости и эндотелиальной функции, ее динамике после

Потемкина Надежда Александровна – врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313> ✉ 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Глезер Мария Генриховна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; заведующая кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Зейналова Первин Айдыновна – д-р мед. наук, врач-гематолог, профессор кафедры онкологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Чомахидзе Петр Шалвович – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог отделения функциональной диагностики Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Новикова Алена Игоревна – врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

ВДХТ с аутоТГСК и факторам, способным повлиять на нее, у пациентов с гемобластомами с использованием функциональных методов исследования в доступной нам литературе не найдено. Цель нашего исследования – оценить эндотелиальную функцию и показатели жесткости артерий с помощью плетизмографии до и после ВДХТ с аутоТГСК у пациентов с гемобластомами.

Материал и методы

Проведено когортное проспективное наблюдательное исследование у пациентов с гемобластомами. Все пациенты, направленные на исследование, предварительно были отобраны гематологом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и не имели противопоказаний к ТГСК. ВДХТ с аутоТГСК проводилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Исследование выполнено в Университетской клинической больнице № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с подтвержденным гемобластомом, которые были кандидатами на ВДХТ с аутоТГСК, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: пациенты с острым лейкозом, кандидаты на аллогенную ТГСК, противопоказания к аутоТГСК. Критерии исключения: пациенты, которым была проведена аллоТГСК.

Исследование одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 10–19 от 17.07.2019) и зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov под номером 2409. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. От каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Исследования проводили до (Ме 12 недель [4; 31]) и после ВДХТ с последующей аутоТГСК (Ме 35,4 недели [18,8; 53,4]).

Всем исследуемым помимо стандартного клинического обследования, включающего сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиограммы, общеклинический и биохимический анализ крови, определяли уровень тропонина Т и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP).

Оценку состояния артерий выполняли фотоплетизмографическим методом на аппарате «АнгиоСкан-01» («Фитон», Россия). Исследование состояния эндотелия и жесткости сосудов проводили в утренние часы натощак. Перед исследованием



пациенты находились в состоянии эмоционального и физического покоя, непосредственно перед началом исследования не курили. Тест проводился в тихом помещении. Во время исследования пациенты находились в положении сидя за столом, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Предварительно в анализирующую программу «АнгиоСкан-01» были внесены данные о принадлежности к полу, возраст, вес, рост, а также показатели систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Перед началом записи данных теста выполняли калибровку частоты сигнала оптических датчиков. На первом этапе проводили оценку жесткости методом контурного анализа, где измеряли индекс жесткости (англ. stiffness index, SI), индекс отражения (англ. reflection index, RI), индекс аугментации, нормализованной к частоте пульса 75 уд/мин (AIP75). На втором этапе в ходе проведения окклюзионной пробы оценивали эндотелиальную функцию с использованием индекса окклюзии (англ. occlusion index, OI) и сдвига фаз (англ. phase shift, PS). Для этого на плечо правой руки устанавливали манжету тонометра и в ней нагнеталось давление, превышающее величину САД на 50 мм рт. ст. Давление поддерживалось на необходимом уровне в течение 5 минут. Далее воздух в манжете быстро снижали, и в течение трех минут регистрировали сигналы пульсовых волн.

RI (индекс отражения) характеризует тонус мелких мышечных артерий, что имеет значение при спазме мелких периферических артерий. Его нормальная величина не должна превышать 30%.

SI (индекс жесткости) отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн по крупным резистивным сосудам. Физиологический смысл индекса жесткости заключается в оценке скорости прохождения пульсовой волны от сердца до участка отражения. С увеличением жесткости крупных сосудов возрастает скорость распространения пульсовых волн, что отражается на увеличении индекса жесткости. Нормальное значение колеблется от 5 до 8 м/с.

AIP75 (индекс аугментации, нормализованной к частоте пульса 75 уд/мин) характеризует вклад давления отраженной волны в пульсовое артериальное давление и позволяет определить тип пульсовой волны. Так как индекс аугментации зависит от пульса, для сравнения результатов удобнее использовать показатель, приведенный к частоте 75 уд/мин. Чем выше жесткость артериальной стенки, тем больше значение AIP. Некоторое повышение сосудистой жесткости в норме может наблюдаться у пожилых людей, что отражает

Петрова Галина Дмитриевна – канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделением гематологии и трансплантации костного мозга²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Полтавская Мария Георгиевна – д-р мед. наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

естественные процессы старения. В связи с этим имеются возрастные нормы индекса аугментации.

OI (индекс окклюзии) характеризует прирост кровенаполнения капилляров руки в ответ на окклюзию, что позволяет оценить функциональные характеристики эндотелия на уровне микроциркуляции (в норме > 2,0).

PS (сдвиг фаз) отражает задержку прохождения сигнала пульсовых волн на участке дистальнее места окклюзии, что определяется влиянием монооксида азота на крупные сосуды (норма > 10 мс) [22].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения определяли по методу Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и стандартных отклонений ($M \pm SD$), процентов от общего количества, медианы и верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Корреляционный анализ выполняли для выявления взаимосвязи признаков с использованием коэффициента Спирмена. Для определения статистической значимости различий между номинальными переменными применяли χ^2 и точный тест Фишера, между количественными переменными – U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерий Уилкоксона для связанных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был отобран 71 человек согласно критериям включения и исключения. Клинико-демографическая характеристика пациентов с гемобластомами дана в табл. 1. Возраст пациентов в среднем по исследованной группе составил $43,8 \pm 12,6$ года. Преобладали мужчины (56,3%). Из традиционных факторов риска ССЗ, которые могли оказать влияние на функцию эндотелия, повышенное артериальное давление (АД) отмечено у $\frac{1}{3}$ пациентов ($n = 23$), курение – у каждого пятого ($n = 15$), ожирение – у $\frac{1}{4}$ пациентов ($n = 16$). Препараты, которые также могли влиять на функцию эндотелия, получали 28 (40,8%) пациентов. Лишь 1 пациент до ВДХТ с аутоТГСК имел повышенный уровень тропонина Т, однако у каждого четвертого пациента наблюдались более высокие значения NT-proBNP, чем в норме ($n = 17$). Среди исследуемых не было пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У 2 пациентов в анамнезе было вмешательство в коронарных артериях: одно чрескожное коронарное вмешательство и одно аортокоронарное шунтирование. Лучевая терапия на область грудной клетки в анамнезе

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	Значение p
Возраст, годы	43,8 ± 12,6	53 ± 10	36,1 ± 10,4	< 0,001
Пол, м/ж, n (%)	40/31 (56,3/43,7)	17/15 (53,1/46,9)	23/16 (58,9/41,1)	0,623
АГ, n (%)	23 (32,3)	19 (59,3)	4 (10,3)	< 0,001
СД 2-го типа, n (%)	3 (4,22)	3 (9,3)	0	0,048
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²), n (%)	16 (22,5)	8 (25)	8 (20,5)	0,655
Курение, n (%)	15 (21,1)	9 (28,1)	6 (15,4)	0,194
Вмешательство в коронарных артериях, n (%)	2 (2,8)	2 (6,25)	0	0,116
Прием иАПФ + бета-адреноблокаторы, n (%)	29 (40,8)	19 (59,3)	10 (25,7)	0,004
Прием статинов	4 (5,6)	4 (12,5)	0	0,024
ИМТ, кг/м ²	26,9 ± 4,2	26,0 ± 3,8	25,7 ± 3,8	0,019
ЧСС, уд/мин	76,7 ± 12,1	75 ± 11,1	78,1 ± 13,3	0,477
САД, мм рт. ст.	119,8 ± 15,8	125,9 ± 15,6	114,7 ± 14,4	0,002
ДАД, мм рт. ст.	76,7 ± 8,7	79,69 ± 8,6	74,4 ± 8,2	0,004
Тропонин Т, пг/мл	4,4 [0,1; 8,0]	5,0 [0,1; 8,3]	3,0 [0,1; 7,6]	0,702
Исходно повышенный тропонин Т (> 14 нг/мл), n (%)	1 (1,4)	0	1 (2,6)	0,888
NT-proBNP, пг/мл	72,0 [28,0; 125,0]	60,8 [29,1; 137,0]	78,8 [27,5; 122,0]	0,786
Исходно повышенный NT-proBNP (> 125 пг/мл), n (%)	17 (23,9)	8 (25)	9 (25)	0,851
Длительность заболевания, годы	2,3 ± 2,5	1,7 ± 1,6	2,9 ± 3	0,024
Количество циклов ПХТ, абс.	8,5 ± 0,8	4,8 ± 0,5	11,5 ± 11,5	< 0,001
ПХТ с антрациклинами, n (%)	36 (50,7)	2 (6,25)	34 (87,2)	< 0,001
Средняя полученная доза антрациклинов (доксорубицина), мг	224 ± 110	126 ± 18	230 ± 110	< 0,001
ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом, n (%)	27 (38,0)	1 (3,125)	26 (66,6)	< 0,001
Средняя доза циклофосфамида, мг	5927,4 ± 4468,3	6681,8 ± 3671,3	5327,8 ± 4977,9	0,144
Лучевая терапия на область грудной клетки, n (%)	17 (23,9)	2 (6,25)	15 (38,5)	0,002

NT-proBNP – натрийуретического гормона N-концевой пропептид, АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ММ – множественная миелома, ПХТ – полихимиотерапия, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ЧСС – частота сердечных сокращений

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов (n) и доли от числа в группе (%), либо средней величины и стандартного отклонения (M ± SD), либо медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

отмечена у каждого четвертого пациента (n = 17). У всех исследуемых в анамнезе была полихимиотерапия (ПХТ), при этом половина пациентов получали ПХТ с антрациклинами (n = 36) и более 1/3 – ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом (n = 27). Наиболее частым вариантом кондиционирования было назначение мелфалана – 29 (40,8%) пациентам, вариант СЕАМ (ломустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) получали 19 (26,8%) пациентов, вариант мелфалан + митоксантрон – 9 (12,7%) и вариант ВеЕАМ (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) – 7 (9,9%) пациентов.

Пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от гематологического диагноза: одну подгруппу составили 32 больных

с множественной миеломой (ММ), другую – 39 больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ): лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами. Как видно из данных табл. 1, эти подгруппы не различались по соотношению мужчин и женщин, однако пациенты с ММ имели меньшую продолжительность основного гематологического заболевания, были старше по возрасту, чаще имели артериальную гипертензию (АГ) в анамнезе, более высокие показатели АД, чаще получали исходно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы, чем пациенты с ЛПЗ. Только в группе ММ были пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, а также лица, перенесшие вмешательства на коронарных



артериях и получавшие статины. Пациенты с ММ реже получали ПХТ с антрациклинами и циклофосфамидом.

Исходные данные показателей эндотелиальной функции и жесткости артерий приведены в табл. 2.

Анализ исходного структурно-функционального состояния артерий показал, что в среднем по группе обследованных и в обеих подгруппах SI и AIP75 были в пределах нормальных значений, медиана RI исходно была выше нормальных значений в общей группе и в обеих подгруппах, наибольший показатель был в группе пациентов с ММ. Показатели PS и OI были низкими в среднем по группе обследованных и в обеих анализируемых подгруппах, при этом OI был снижен в наибольшей степени у пациентов с ЛПЗ.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые корреляции между возрастом и такими показателями, как SI ($r = 0,388$; $p = 0,001$), RI ($r = 0,452$; $p < 0,0001$) и AIP75 ($r = 0,612$; $p < 0,0001$). Установлена также ассоциация между SI и уровнем САД ($r = 0,397$; $p = 0,001$) и ДАД ($r = 0,431$; $p < 0,0001$), а также между AIP75 и наличием АГ ($p = 0,008$), приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов ($p = 0,004$), величиной САД ($r = 0,358$; $p = 0,002$).

Показатель модуля PS был ассоциирован с «классическими» факторами ССЗ: возрастом ($r = 0,371$; $p = 0,002$), величиной САД ($r = 0,500$; $p < 0,001$) и ДАД ($r = 0,425$; $p < 0,001$), курением ($r = -0,252$; $p = 0,043$), наличием АГ ($r = -0,254$; $p = 0,007$), а также с лучевой терапией в анамнезе ($r = 0,271$; $p = 0,018$) и длительностью гемобластоза ($r = -0,268$; $p = 0,026$). Индекс окклюзии не имел корреляционных связей ни с одним из анализируемых параметров.

Обнаружена слабая, но статистически значимая корреляция RI с дозой циклофосфида ($r = 0,258$;

$p = 0,03$) и AIP75 с дозой доксорубина ($r = -0,437$; $p < 0,001$).

Не влияли на жесткость сосудов и эндотелиальную функцию наличие сопутствующих патологий, режим кондиционирования, как и продолжительность времени, прошедшего после аутоТГСК до проведения исследования.

Анализ частоты выявления нарушений показателей артериальной функции в среднем по группе обследованных и в анализируемых подгруппах позволил установить, что сниженный показатель PS и сниженный OI выявляются более чем у $\frac{3}{4}$ пациентов ($n = 57$), повышенный RI – у $\frac{2}{3}$ пациентов ($n = 46$), SI был изменен у небольшого числа пациентов – в среднем у каждого шестого ($n = 12$) (рис. 1). Доля пациентов с исходно повышенным RI была наибольшей в группе с ММ, в остальном группы с ММ и ЛПЗ не различались по частоте выявления нарушений показателей артериальной функции.

Анализ индивидуальных данных показал, что после проведения ВДХТ с аутоТГСК изменения показателей артериальной функции были разнонаправлены (рис. 2). После ВДХТ и аутоТГСК у некоторых пациентов происходило ухудшение показателей артериальной функции. Так, увеличение (ухудшение) SI отмечено у 7 (9,8%) пациентов, AIP75 – у 12 (16,9%), RI – у 7 (9,8%), снижение (ухудшение) OI – у 4 (5,6%) пациентов и PS – у 6 (7%). В то же время у небольшого числа пациентов улучшались показатели SI ($n = 2$; 2,8%), RI ($n = 6$; 8,4%), AIP75 ($n = 9$; 12,7%), у несколько большего количества больных улучшались показатели OI ($n = 16$; 22,5%) и PS ($n = 16$; 22,5%).

Таким образом, после проведения ВДХТ и аутоТГСК количество пациентов, имеющих нарушение RI, практически не изменилось, несколько увеличилось число лиц, имеющих нарушенные показатели

Таблица 2. Показатели артериальной функции у пациентов с гемобластозами до проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)	Значение p
SI, м/с	7,4 [7,1; 7,7]	7,5 [7,3; 7,9]	7,2 [7,1; 7,5]	0,002
RI, %	34,9 [24,5; 50,6]	42,9 [32,1; 53,6]	30,6 [22,4; 38,9]	0,003
AIP75, %	-1,5 [-11,6; 8,9]	6,3 [-1,65; 13,8]	-8,1 [-21,2; 1,2]	< 0,001
PS, мс	6,7 [3,9; 8,9]	5,0 [2,1; 8,5]	7,3 [5,8; 10,3]	0,009
OI	1,5 [1,25; 1,80]	1,6 [1,20; 1,90]	1,4 [1,275; 1,8]	0,434

AIP75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ММ – множественная миелома

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями в группах ММ и ЛПЗ

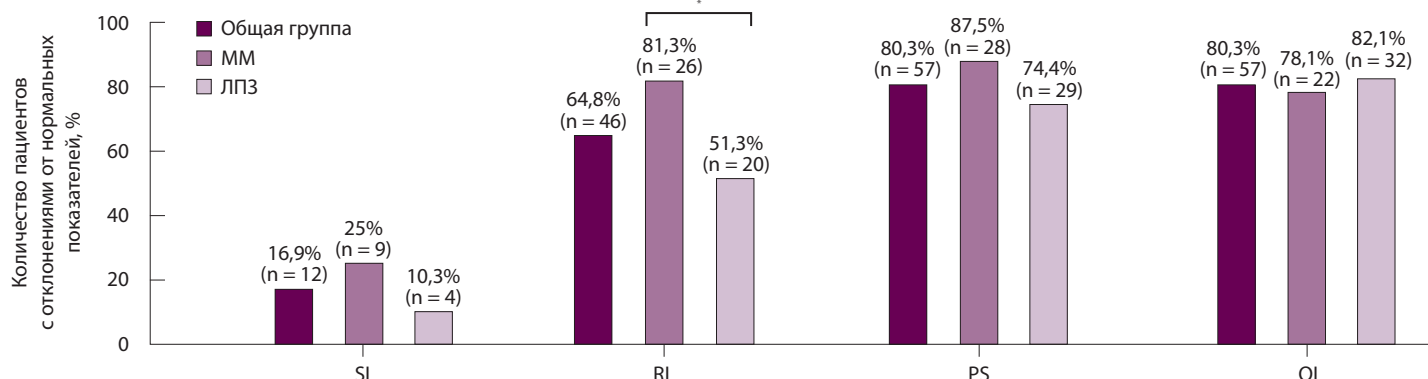


Рис. 1. Частота выявления нарушений артериальной функции у пациентов с гемобластозами до проведения высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости; * наличие статистически значимых ($p < 0,05$) различий между группами пациентов с множественной миеломой (ММ) и лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ)

в величине SI (с 12 до 17 человек, в основном за счет пациентов в группе ММ – 4 из 5 человек), однако значительно уменьшилось число пациентов, имеющих нарушенные показатели OI (с 57 до 45 человек, $p = 0,007$) и PS (с 58 до 47 человек, $p = 0,002$).

Не выявлено различий в группах пациентов с улучшением или ухудшением показателей артериальной функции по наличию «классических» факторов риска – курение, ожирение, АГ, СД и терапии антрациклинами в анамнезе.

В среднем по группе обследуемых после проведения ВДХТ с аутоТГСК не изменялись показатели SI, RI, AIp75, но выявлено улучшение показателей эндотелиальной функции, что выразилось в статистически значимом увеличении OI, в основном за счет улучшения в группе пациентов с ЛПЗ,

и величины модуля PS, главным образом за счет группы пациентов с ММ (табл. 3). Важно отметить, что несмотря на статистически значимый прирост данные показатели не достигали нормальных значений.

При проведении корреляционного анализа нами выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между величиной исходного показателя артериальной функции и выраженностью его изменения после ВДХТ и аутоТГСК. Так, корреляционный коэффициент для исходной величины SI и выраженности изменения составил $r = -0,276$ ($p = 0,020$), для RI – $r = -0,255$ ($p = 0,032$), для AIp75 – $r = -0,460$ ($p < 0,001$), для PS – $r = -0,429$ ($p < 0,001$) и для OI – $r = -0,360$ ($p = 0,002$) соответственно.

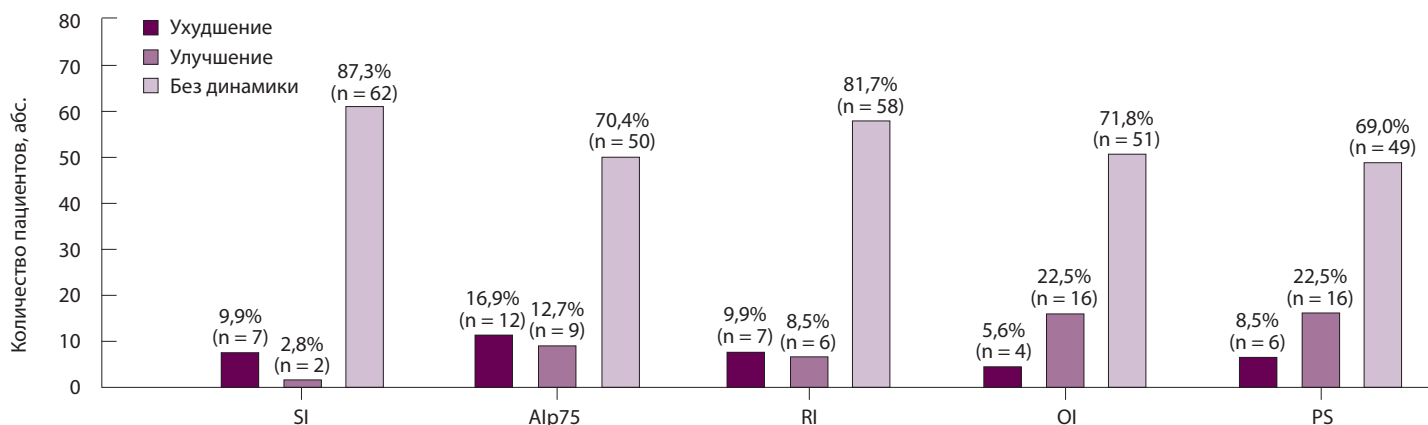


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от направленности изменений показателей артериальной функции после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; AIp75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости



Обсуждение

В нашем исследовании впервые проведена оценка эндотелиальной функции и жесткости сосудов у пациентов с гемобластозами до и после ВДХТ с аутоТГСК, а также подробно проанализированы факторы, потенциально влияющие на функцию сосудов. Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла мы использовали фотоплетизмографический метод. Установлено, что при гемобластозах исходно еще до проведения ВДХТ с аутоТГСК достаточно часто выявляются нарушения артериальной функции, что проявляется нарушенной реакцией на пробу с реактивной гиперемией. На это указывают низкие значения PS и OI, отражающие нарушения эндотелиальной функции, и более высокие значения RI, отражающие повышенный тонус мелких мышечных артерий, а у части пациентов и более высокие значения SI и AIp75, что говорит о повышенной жесткости крупных артерий.

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о схожих факторах

риска – курение, ожирение, СД 2-го типа, низкая физическая активность – и о близких патогенетических механизмах возникновения злокачественных новообразований и ССЗ [23–25].

Нами были обследованы пациенты достаточно молодого возраста, у которых маловероятно было ожидать наличия значимых ССЗ, однако у них уже имели место такие факторы, как ожирение, АГ, курение, СД у пациентов с ММ, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на структуру и функцию сосудов.

Нами также установлено, что параметры жесткости артерий статистически значимо коррелировали с возрастом пациентов, величиной САД и ДАД, наличием АГ, а нарушения эндотелиальной функции, в частности величина PS, были ассоциированы с «классическими» факторами риска ССЗ: возрастом, курением, наличием АГ и уровнем АД. Пациенты с АГ имели худшие показатели индексов резистивности, аугментации и сдвига фаз по сравнению с пациентами с нормотонзией.

Таблица 3. Динамика показателей артериальной функции до и после высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Общая группа (n = 71)	ММ (n = 32)	ЛПЗ (n = 39)
SI, м/с			
до аутоТГСК	7,4 [7,1; 7,7]	7,5 [7,3; 7,9]	7,2 [7,1; 7,5]
после аутоТГСК	7,5 [7,1; 7,9]	7,8 [7,3; 8,275]	7,3 [7; 7,7]
значение p	0,193	0,152	0,646
RI, %			
до аутоТГСК	34,9 [24,5; 50,6]	42,9 [32,1; 53,6]	30,6 [22,4; 38,9]
после аутоТГСК	34,2 [21,9; 50,3]	42,3 [32,4; 54,8]	26,4 [17,8; 40,3]
значение p	0,900	0,708	0,567
AIp75, %			
до аутоТГСК	-1,5 [-11,6; 8,9]	6,3 [-1,65; 13,8]	-8,1 [-21,2; 1,2]
после аутоТГСК	-1,7 [-14,3; 7,6]	2,75 [-5,1; 13,3]	-9,5 [-17,2; 1,2]
значение p	0,469	0,394	0,856
PS, мс			
до аутоТГСК	6,7 [3,9; 8,9]	5,0 [2,1; 8,5]	7,3 [5,8; 10,3]
после аутоТГСК	8,4 [5; 12,4]	7,2 [4,8; 11,4]	8,6 [6,2; 14,5]
значение p	0,001	0,002	0,152
OI			
до аутоТГСК	1,5 [1,25; 1,80]	1,6 [1,20; 1,90]	1,4 [1,275; 1,8]
после аутоТГСК	1,7 [1,30; 2,20]	1,6 [1,30; 2,30]	1,7 [1,375; 2,1]
значение p	0,007	0,183	0,003

AIp75 – индекс аугментации, нормализованный к частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту; OI – индекс окклюзии, PS – сдвиг фаз, RI – индекс отражения, SI – индекс жесткости, аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания, ММ – множественная миелома

Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3])

p – статистическая значимость различий между показателями до и после высокодозной химиотерапии с аутоТГСК



Курение не влияло на исследуемые показатели, кроме сдвига фаз.

Несомненно, что неблагоприятное влияние на функцию артерий может оказывать ПХТ [26, 27]. Особенно подробно в данном контексте описана группа антрациклинов как наиболее кардиотоксичных препаратов. В нашем исследовании терапия антрациклинами в анамнезе оказалась ассоциирована с меньшей артериальной жесткостью (AIP75) и меньшей резистивностью мелких сосудов. Возможно, в последнем случае это «благоприятное» влияние связано с тем, что антрациклины получали в основном более молодые и менее коморбидные пациенты с ЛПЗ.

Повреждающее действие лучевой терапии на эндотелий хорошо известно [28, 29]. Результаты нашего исследования показали, что величина PS ассоциирована с лучевой терапией в анамнезе ($r = 0,271$; $p = 0,024$) и длительностью гемобластоза ($r = -0,268$; $p = 0,026$). Нами установлено, что проведение ВДХТ с аутоТГСК влечет за собой ухудшение ряда параметров жесткости (SI, RI, AIP75) у 10–17% пациентов и эндотелиальной функции (снижение показателей PS и OI) у 5–7% пациентов. В то же время в данной работе впервые показано, что после проведенной ВДХТ с аутоТГСК у каждого пятого пациента происходит улучшение функции артерий, что проявляется в основном в увеличении OI и PS. Нам не удалось установить предикторы различий в эффекте ВДХТ с аутоТГСК. Различия в реакции не были связаны с клинико-демографическими характеристиками пациентов, наличием «классических» факторов риска, таких как курение, ожирение, АГ, СД и терапия антрациклинами в анамнезе, а также с продолжительностью времени после ВДХТ с аутоТГСК. Вероятно, следует согласиться с предположением, сделанным на основании результатов других немногочисленных исследований, о том, что в развитие

эндотелиальной дисфункции может вносить вклад непосредственно онкологический процесс, а его подавление способно улучшать состояние эндотелия сосудов [30].

Нами не выявлено каких-либо предикторов ухудшения функции сосудов. Не обнаружили мы и различий в группах пациентов с улучшением или ухудшением показателей артериальной функции. Таким образом, выявленные исходные нарушения жесткости и эндотелиальной функции не могут служить противопоказанием к проведению ВДХТ с аутоТГСК. Эта категория пациентов нуждается в мониторинге и назначении препаратов, улучшающих функцию сосудов.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования были разные сроки наблюдения пациентов и небольшой объем выборки.

Заключение

У пациентов с гемобластозами – кандидатов для проведения ВДХТ с аутоТГСК – частота выявления нарушений функции эндотелия в виде снижения индекса окклюзии и сдвига фаз составляет около 80%.

Установлены различия в выраженности положительной реакции между группами пациентов с ММ и ЛПЗ. После проведенной ВДХТ с аутоТГСК у 10% пациентов артериальная функция ухудшалась, наиболее выраженные изменения выявлены у пациентов с ММ, что отчасти связано с их большим возрастом. Однако у 22% пациентов происходит улучшение эндотелиальной функции и у 10% – в показателях жесткости резистивных сосудов.

Выраженность улучшения эндотелиальной функции после ВДХТ с аутоТГСК находилась в обратной зависимости от исходных нарушений параметров артериальной функции. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование проведено в рамках диссертационной работы «Кардиоваскулярные методы исследования в оценке риска высокодозной химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами». Финансирование осуществлялось Сеченовским Университетом за счет средств на утвержденные научно-исследовательские работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.А. Потемкина – ответственный исполнитель исследования, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ

и интерпретация полученных данных, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Глезер и П.Ш. Чомахидзе – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, утверждение итогового варианта текста рукописи; П.А. Зейналова и Г.Д. Петрова – ресурсное обеспечение исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи; А.И. Новикова – дизайн методологии, утверждение итогового варианта текста рукописи; М.Г. Полтавская – руководитель исследования, статистический анализ, концепция и дизайн статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. [Cancer care to the Russian population in 2019]. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – Branch of the National Medical Research Center of Radiology; 2022. 239 p. Russian.]
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–792. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
- Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, de la Cámara R, Corbacioglu S, Dijkstra H, Duarte R, Glass B, Greco R, Lankester AC, Mohty M, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Kröger N; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(7):1651–1664. doi: 10.1038/s41409-021-01227-8.
- Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Рехтина ИГ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Гривцова ЛЮ, Фалалеева НА, Байков ВВ, Ковригина АМ, Невольских АА, Иванов СА, Хайлова ЖВ, Геворкян ТГ. Множественная миелома. Современная онкология. 2021;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457. [Mendeleeva LP, Votiakova OM, Rekhtina IG, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Grivtsova LI, Falaleeva NA, Baikov VV, Kovrigina AM, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Multiple myeloma]. *Journal of Modern Oncology.* 2021;22(4):6–28. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200457.]
- Демина ЕА, Тумян ГС, Моисеева ТН, Михайлова НБ, Мякова НВ, Румянцев АГ, Масчан АА, Капланов КД, Шамаков РГ, Фалалеева НА, Птушкин ВВ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Байков ВВ, Ковригина АМ, Коновалов ДМ, Трофимова ОП, Сотников ВМ, Ильин НВ, Виноградова ЮН, Нечеснюк АВ, Пархоменко РА, Стефанов ДН, Невольских АА, Иванов СА, Хайлова ЖВ. Лимфома Ходжкина. Современная онкология. 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.20013. [Demina EA, Tumyan GS, Moiseeva TN, Mikhailova NB, Myakova NV, Rumyantsev AG, Maschan AA, Kaplanov KD, Shmakov RG, Falaleeva NA, Ptushkin VV, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Baikov VV, Kovrigina AM, Konovalov DM, Trofimova OP, Sotnikov VM, Ilin NV, Vinogradova YN, Nechesnyuk AV, Parkhomenko RA, Stefanov DN, Nevolsky AA, Ivanov SA, Khaylova ZV. [Hodgkin's lymphoma]. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(2):6–33. doi: 10.26442/18151434.2020.2.200132.]
- Мелкова КН, Петрова ГД, Горбунова НВ, Чернявская ТЗ, Трофимова ОП. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):494–500. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500. [Melkova KN, Petrova GD, Gorbunova NV, Chernyavskaya TZ, Trofimova OP. [Classification of Conditioning Regimens for Bone Marrow Transplantation: Historical Background and Current Perspectives]. *Clinical Oncohematology.* 2017;10(4):494–500. Russian. doi: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500.]
- Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, Leisenring WM, Forman SJ, Nakamura R, Chow EJ. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv.* 2018;2(14):1756–1764. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019117.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, de Azambuja E, de Boer RA, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, van der Meer P, van der Pal HJH; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43(41):4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Васюк ЮА, Гендлин ГЕ, Емелина ЕИ, Шупенина ЕЮ, Баллюзек МФ, Баринаова ИВ, Виценя МВ, Давыдкин ИЛ, Дундуа ДП, Дупляков ДВ, Затеишчиков ДА, Золотовская ИА, Конради АО, Лопатин ЮМ, Моисеева ОМ, Недогода СВ, Недошивин АО, Никитин ИГ, Полтавская МГ, Потиевская ВИ, Репин АН, Сумин АН, Зотова ГА, Тумян ГС, Шляхто ЕВ, Хатьков ИЕ, Якушин СС, Беленков ЮН. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4703. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703. [Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek ME, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. [Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy]. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4703. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4703.]
- Саржевский ВО, Колесникова ДС, Мельниченко ВЯ, Тюрин ВП. Кардиотоксичность высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга при онкогематологических заболеваниях. Клиническая онкогематология. 2013;6(3):324–332. [Sarzhevsky VO, Kolesnikova DS, Melnichenko VYa, Tyurin VP. [Cardiotoxicity of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies]. *Clinical Oncohematology.* 2013;6(3):324–332.]
- Коптев ВД, Пospelova ТИ, Цырендоржиев ДД. Функциональное состояние эндотелия сосудов у больных гемобластомами до и после полихимиотерапии. Сибирский онкологический журнал. 2010;(4):20–24. [Koptev VD, Pospelova TI, Tsyrendorzhiev DD. [Functional state of vessel endothelium in patients with hemoblastosis before and after polychemotherapy]. *Siberian Journal of Oncology.* 2010;(4):20–24. Russian.]
- Антюфеева ОН, Буданова ДА, Ильгисонис ИС, Гадаев ИЮ, Бочарникова ОВ, Соколова ИЯ, Беленков ЮН, Ершов ВИ. Оценка динамики показателей окислительного стресса, ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями агрессивного типа на фоне противоопухолевой терапии. Кардиология. 2020;60(12):76–82. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1394. [Antyufeyeva ON, Budanova DA, Ilgisonis IS, Gadaev IYu, Bochkarnikova OV, Sokolova IY, Belenkov YuN, Ershov VI. Assessment of the Dynamics of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Damage and Dysfunction in Patients with Aggressive Lymphoproliferative Diseases During of Anticancer Therapy. *Kardiologiya [Cardiology].* 2020;60(12):76–82. doi: 10.18087/cardio.2020.12.n1394.]
- Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2020;190(4):508–519. doi: 10.1111/bjh.16621.
- Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, Atanasov AG. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.



15. Cheng W, Xu W, Luan S, Wen G, Kong F. Predictive value of estimated pulse wave velocity with all-cause and cause-specific mortality in the hypertensive population: the National Health and Nutrition Examination Surveys 1999–2014. *J Hypertens*. 2023;41(8):1313–1322. doi: 10.1097/HJH.0000000000003469.
16. Liu C, Pan H, Kong F, Yang S, Shubhra QTH, Li D, Chen S. Association of arterial stiffness with all-cause and cause-specific mortality in the diabetic population: A national cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1145914. doi: 10.3389/fendo.2023.1145914.
17. Hsu PC, Lee WH, Tsai WC, Chi NY, Chang CT, Chiu CA, Chu CY, Lin TH, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Usefulness of Estimated Pulse Wave Velocity in Prediction of Cardiovascular Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Med Sci*. 2021;361(4):479–484. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.023.
18. Mihalcea D, Florescu M, Bruja R, Patrascu N, Vladareanu AM, Vinereanu D. 3D echocardiography, arterial stiffness, and biomarkers in early diagnosis and prediction of CHOP-induced cardiotoxicity in non-Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):18473. doi: 10.1038/s41598-020-75043-3.
19. Андреева ОВ, Семенов НН, Щекочихин ДЮ, Новикова АИ, Потемкина НА, Озова МА, Кули-Заде ЗА, Левина ВД, Шмелева АА, Полтавская МГ. Частота эндотелиальной дисфункции и повышения жесткости сосудов у больных солидными злокачественными новообразованиями. *Альманах клинической медицины*. 2022;50(2):103–110. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022. [Andreeva OV, Semenov NN, Shchekochikhin DY, Novikova AI, Potemkina NA, Ozova MA, Kuli-Zade ZA, Levina VD, Shmeleva AA, Poltavskaya MG. [Prevalence of endothelial dysfunction and increased vascular stiffness in patients with solid malignancies]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(2):103–110. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-022.]
20. Кириченко ЮЮ, Ильгисонис ИС, Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Найманн ЮИ, Лямин АМ, Кожевникова МВ, Коробкова ЕО, Хабарова НВ, Огородников НВ. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка. *Кардиология*. 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908. [Kirichenko YuYu, Ilgisonis IS, Belenkov YuN, Privalova EV, Naymann Yul, Lyamin AM, Kozhevnikova MV, Korobkova EO, Khabarova NV, Ogorodnikov NV. The effect of chemotherapy on endothelial function and microcirculation in patients with gastric cancer. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2020;60(2):89–95. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n908.]
21. Новикова АИ, Полтавская МГ, Павлова МГ, Чомахидзе ПШ, Сотников ВМ, Потемкина НА, Быкова АА, Салпагарова ЗК, Фашафа 3З, Соболева ТВ, Андреева ОВ, Желудкова ОГ, Андреев ДА. Исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших комплексное лечение по поводу краниальных и краниоспинальных опухолей в детстве. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5175. doi: 10.15829/1560-4071-

Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

N.A. Potemkina¹ • M.G. Glezer^{1,2} • P.A. Zeynalova¹ • P.Sh. Chomakhidze¹ • A.I. Novikova¹ • G.D. Petrova³ • M.G. Poltavskaya¹

Background: High dose chemotherapy (HDCT) preceding autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoSCT) can be toxic for cardiovascular system, which can be mediated with the development of endothelial dysfunction. No studies on the assessment of arterial stiffness and endothelial function after HDCT and autoSCT have been performed before.

Aim: To evaluate endothelial function and arterial rigidity parameters by photoplethysmography in patient candidates for HDCT with autoSCT, to identify associated factors and to analyze changes of these parameters over time after HDCT and autoSCT.

Materials and methods: In this cohort prospective observational study in 71 patients with verified hemoblastosis (mean age 43.8 ± 12.6 years) we assessed endothelial function and stiffness by photoplethysmography (AngioScan-01, Russia) before and after HDCT with autoSCT. Thirty two (32, 45%) patients had multiple myeloma (MM), 39 (55%), lymphoproliferative disorders (LPD). We measured the stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index normalized by heart rate of 75 beats per minute (Alp75) and performed the occlusion test with measurement of occlusion index (OI) and phase shift (PS).

Results: Mean RI in the total study group before HDCT with autoSCT was increased to RI 34.9% [24.5; 50.6], OI decreased to OI 1.5 [1.25; 1.80], and PS module decreased to PS 6.7 ms [3.9; 8.9]. After HDCT with autoSCT the PS module increased to 8.4 ms [5.0; 12.4] (p = 0.001) and OI increased to 1.7 [1.3; 2.2] (p = 0.007), which indicates an improvement in endothelial function.

Changes in other parameters of arterial function were non-significant. We also analyzed a selected group of the patients with MM who had higher cardiovascular risk, compared to the LPD patients: they were older (53 vs 36.1 years; p < 0.001), had higher rates of arterial hypertension (p < 0.001) and diabetes mellitus (p = 0.048). Compared to the LPD patients, the MM patients had higher baseline values of SI (7.5 m/s [7.3; 7.9]), RI (42.9% [32.1; 53.6]), and Alp75 (6.3% [1.65; 13.8]), indicating higher vascular stiffness. They also had lower PS module values (5.0 ms [2.1; 8.5]). The LPD patients had been more frequently treated with anthracyclines (p < 0.001) and radiation (p = 0.002). After HDCT with autoSCT, they had a higher increment of OI, namely, from 1.4 [1.3; 1.8] to 1.7 [1.4; 2.1] (p = 0.003).

Conclusion: This study was the first to show a high rate of endothelial dysfunction and vascular

stiffness abnormalities in patients with hemoblastoses who were candidates for HDCT with autoSCT. After HDCT with autoSCT, changes of endothelial function and stiffness were multidirectional. Despite a significant improvement, endothelial function parameters were not normalized. We were unable to find any predictors of the abnormalities. Thus, the identified baseline abnormalities in stiffness and endothelial function cannot be a contraindication to HDCT with autoSCT.

Key words: cardiooncology, cardiotoxicity, endothelial dysfunction, hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma, lymphoproliferative disorder

For citation: Potemkina NA, Glezer MG, Zeynalova PA, Chomakhidze PSh, Novikova AI, Petrova GD, Poltavskaya MG. Arterial structure and function in patients with hemoblastoses before and after high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(5):259–269. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-034.

Received 29 October 2023; revised 1 November 2023; accepted 3 November 2023; published online 16 November 2023



- 2022-5175. [Novikova AI, Poltavskaya MG, Pavlova MG, Chomakhidze PS, Sotnikov VM, Potemkina NA, Bykova AA, Salpagarova ZK, Fashafsha ZZ, Soboleva TV, Andreeva OV, Zheludkova OG, Andreev DA. [Risk factors for cardiovascular diseases in patients received complex treatment for cranial and craniospinal tumors in childhood]. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5175. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5175.]
22. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74–82. [Parfenov AS. [Express diagnosis of cardiovascular disorders]. *Measurements World*. 2008;(6):74–82. Russian.]
23. Koene RJ, Prizment AE, Blaas A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation*. 2016;133(11):1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
24. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, Ignaszewski A, Krahn AD, Davis MK, Franco C, Mani A. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;263:343–351. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001.
25. Freisling H, Viallon V, Lennon H, Bagnardi V, Ricci C, Butterworth AS, Sweeting M, Muller D, Romieu I, Bazelle P, Kvaskoff M, Arveux P, Severi G, Bamia C, Kühn T, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Dahm CC, Menéndez V, Agudo A, Sánchez MJ, Amiano P, Santiuste C, Gurrea AB, Tong TYN, Schmidt JA, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ward H, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Picavet HSJ, Bakker M, Monninkhof E, Nilsson P, Manjer J, Rolandsson O, Thysell E, Weiderpass E, Jenab M, Riboli E, Vineis P, Danesh J, Wareham NJ, Gunter MJ, Ferrari P. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med*. 2020;18(1):5. doi: 10.1186/s12916-019-1474-7.
26. Terwoord JD, Beyer AM, Gutterman DD. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 2022;237:108116. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
27. Aleman BM, Moser EC, Nuver J, Suter TM, Maraldo MV, Specht L, Vrieling C, Darby SC. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl*. 2014;12(1):18–28. doi: 10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
28. Wijerathne H, Langston JC, Yang Q, Sun S, Miyamoto C, Kilpatrick LE, Kiani MF. Mechanisms of radiation-induced endothelium damage: Emerging models and technologies. *Radiother Oncol*. 2021;158:21–32. doi: 10.1016/j.radonc.2021.02.007.
29. Ell P, Martin JM, Cehic DA, Ngo DTM, Sverdllov AL. Cardiotoxicity of Radiation Therapy: Mechanisms, Management, and Mitigation. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(8):70. doi: 10.1007/s11864-021-00868-7.
30. Toya T, Sara JD, Corban MT, Taher R, Godo S, Herrmann J, Lerman LO, Lerman A. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):608–618. doi: 10.1177/2047487319884246.

Funding

The study was performed as a part of the thesis "Cardiovascular assessment methods in the evaluation of the risk of high dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with hemoblastoses". The study was financed by the Sechenov University from the approved research budget.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.A. Potemkina, responsible co-investigator, the study concept and design, data collection, management, analysis, and interpretation, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; M.G. Glezer, and P.Sh. Chomakhidze, the study concept and design, data collection, management, analysis, and interpretation, approval of the final version of the manuscript; P.A. Zeynalova and G.D. Petrova, trial resource provision, approval of the final version of the manuscript; A.I. Novikova, design of methodology, approval of the final version of the manuscript; M.G. Poltavskaya, principal investigator, statistical analysis, the paper concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Nadezhda A. Potemkina – Cardiologist, Postgraduate Student, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-9313>
✉ Ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation. E-mail: na_potemkina@mail.ru

Maria G. Glezer – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; Head of Chair of Cardiology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-1924>. E-mail: 287ast@mail.ru

Pervin A. Zeynalova – MD, PhD, Hematologist, Professor, Chair of Oncology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>. E-mail: zeynalova3@mail.ru

Petr Sh. Chomakhidze – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Functional Diagnostics, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1485-6072>. E-mail: petr7747@mail.ru

Alena I. Novikova – Cardiologist, Assistant Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2972-1795>. E-mail: novikova_a_i@staff.sechenov.ru

Galina D. Petrova – MD, PhD, Hematologist, Head of Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4207-2822>. E-mail: galina_petrova@bk.ru

Maria G. Poltavskaya – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Institute of Clinical Medicine; Cardiologist, Department of Cardiology for Patients with Myocardial Infarction, University Clinical Hospital No. 1, Clinical Center¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4463-2897>. E-mail: m.poltavskaya@yandex.ru

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с неконтролируемой артериальной гипертензией и стадией гипертонической болезни

Стафеев А.Н.¹ • Логвиненко Н.И.² • Астраков С.В.³

Стафеев Александр Николаевич – ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-968X>
✉ 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2–4, Российская Федерация.
E-mail: i@stafeev-pro.ru

Логвиненко Надежда Ивановна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-0593>.
E-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru

Астраков Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, главный врач³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5251-5362>.
E-mail: gkb25nsk@mail.ru

Обоснование. Больные с резистентной гипертензией имеют худший сердечно-сосудистый прогноз в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня артериального давления (АД). Одним из биохимических и клинических маркеров, отражающих сниженный ответ на антигипертензивную терапию, может выступать ADMA – молекула, приводящая к уменьшению синтеза оксида азота, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции.

Цель – оценить состояние системы синтеза оксида азота и клиничко-лабораторный профиль у больных в зависимости от стадии гипертонической болезни и достижения или недостижения целевого АД в период госпитализации.

Материал и методы. Проведено наблюдательное ретроспективное сплошное неконтролируемое исследование, в которое были включены 192 пациента в возрасте 45–65 лет, поступившие в круглосуточный стационар ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска с гипертонической болезнью по поводу неосложненного гипертонического криза. В день выписки пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы. К первой группе отнесены пациенты, у которых удалось достичь целевого АД в течение госпитализации (группа пациентов с целевым АД, n = 116), ко второй – пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ), у которых назначение трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводило к достижению целевого АД ниже 140 и/или 90 мм рт. ст. в период госпитализации (группа пациентов с нецелевым АД, n = 76).

Определяли следующие лабораторные параметры: асимметричный диметиларгинин (ADMA), симметричный диметиларгинин (SDMA), N-монометил-L-аргинин (NMMA), суммарный оксид азота.

Результаты. Значения сывороточных концентраций ADMA (Me [Q25%; Q75%]) повышались в зависимости от стадии гипертонической болезни: I стадия – 0,75 мкмоль/л [0,66; 0,78], II стадия – 1,14 мкмоль/л [0,87; 1,39], III стадия – 1,38 мкмоль/л [1,22; 1,49] (p < 0,0001, критерий Краскела – Уоллиса); при попарном сравнении уровень значимости между всеми подгруппами p < 0,01. Повышение ADMA отмечено у пациентов с неконтролируемой АГ по сравнению с пациентами, достигшими целевого АД: 1,2 [0,99; 1,47] против 1,07 [0,79; 1,34] мкмоль/л (p = 0,002). Доля пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при неконтролируемой АГ составила 31,2% (24/76), тогда как в группе пациентов, достигших целевых значений АД, таких пациентов было лишь 3,5% (4/116) (отношение шансов 12,57, 95% доверительный интервал 4,15–38,05, p = 0,00001).

Заключение. Определение ADMA может способствовать выявлению пациентов с потенциально худшим ответом на антигипертензивную терапию. Это необходимо учитывать при выборе схемы лечения и мониторинге АД. Кроме того, ADMA представляется перспективной мишенью для создания новых групп лекарственных препаратов.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин, eNOS, артериальная гипертензия

Для цитирования: Стафеев АН, Логвиненко НИ, Астраков СВ. Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина с неконтролируемой артериальной гипертензией и стадией гипертонической болезни. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):270–278. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-035.

Поступила 29.05.2023; доработана 01.11.2023; принята к публикации 02.11.2023; опубликована онлайн 16.11.2023

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

³ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25»; 630075, г. Новосибирск, ул. Александра Невского, 1А, Российская Федерация



Распространенность резистентной гипертензии в общей популяции составляет от 8,9 до 11,7% [1, 2], а факторы, связанные с ее развитием, включают ожирение, пожилой возраст, гипертрофию левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию, альбуминурию, чрезмерное потребление соли и алкоголя, негроидную расу, сахарный диабет (СД), женский пол, хроническую болезнь почек и синдром обструктивного апноэ во сне [3–7]. Пациенты с резистентной гипертензией имеют худший сердечно-сосудистый прогноз в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня артериального давления (АД) [8, 9]. Недавний анализ данных исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) показал, что пациенты с резистентной гипертензией, которые были рандомизированы в группу интенсивного снижения АД, имели лучшие исходы сердечно-сосудистых заболеваний, чем пациенты, рандомизированные в группу стандартной терапии, что позволяет предположить большую роль неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) [10]. Продолжается поиск биохимических и клинических маркеров, отражающих сниженный ответ

на антигипертензивную терапию. Одним из таких маркеров может служить ADMA – молекула, приводящая к уменьшению синтеза NO, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции [10].

Целевое АД должно быть достигнуто в течение трех месяцев. Однако, согласно действующим клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества, выписка из стационара после перенесенного гипертонического криза осуществляется при достижении безопасного стабильного уровня АД на фоне перорального приема препаратов [11, 12]. При этом критерии безопасного стабильного уровня АД клиническими рекомендациями не определяются, поэтому в реальной клинической практике часто стремятся к достижению целевого АД уже в стационаре с последующим наблюдением на амбулаторном этапе лечения.

В настоящем исследовании была выделена когорта пациентов, не достигших целевого АД ниже 140 и/или 90 мм рт. ст. в период госпитализации.

Цель – оценить состояние системы синтеза оксида азота и клинико-лабораторный профиль у больных в зависимости от стадии гипертонической болезни (ГБ) и достижения или недостижения целевого АД в период госпитализации.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное ретроспективное сплошное неконтролируемое исследование, в которое были включены 192 пациента в возрасте 45–65 лет, поступившие в круглосуточный стационар ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска с ГБ по поводу неосложненного гипертонического криза в период с ноября 2017 по май 2020 г. (рис. 1). В день выписки пациенты ретроспективно были разделены на 2 группы. К первой группе отнесены пациенты, у которых удалось достичь целевого АД в течение госпитализации (группа пациентов с целевым АД, $n = 116$), ко второй – пациенты с неконтролируемой АГ, у которых назначение трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводило к достижению целевого АД ниже 140 и/или 90 мм рт. ст. в период госпитализации (группа пациентов с нецелевым АД, $n = 76$).

Для проверки гипотезы о влиянии выраженности эндотелиальной дисфункции на достижение целевого АД в исследуемых группах определялись следующие параметры: аргинин, симметричный диметиларгинин (SDMA), асимметричный диметиларгинин (ADMA), N-монометил-L-аргинин (NMMA), суммарный оксид азота (NOx).



Рис. 1. Дизайн исследования; ADMA (asymmetric dimethylarginine) – асимметричный диметиларгинин, NMMA (N-monomethyl-L-arginine) – N-монометил-L-аргинин, NOx – суммарный оксид азота, SDMA (symmetric dimethylarginine) – симметричный диметиларгинин, АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография



Критерии соответствия

В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте от 40 до 65 лет с диагнозом неосложненного гипертонического криза.

В исследование не включались беременные и кормящие, больные с верифицированными злокачественными новообразованиями, пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) менее 30 мл/мин/1,73 м²), пациенты с осложненным гипертоническим кризом, пациенты, отказавшиеся от добровольного включения в настоящее исследование.

Условия проведения

Исследование было проведено на базе терапевтического отделения ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 25» г. Новосибирска.

Продолжительность исследования

Исследование выполнялось в период с ноября 2017 по май 2020 г. Наблюдение осуществлялось в течение госпитализации.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам в период госпитализации выполнялись эхокардиография (аппарат для ультразвукового исследования Mindray DC-N3), электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях (аппарат ЭКГ ЭК 3Т-01-«Р-Д»/1, «Монитор»), суточный мониторинг АД (система мониторинга АД SCHILLER BR-102), биохимический анализ крови (глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), общий анализ крови, измерение массы тела и роста, сбор анамнеза. Дополнительные лабораторные параметры – аргинин, SDMA, ADMA, NMMA – определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Аналитический этап высокоэффективной жидкостной хроматографии проводился на хроматографе Irica (Япония), использовались флуориметрический детектор Hitachi MPF-4, реактивы фирмы Sigma. Образцы были элюированы из колонки (Microsorb-MVTM, Varian, Walnut Creek) 0,96% раствором лимонной кислоты и метилового спирта в соотношении 68,5/31,5 (рН 6,8) при скорости 1 мл/мин, флуоресцентная детекция при длине волны 340 нм. Для определения NOx использовали набор фирмы R&D Systems, основанный на реакции Грисса.

Были проанализированы значения сывороточных концентраций ADMA в зависимости от стадии ГБ. Стадии ГБ устанавливались в соответствии

с рекомендациями Российского общества кардиологов. Стадия II определялась при наличии бессимптомного поражения органов-мишеней: пульсовом давлении у пожилых пациентов ≥ 60 мм рт. ст., каротидной скорости пульсовой волны > 10 м/с, ЭКГ-признаках гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова – Лайона > 35 мм), эхокардиографических признаках гипертрофии левого желудочка, альбуминурии 30–300 мг/сут, умеренной хронической болезни почек с СКФ > 30 –59 мл/мин/1,73 м², лодыжечно-плечевом индексе $< 0,9$, выраженной ретинопатии (наличие кровоизлияний, экссудатов или отека соска зрительного нерва), а также при наличии неосложненного сахарного диабета. Стадия III устанавливалась при наличии диагностированных сосудистых или почечных заболеваний: цереброваскулярные заболевания (ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА, ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия), реваскуляризация миокарда (методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования), наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз $\geq 50\%$), сердечная недостаточность, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ; заболевание периферических артерий, фибрилляция предсердий, а также при наличии осложненного СД.

Основной исход исследования

В результате исследования выявлено влияние уровня ADMA и СД 2-го типа на недостижение целевого уровня АД.

Методы регистрации исходов

Для регистрации исходов исследования использовалась тонометрия, а также суточный мониторинг АД.

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол локального этического комитета № 102 от 24.11.2017). Экспертиза предоставленных документов показала, что инициативное исследование выполнено с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Распоряжением Высшей аттестационной комиссии «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (Бюллетень Высшей аттестационной комиссии № 3, 2002 г.). Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения.



Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика госпитализированных пациентов с гипертонической болезнью в зависимости от наличия неконтролируемой артериальной гипертензии

Параметр	Пациенты с целевым АД (n = 116)	Пациенты с нецелевым АД (n = 76)	Значение p
Возраст, Ме [Q25%; Q75%], годы	58 [50; 62]	58 [51; 62]	0,61
Мужской пол, % (абс.)	38,8 (45)	28,9 (22)	0,17
Возраст старше 60 лет, % (абс.)	38,8 (45)	36,8 (28)	0,88
Сахарный диабет 2-го типа, % (абс.)	3,5 (4)	31,6 (24)	< 0,001
Курение, % (абс.)	17,2 (20)	21,1 (16)	0,57
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q25%; Q75%]	77,3 [67,6; 87,3]	71,2 [59,6; 83,1]	0,008
ИМТ, Ме [Q25%; Q75%]	28,4 [24,9; 34,0]	31,4 [27,5; 35,2]	0,04

АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.1 StatSoft®. Вариационные ряды тестировались на нормальность с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для сравнения двух независимых групп использовали метод Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса. Описательная статистика представлена медианой (Ме) и 25-м и 75-м процентиллями [Q25%; Q75%]. При оценке корреляционной связи пользовались ранговым методом Спирмена. Для сравнения качественных признаков использовали точный двусторонний тест Фишера. При $p > 0,05$ нулевая гипотеза (H₀) отклонялась, и изменения между группами считались статистически значимыми. Логит-регрессия в случае бинарного отклика проводилась в программе IBM SPSS Statistics (версия 23.0) методом отбора переменных для логистической регрессии

(обратное исключение Вальда). Многофакторный анализ включал следующие переменные: ADMA, SDMA, NMMA, L-аргинин, NOx, СКФ, индекс массы тела (ИМТ), возраст, бронхиальная астма, мужской пол, возраст старше 60 лет, СД 2-го типа и курение. Вычислялись R² Нэйджелкерка и уровень значимости (p). Затем строилась ROC-кривая с вычислением площади под кривой AUC (англ. area under curve).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Группы пациентов значимо не различались по возрасту и полу (табл. 1). Не было статистически значимых различий и в статусе курения. Наличие СД 2-го типа при неконтролируемой АГ зарегистрировано у 31,6% (n = 24) больных, тогда как в группе пациентов, достигших целевых значений АГ, таких было лишь 3,5% (отношение шансов (ОШ) 12,9, 95% доверительный интервал (ДИ) 4,2–39, $p < 0,001$), что говорит об исключительном влиянии СД на контроль АД (см. табл. 1).

Таблица 2. Показатели системы синтеза оксида азота в зависимости от стадии гипертонической болезни

Показатель, Ме [Q25%; Q75%], мкмоль/л	Стадия гипертонической болезни			Значение p
	I	II	III	
ADMA	0,75 [0,66; 0,78]	1,14 [0,87; 1,39]	1,38 [1,22; 1,49]	< 0,0001
SDMA	0,77 [0,6; 0,93]	0,84 [0,67; 1,01]	0,91 [0,70; 1,01]	0,36
NMMA	0,27 [0,19; 0,35]	0,30 [0,19; 0,38]	0,23 [0,18; 0,28]	0,16
L-аргинин	40,2 [36,6; 48,6]	41,3 [37,2; 45,4]	40,0 [37,6; 42,2]	0,40
NOx	23,1 [17,8; 29,7]	21,2 [17,7; 27,4]	21,7 [18,5; 26,9]	0,88

ADMA (asymmetric dimethylarginine) – асимметричный диметиларгинин, NMMA (N-monomethyl-L-arginine) – N-монометил-L-аргинин, NOx – суммарный оксид азота, SDMA (symmetric dimethylarginine) – симметричный диметиларгинин

**Таблица 3.** Эхокардиографические показатели в зависимости от наличия неконтролируемой артериальной гипертензии

Показатель, Ме [Q25%; Q75%]	Пациенты с целевым АД (n = 116)	Пациенты с нецелевым АД (n = 76)	Значение <i>p</i>
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	46,7 [45,2; 48,2]	47,9 [46,0; 48,9]	0,14
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	29,5 [29,0; 30,6]	31,1 [29,1; 30,9]	0,17
МЖП, мм	10,2 [9,9; 10,7]	10,5 [10,2; 11,1]	0,24
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	100,2 [99,5; 109,0]	112,0 [101; 111]	0,06
Фракция выброса ЛЖ (Biplan), %	65 [60; 71]	64 [61; 67]	0,13
Е/А	1,22 [1,02; 1,38]	1,05 [0,96; 1,34]	0,22

Е/А – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения (Е) к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (А), АД – артериальное давление, ЛЖ – левый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка

Кроме того, в группе пациентов, не достигших целевого АД, отмечалось снижение СКФ и повышение ИМТ.

Основные результаты исследования

Получены следующие результаты (указаны медианы и квартили 25% и 75%). Концентрации ADMA возрастали в зависимости от стадии ГБ: I стадия – 0,75 мкмоль/л [0,66; 0,7], II стадия – 1,14 мкмоль/л [0,87; 1,39], III стадия – 1,38 мкмоль/л [1,22; 1,49] ($p < 0,001$). При попарном сравнении уровень значимости между всеми подгруппами был $p < 0,01$. При оценке корреляционной связи между уровнем ADMA и стадией ГБ ранговым методом Спирмена выявлена умеренной силы прямая связь +0,39 ($p < 0,05$). В отличие от ADMA концентрация SDMA и NMMA, L-аргинина и NOx статистически значимо зависела от стадии ГБ (табл. 2).

Показатели эхокардиографии среди пациентов исследуемых групп значимо не различались (табл. 3).

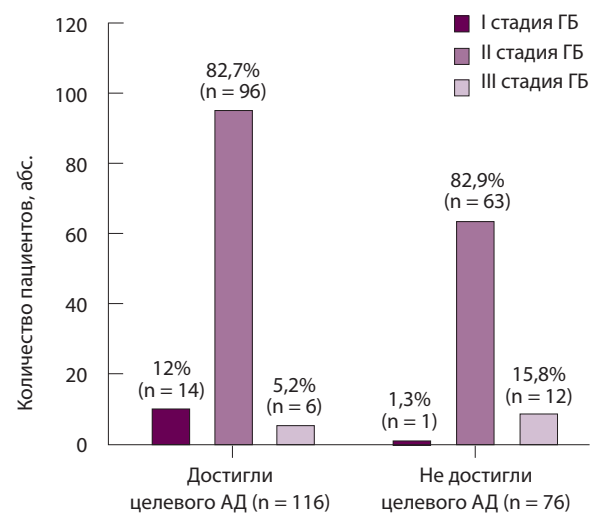


Рис. 2. Стадии гипертонической болезни (ГБ) в зависимости от наличия неконтролируемой артериальной гипертензии; АД – артериальное давление

Таблица 4. Показатели системы синтеза оксида азота в зависимости от наличия неконтролируемой артериальной гипертензии

Показатель, Ме [Q25%; Q75%], мкмоль/л	Пациенты с целевым АД	Пациенты с нецелевым АД	Значение <i>p</i>
ADMA	1,07 [0,79; 1,34]	1,25 [0,99; 1,47]	0,002
SDMA	0,81 [0,65; 0,92]	0,93 [0,74; 1,06]	0,03
NMMA	0,28 [0,19; 0,38]	0,28 [0,2; 0,37]	0,9
L-аргинин	41,3 [37,4; 46,2]	40,5 [35,6; 44,4]	0,16
NOx	21,7 [18,1; 29]	21,5 [17,1; 26]	0,4

ADMA (asymmetric dimethylarginine) – асимметричный диметиларгинин, NMMA (N-monomethyl-L-arginine) – N-монометил-L-аргинин, NOx – суммарный оксид азота, SDMA (symmetric dimethylarginine) – симметричный диметиларгинин

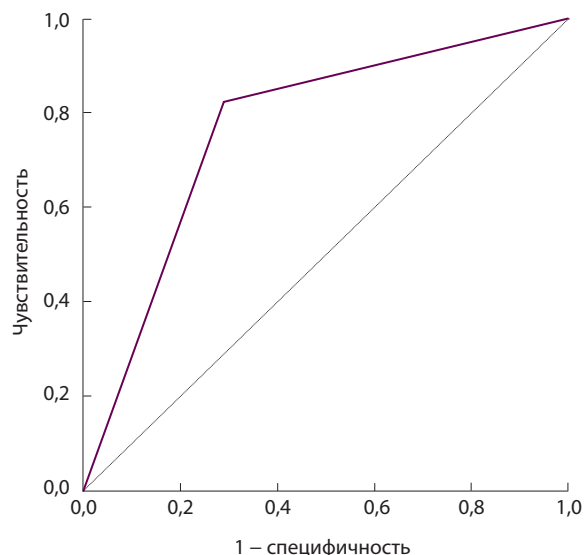


Рис. 3. ROC-кривая для регрессионной модели вклада асимметричного диметиларгинина и сахарного диабета 2-го типа в недостижение целевого артериального давления

Что касается лабораторных показателей, в подгруппе неконтролируемой АГ отмечалось значимое повышение сывороточных концентраций ADMA и SDMA (табл. 4). Среди пациентов с нецелевым АД статистически значимо чаще встречалась III стадия ГБ (ОШ 3,44, 95% ДИ 1,23–9,6, $p = 0,02$) и реже – I стадия (ОШ 0,1, 95% ДИ 0,01–0,76, $p = 0,006$) (рис. 2).

Для оценки влияния множества факторов на недостижение целевого АД на госпитальном этапе была выполнена логистическая регрессия. Получено значение R^2 Нэйджелкера 0,27 при уровне значимости $p = 0,0001$. Значимыми факторами, влияющими на недостижение целевого АД, оказались уровень ADMA и наличие СД 2-го типа (табл. 5). Модель обладает чувствительностью 82,1% и специфичностью 70,9%. При построении ROC-кривой для регрессионной модели $AUC = 0,72$ (рис. 3).

Дополнительные результаты исследования

В результате исследования установлена взаимосвязь между стадией ГБ и уровнем ADMA. Чем

выше стадия ГБ, тем выше была сывороточная концентрация ADMA.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений отмечено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено повышение ADMA и SDMA у пациентов, не достигших целевых значений АД в период госпитализации. Кроме того, эти пациенты имели статистически значимо более высокий ИМТ, чем пациенты с целевым уровнем АД, также у них чаще наблюдались СД 2-го типа и снижение СКФ. При многофакторном анализе статистически значимый вклад в недостижение целевого АД в период госпитализации вносили повышение ADMA и наличие СД 2-го типа.

В результате исследования установлено, что уровень ADMA увеличивается с повышением стадии ГБ.

По мнению ряда авторов, измерение концентрации ADMA в плазме или сыворотке можно использовать в качестве маркера неблагоприятных исходов [13–15]. Кроме того, установлено: физические нагрузки оказывают сильное положительное влияние на соотношение аргинина/ADMA в плазме [15]. В настоящее время продолжается разработка препаратов, снижающих уровень ADMA. Поскольку PRMT (протеин-аргинин-метилтрансферазы) контролируют выработку ADMA, а DDAN (диметиларгинин-диметиламино-гидролаза) и AGXT2 (аланин-глиоксилат-аминотрансфераза 2) регулируют его метаболизм, обнаружение и применение специфических ингибиторов PRMT (GSK3368715), активаторов DDAN (NT-747) или активаторов AGXT2 могут представлять потенциальные терапевтические мишени [10].

Ранее была выявлена взаимосвязь СД и АГ. Диабетические осложнения (макро- и микроангиопатии) в значительной степени вызваны ремоделированием сосудов и зависят от различных

Таблица 5. Значимые факторы, влияющие на контроль гипертонической болезни (многофакторный анализ)

Параметр	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значение p	Exp (B)
ADMA	1,889	0,544	12,075	0,001	6,614
СД 2-го типа	2,723	0,586	21,608	0,0001	15,220
Константа	-2,969	0,680	19,039	0,0001	0,051

ADMA – асимметричный диметиларгинин (asymmetric dimethylarginine), СД – сахарный диабет



компонентов метаболического синдрома, включая гипертонию, диабет, дислипидемию и ожирение. Сосуществование АГ и диабета связано с 6-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых событий по сравнению со здоровыми людьми [6]. Полученные данные подчеркивают исключительную роль влияния СД и ожирения на контроль АД.

Резистентная АГ часто встречается у пациентов с хроническим заболеванием почек и приводит к неблагоприятным сердечно-сосудистым исходам и развитию почечной недостаточности [8]. По результатам настоящего исследования недостижение целевого АД в период госпитализации также было ассоциировано со статистически значимым снижением СКФ (расчет по формуле $CKD-EPI$).

Кроме этого, согласно результатам нашего исследования, значения сывороточных концентраций ADMA повышаются в зависимости от стадии ГБ, что, вероятно, свидетельствует о прогрессировании дисфункции эндотелия. Регрессионный анализ подтвердил значимый вклад ADMA и наличия СД 2-го типа в недостижение целевого АД в течение госпитализации.

Практическая значимость результатов исследования определяется возможностью их использования в реальной клинической практике. Оценка степени нарушения в системе синтеза оксида азота позволит выделить группы риска, а также предложить ряд мер, направленных на снижение уровней ADMA.

Коррекция высоких концентраций эндогенных ингибиторов оксида азота – сложная фармакологическая задача. Разрабатываются различные терапевтические подходы, однако до настоящего времени конкретный агент, снижающий ADMA, все еще недоступен, хотя способность снижать уровни ADMA и описана для ряда препаратов. Среди групп таких лекарственных веществ выделяют статины, сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бигуаниды. Несмотря на то что удастся достигнуть некоторого снижения плазменной концентрации ADMA на фоне терапии

данными препаратами, остается неясным, какие молекулярные механизмы ответственны за этот эффект [10].

Ограничения исследования

Согласно клиническим рекомендациям, целевые цифры АД у пациентов с ГБ должны быть достигнуты в течение трех месяцев терапии. Было бы целесообразным проведение дальнейших исследований с целью определения роли ADMA как маркера резистентной АГ с более длительным периодом наблюдения и контролем ADMA в нескольких точках.

Заключение

Предыдущие исследования показали, что уровни асимметричного диметиларгинина (ADMA) тесно связаны с гипертонией, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Резистентная АГ статистически значимо увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта и хронической болезни почек, а также обуславливает более высокий риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышенную смертность от всех причин. Своевременная диагностика и лечение резистентной АГ могут снизить сопутствующие риски и улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз [17]. По результатам настоящего исследования установлена статистически значимая ассоциация между наличием СД 2-го типа и повышением уровня ADMA с недостижением целевого АД у пациентов в период госпитализации по поводу неосложненного гипертонического криза, что свидетельствует о важной роли эндотелиальной дисфункции в регуляции АД. Определение ADMA может способствовать выявлению пациентов с потенциально худшим ответом на антигипертензивную терапию. Это необходимо учитывать при выборе схемы лечения и мониторинге АД. Кроме того, ADMA представляется перспективной мишенью для создания новых групп лекарственных препаратов. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проведения диссертационной работы «Влияние бронхиальной астмы и гипертонической болезни на развитие эндотелиальной дисфункции, сопряженной с синтезом оксида азота», работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. На момент проведения исследования А.Н. Стафеев был аспирантом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Участие авторов

А.Н. Стафеев – концепция и дизайн исследования, набор клинического материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, написание текста; Н.И. Логвиненко – анализ результатов, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; С.В. Астраков – анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, Bodanese LC, Carvalho ACC, Castro I, Chaves H, Costa EAS, Feitosa GS, Franco RJS, Fuchs FD, Guimarães AC, Jardim PC, Machado CA, Magalhães ME, Mion D Jr, Nascimento RM, Nobre F, Nóbrega AC, Ribeiro ALP, Rodrigues-Sobrinho CR, Sanjuliani AF, Teixeira MDCB, Krieger JE; ReHOT Investigators. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension*. 2018;71(4):681–690. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10662.
- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I, Bigna JJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2):98–105. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313599.
- Манукян МА, Фальковская АЮ, Мордовин ВФ, Зюбанова ИВ, Солонская ЕИ, Вторушина АА, Хунхинова СА, Реброва ТЮ, Муслимова ЭФ, Афанасьев СА. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98–107. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107. [Manukyan MA, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, Zyubanova IV, Solonskaya EI, Vtorushina AA, Khunkhinova SA, Rebrova TYU, Muslimova EF, Afanasiev SA. [Features of erythrocyte membranes beta-adrenoreactivity in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus]. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98–107. Russian. doi: 10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107.]
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, Egan BM, Flack JM, Gidding SS, Judd E, Lackland DT, Laffer CL, Newton-Cheh C, Smith SM, Taler SJ, Textor SC, Turan TN, White WB; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53–e90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084.
- de Oliveira Beraldo D, Rodrigues CJ, Quinto BMR, Batista MC. Role of endothelial function determined by asymmetric dimethylarginine in the prediction of resistant hypertension: A subanalysis of ReHOT trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):2059–2068. doi: 10.1111/jch.13936.
- Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res*. 2018;41(6):389–393. doi: 10.1038/s41440-018-0034-4.
- Prosser HCG, Azzam O, Schlaich MP. Resistant Hypertension: Which Agent? *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):911–916. doi: 10.1016/j.hlc.2018.02.013.
- Hu EA, Coresh J, Anderson CAM, Appel LJ, Grams ME, Crews DC, Mills KT, He J, Scialla J, Rahman M, Navaneethan SD, Lash JP, Ricardo AC, Feldman HI, Weir MR, Shou H, Rebholz CM; CRIC Study Investigators. Adherence to Healthy Dietary Patterns and Risk of CKD Progression and All-Cause Mortality: Findings From the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):235–244. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.019.
- Tsujimoto T, Kajio H. Intensive Blood Pressure Treatment for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(2):415–423. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12156.
- Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins*. 2017;9(3):92. doi: 10.3390/toxins9030092.
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Виллевальде СВ, Галывич АС, Глезер МГ, Гринева ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЭ, Кисляк ОА, Козиолова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Небиридзе ДВ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ощепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский СН. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein Yul, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]
- Подзолков ВИ, Сафронова ТА, Наткина ДУ. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108–114. doi: 10.2642/00403660.2019.09.000344. [Podzolkov VI, Safronova TA, Natkina DU. [Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension]. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):108–114. Russian. doi: 10.2642/00403660.2019.09.000344.]
- Kahraman A, Mutlu E, Aldağ M. ADMA, SDMA and L-arginine may be Novel Targets in Pharmacotherapy for Complications due to Cardiopulmonary Bypass. *J Med Biochem*. 2017;36(1):8–17. doi: 10.1515/jomb-2016-0025.
- Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide*. 2018;78:113–120. doi: 10.1016/j.niox.2018.06.004.
- Tain YL, Huang LT. Asymmetric dimethylarginine: clinical applications in pediatric medicine. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(2):70–77. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60012-0.
- Ni GH, Cheng JF, Li YJ, Xie QY, Yang TL, Chen MF. Effect of profilin-1 on the asymmetric dimethylarginine-induced vascular lesion-associated hypertension. *Kaohsiung J Med Sci*. 2022;38(2):149–156. doi: 10.1002/kjm.2.12468.
- Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? *Blood Press*. 2023;32(1):2185457. doi: 10.1080/08037051.2023.2185457.



The relationship of asymmetric dimethylarginine levels with uncontrolled arterial hypertension and hypertension disease stage

A.N. Stafeev¹ • N.I. Logvinenko² • S.V. Astrakov³

Background: Patients with treatment-resistant hypertension have a worse cardiovascular prognosis compared to those who achieve their target levels of blood pressure (BP). One of biochemical and clinical markers of a decreased response to antihypertensive therapy can be asymmetric dimethylarginine (ADMA), a molecule that reduces formation of nitric oxide and promotes endothelial dysfunction and vasoconstriction.

Aim: To assess the status of the nitrogen oxide synthesis system and clinical and laboratory profile in patients, depending on the hypertensive disease stage, who achieved or not achieved their target BP levels during hospitalization.

Materials and methods: We performed an observational retrospective uncontrolled study in a consecutive sample of 192 patients aged 45–65 years who were admitted to the City Clinical Hospital No. 25 (city of Novosibirsk) with a diagnosis of uncomplicated hypertensive crisis. On the day of discharge, the patients were retrospectively divided into 2 groups. Group 1 included patients who achieved their target BP during hospitalization (target BP group, $n = 116$). Group 2 included patients with uncontrolled hypertension, in whom the administration of three antihypertensive drugs including a diuretic in optimal or maximal tolerated doses did not result in the achievement of the target BP below 140 and/or 90 mm Hg during hospitalization (non-target BP group, $n = 76$).

The following parameters were measured: ADMA, symmetrical dimethylarginine (SDMA), N-monomethyl-L-arginine (NMMA), and total nitric oxide.

Results: Serum ADMA concentrations (Me [Q25%; Q75%]) were increasing with the stage of hypertension: stage I, $0.75 \mu\text{mol/L}$ [0.66; 0.78], stage II, $1.14 \mu\text{mol/L}$ [0.87; 1.39], stage III, $1.38 \mu\text{mol/L}$ [1.22; 1.49] ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis test). In the pairwise comparison, the difference between all these subgroups was significant at $p < 0.01$. In the patients with uncontrolled arterial hypertension ADMA levels were increased compared to those in the target BP group: $1.2 \mu\text{mol/L}$ [0.99; 1.47] vs 1.07 [0.79; 1.34] $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0.002$). The proportion of patients with type 2 diabetes mellitus among those with uncontrolled arterial hypertension was 31.2% (24/76), while in the target BP group there were only 3.5% of such patients (4/116) (odds ratio 12.57, 95% confidence interval 4.15–38.05; $p = 0.00001$).

Conclusion: ADMA measurement may help identify patients with a potential poor response to antihypertensive therapy. This should be taken into account when choosing a treatment regimen and BP monitoring. In addition, ADMA seems to be a promising target for the development of new drug classes.

Key words: asymmetric dimethylarginine, symmetric dimethylarginine, eNOS, arterial hypertension

For citation: Stafeev AN, Logvinenko NI, Astrakov SV. The relationship of asymmetric dimethylarginine levels with uncontrolled arterial hypertension and hypertension disease stage. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(5):270–278. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-035.

Received 29 May 2023; revised 1 November 2023; accepted 2 November 2023; published online 16 November 2023

Aleksandr N. Stafeev – Assistant Professor, Chair of Hospital Therapy No. 2, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-968X>

✉ Ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2–4, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: i@stafeev-pro.ru

Nadezhda I. Logvinenko – MD, PhD, Professor, Chair of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Professional Development²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-0593>. E-mail: nadejda-logvinenko@yandex.ru

Sergey V. Astrakov – MD, PhD, Chief Physician³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5251-5362>. E-mail: gkb25nsk@mail.ru

Funding

The study was performed within the thesis “The impact of bronchial asthma and arterial hypertension on the development of endothelial dysfunction associated with nitric oxide synthesis”. The study was done without any additional financing from any third party.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article. At the time of the study, A.N. Stafeev was Postgraduate Student in the Novosibirsk State Medical University.

Authors' contributions

A.N. Stafeev, the study concept and design, clinical data collection, statistical analysis, data analysis, text writing; N.I. Logvinenko, analysis of the results, text editing, approval of the final version of the manuscript; S.V. Astrakov, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119048, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University; Krasnyy prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³City Clinical Hospital No. 25; ul. Aleksandra Nevskogo 1A, Novosibirsk, 630075, Russian Federation



Оригинальная статья

Характеристика фоновых психовегетативных показателей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на этапах реабилитации

Мирзоев Р.А.¹ • Мальчикова С.В.¹ • Шерман М.А.¹

Мирзоев Руслан Агагимович – аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4344-5627>

✉ 610035, г. Киров, ул. Щорса, 64, Российская Федерация. E-mail: ruslanmirzoevmd@yandex.ru

Мальчикова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии, заведующая терапевтическим отделением клиники университета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-9457>. E-mail: malchikova@list.ru

Шерман Михаил Айзикович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>. E-mail: sherman@list.ru

Актуальность. Клинически значимый психовегетативный синдром наряду с прочими модифицируемыми факторами (ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность, курение, артериальная гипертензия и др.) повышает риск развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС). В частности, развитию осложнений ИБС более подвержены пациенты после оперативного вмешательства на коронарных артериях, имеющие повышенный уровень тревоги.

Цель – охарактеризовать фоновые показатели и оценить динамику клинически значимого психовегетативного синдрома на фоне комплексной, в том числе анксиолитической, терапии на этапах реабилитации пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование включены 60 пациентов в возрасте 45–75 лет, поступившие в стационар для восстановительного лечения после стентирования коронарных артерий. Пациенты основной группы (n = 30) помимо базисного лечения ИБС получали анксиолитическую терапию (алимемазина тартрат в суточной дозе 12,5–25 мг внутримышечно на этапе ранней стационарной реабилитации и 5–10 мг на амбулаторно-поликлиническом этапе). На стационарном этапе проведено 3 визита (в момент госпитализации – 1-й день, в процессе госпитализации – 5–6-й дни, к моменту выписки – 10–14-й дни), на начальном отрезке амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации – 2 визита (30-й и 60-й дни наблюдения). При каждом посещении оценивали эмоциональную сферу, качество сна, субъективные признаки автономной дисрегуляции, вегетативный фон и надсегментарную вегетативную регуляцию, включая временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма.

Результаты. После проведенной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (1-й день ранней стационарной реабилитации) у пациентов основной группы (n = 30) и группы сравнения (n = 30) зафиксированы сопоставимые умеренные уровни ситуативной тревожности (медиана [Q1; Q3] балла STAI-S: 42 [40; 46] и 42 [36; 43] соответственно), личностной тревожности (STAI-T: 45 [41; 48] и 42 [40; 46] баллов) в сочетании с инсомнией (PSQI: 8 [6; 12] и 6 [3; 9] баллов) и вегетативным дисбалансом

(SDNN: 73 [61; 89] и 70 [44; 95] мс), смещенным в сторону преобладания симпатических влияний. Подключение анксиолитической терапии позволило инициировать регресс психовегетативных нарушений уже к окончанию раннего стационарного этапа реабилитации (10–14-й дни наблюдения), с последующим уменьшением ситуативной (STAI-S: 36 [33; 39] баллов, $p < 0,001$) и личностной (STAI-T: 33 [32; 37] балла, $p < 0,001$) тревожности, регрессом инсомнии (PSQI: 2 [2; 4] балла, $p < 0,001$) и улучшением вегетативного обеспечения (SDNN: 113 [81; 132] мс, $p < 0,001$) на 45–60-й дни амбулаторно-поликлинического этапа. Единственным нежелательным эффектом среди пациентов, у которых проводилась коррекция психовегетативных нарушений, была повышенная сонливость в дневное время, регистрируемая у большинства на фоне инициации терапии в течение 2–3 суток и не требующая коррекции дозы анксиолитика. Других клинически значимых побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, зафиксировано не было.

Заключение. Для пациентов с повышенным уровнем тревоги после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда характерен вегетативный дисбаланс с преобладанием симпатикотонии. Добавление к базисному лечению ИБС противотревожной терапии позволяет уменьшить выраженность обоих компонентов психовегетативного синдрома, что, вероятно, может стать дополнительным фактором успешной реабилитации пациентов и, как следствие, профилактики прогрессирования ИБС.

Ключевые слова: тревожность, психовегетативный синдром, стентирование, послеоперационная реабилитация, вариабельность сердечного ритма, анксиолитики

Для цитирования: Мирзоев РА, Мальчикова СВ, Шерман МА. Характеристика фоновых психовегетативных показателей у пациентов после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда на этапах реабилитации. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):279–289. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-031.

Поступила 10.05.2023; доработана 04.10.2023; принята к публикации 10.10.2023; опубликована онлайн 17.10.2023

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Российская Федерация

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное социально значимое заболевание и одна из ведущих причин смертности в мире. Созданные на основании эпидемиологических данных прогностические модели демонстрируют тенденцию к увеличению частоты встречаемости ИБС среди населения в течение последующих двадцати лет [1]. Ожидается, что к 2030 г. патология коронарных артерий будет составлять около 1845 случаев на 100 тыс. населения против 1665 случаев в настоящее время. Наибольшая распространенность поражения коронарного русла встречается в странах Восточной Европы, в том числе в России [1]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики за 2018 г., на долю смертей от вызванных ИБС осложнений пришлось 28,4% среди всех причин, которые привели к летальным исходам. При этом около половины умерших составляли лица трудоспособного возраста [2].

В связи с тяжестью бремени патологии для общества профилактика как самой ИБС, так и ее осложнений признана приоритетной задачей медицины [2]. Комплекс превентивных мер направлен на модифицируемые факторы риска, в том числе тревожные расстройства [3]. Однако наряду с пониманием важности воздействия на такие модифицируемые факторы риска, как ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность, курение, артериальная гипертензия и др., наблюдается недооценка роли тревоги и отсутствие доступного алгоритма диагностики и коррекции тревожных нарушений. Вместе с активацией симпатoadrenalной системы, приводящей к вегетативному дисбалансу, повышенный уровень тревоги обуславливает усиленную секрецию глюко- и минералокортикоидов, что в итоге негативно влияет на другие факторы риска, закономерно увеличивая частоту сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. При этом стоит упомянуть, что зависимость симпатикотонии и инсомнии от степени выраженности тревоги позволяет выделить эти факторы в качестве негативно влияющих на развитие сердечно-сосудистых осложнений [5, 6].

Исследование структуры, динамики и методов коррекции психовегетативных нарушений у пациентов с ИБС после оперативной реваскуляризации миокарда, как правило, базируется на субъективной оценке аффективных нарушений, полученных посредством анализа результатов опросников и шкал [7], либо ориентировано на объективные показатели вегетативной регуляции в контексте соматического состояния и коморбидной патологии, без учета эмоционального статуса пациентов [8]. Подавляющее

большинство исследований проведено в группах пациентов после коронарного шунтирования (КШ), единичные из них посвящены как изучению роли тревожных нарушений в генезе вегетативной дисфункции, так и объективной характеристике параметров вегетативной дисрегуляции [9].

В группу повышенного риска развития и прогрессирования ИБС входят не только пациенты, перенесшие КШ, но и пациенты, которым выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда (ЭРМ) посредством стентирования. Тревожные нарушения после ЭРМ встречаются реже, чем после КШ, однако это не предполагает отмену мер, направленных на их диагностику и последующую коррекцию [3]. Во-первых, пациенты, вне зависимости от способа реваскуляризации миокарда, имеют сопоставимый сердечно-сосудистый риск [2], во-вторых, качество их жизни зависит как от функционального класса ИБС и исходов оперативной реваскуляризации миокарда [10], так и от степени выраженности аффективных нарушений [11], и в-третьих, эмоциональные нарушения, как правило, негативно влияют на комплаентность пациентов [12], что, в свою очередь, несмотря на появление элутинг-стентов и последующее совершенствование их конструкций, может увеличить частоту сердечно-сосудистых осложнений [13].

Цель исследования – охарактеризовать фоновые показатели клинически значимого психовегетативного синдрома и оценить динамику выявленных нарушений при проведении комплексной, в том числе анксиолитической, терапии на этапах реабилитации пациентов после ЭРМ.

Материал и методы

В открытом проспективном рандомизированном контролируемом экспериментальном исследовании принимали участие пациенты, поступившие на восстановительное лечение после стентирования коронарных артерий в терапевтическое отделение клиники Кировского государственного медицинского университета, а также в кардиологическое отделение Центра кардиологии и неврологии (г. Киров) в период с ноября 2019 по декабрь 2022 г. включительно.

Всего в исследование включены 60 пациентов после ЭРМ в возрасте 45–75 лет, выбранных и распределенных в основную группу ($n = 30$) и группу сравнения ($n = 30$) при помощи генератора случайных чисел. Все пациенты получали базисное лечение ИБС, включая β -адреноблокаторы. Пациенты основной группы – в сочетании с анксиолитической терапией (алимемазина тартрат, имеющий официальные показания для использования при



психовегетативных расстройств, в суточной дозе 12,5–25 мг внутримышечно на этапе ранней стационарной реабилитации и 5–10 мг на последующем амбулаторно-поликлиническом этапе). Пациенты группы сравнения получали базисное лечение ИБС без анксиолитической коррекции. Характеристика групп дана в табл. 1.

В исследовании принимали участие только пациенты, имевшие как минимум умеренные уровни ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера – Ханина (англ. State-Trait Anxiety Inventory, STAI; ≥ 31 балл по STAI-S и STAI-T соответственно) в отсутствие депрессивных нарушений по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; > 8 баллов по HADS-D). Исследуемые не имели острой либо хронической соматической

и психической патологии в стадии декомпенсации, в частности, сердечной недостаточности, значимых симптомов нарушения ритма и проводимости сердца (синдром слабости синусового узла, фибрилляции предсердий), тяжелого нарушения познавательных функций.

Общая продолжительность индивидуально-го наблюдения пациента составила 60 дней, в течение которых было проведено 5 визитов комплексного исследования, включая определение субъективных признаков и объективных показателей психовегетативных нарушений в фиксированные сроки. При этом 3 цикла обследования проведено на этапе ранней стационарной реабилитации (в момент госпитализации – 1-й день, в процессе – 5–6-й дни и к моменту ее окончания – 10–14-й дни) и 2 цикла – в начальной части

Таблица 1. Сравнительная клиническая, анамнестическая, демографическая характеристика пациентов в группах исследования

Показатель	Группа		Значение <i>p</i>
	базисное лечение ИБС + анксиолитическая терапия (n = 30)	базисное лечение ИБС (n = 30)	
Возраст, Ме [Q1; Q3], годы	60 [55,5; 65,5]	62 [57; 68]	0,166
Время после реваскуляризации, Ме [Q1; Q3], полные дни	7 [5; 9]	6 [4; 8]	0,467
Пол, абс. (%)			
женщины	12 (40,0)	7 (23,3)	0,267
мужчины	18 (60,0)	23 (76,7)	
Постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, абс. (%)			
отсутствие	21 (70,0)	24 (80,0)	0,552
наличие	9 (30,0)	6 (20,0)	
Сердечная недостаточность по NYHA, абс. (%)			
I	24 (80,0)	17 (56,7)	0,095
II	6 (20,0)	13 (43,3)	
Гипертоническая болезнь, абс. (%)			
отсутствие	4 (13,3)	6 (20,0)	0,731
наличие	26 (86,7)	24 (80,0)	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий, абс. (%)			
отсутствие	15 (50,0)	16 (53,3)	0,499
гемодинамически незначимый	14 (46,7)	11 (36,7)	
гемодинамически значимый	1 (3,3)	3 (10,0)	
Нарушение углеводного обмена, абс. (%)			
отсутствие	26 (86,7)	22 (73,3)	0,333
сахарный диабет 2-го типа	4 (13,3)	8 (26,7)	
Условия реваскуляризации, абс. (%)			
гемодинамически значимый коронарный атеросклероз	10 (33,3)	6 (20,0)	0,486
инфаркт миокарда	16 (53,3)	20 (66,7)	
острый коронарный синдром	4 (13,3)	4 (13,3)	

ИБС – ишемическая болезнь сердца

амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации, что соответствовало 30-му и 60-му дням наблюдения.

Субъективный анализ психовегетативных нарушений у пациентов включал определение наличия и степени выраженности тревожно-депрессивных нарушений (STAI [14], HADS [15]), инсомнии (Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна; англ. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [16], дневной сонливости (шкала дневной сонливости Эпворта; англ. Epworth Sleepiness Scale, ESS) [17], признаков субъективных проявлений вегетативного дисбаланса с помощью опросника А.М. Вейна для выявления признаков вегетативных изменений (ВВИ) [18].

Картина вегетативного тонуса объективизировалась с помощью следующих показателей: индекса Кердо (ИК) [19], величина которого определяется отношением диастолического артериального давления к частоте сердечных сокращений, и индекса минутного объема кровообращения (ИМОК) [20], который комплексно характеризует функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, основываясь не только на показателях артериального давления и частоты сердечных сокращений, но и на величине общего периферического сопротивления, а также коэффициента Хильдебрандта (Q) [21] (характеризует соотношение между сердечно-сосудистой и дыхательной системами).

Для определения уровня напряженности надсегментарных систем вегетативной регуляции было проведено 2-часовое мониторирование электрокардиограммы на программном комплексе «Кардиотехника-06» («Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия) с последующим анализом временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (BCP), включая оценку показателей, отражающих парасимпатическую активность (RMSSD, pNN50, HF), и общий вагосимпатический баланс (SDNN, SDANN, SDNNidx, TP, LF, VLF) [22].

Перед началом проведения исследования от всех пациентов получено письменное информированное согласие. Работа одобрена к выполнению локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 13/2019 от 23.10.2019).

Результаты исследования обрабатывались с использованием программ для статистического анализа Statistica 13 и StatTech v.3.1.1. Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. Статистическая значимость в различии количественных величин

трех и более зависимых выборок рассчитывалась при помощи непараметрического критерия Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма, а двух независимых выборок – U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения количественных показателей, распределение которых было отличным от нормального в двух зависимых выборках, использовали критерий Уилкоксона (W). Сравнение бинарных показателей, двух зависимых выборок проводили с помощью теста МакНемара (Q), а процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности – с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные данные представлены медианой (Me) с указанием верхнего и нижнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные описаны с использованием абсолютных значений и процентных долей (абс., %). Критический уровень статистически значимого различия (p) составил значение $p < 0,05$.

Результаты

В 1-й день ранней стационарной реабилитации у пациентов основной группы до начала анксиолитической коррекции были отмечены эмоциональные нарушения в виде повышенного уровня тревожности. Несмотря на то что преобладали умеренные уровни ситуативной (STAI-S) и личностной (STAI-T) тревоги – у 60% ($n = 18$) и 53% ($n = 16$) соответственно – средние значения балльной оценки были приближены к значениям высокой тревоги (≥ 45 баллов по STAI). На этом фоне у пациентов регистрировали симптомы инсомнии в виде затруднения инициации и поддержания ночного сна (PSQI) – у 80% ($n = 24$), а также дневной сонливости (ESS) – у 77% ($n = 23$). Одновременно у большинства обследованных основной группы (77%, $n = 23$) были субъективные признаки вегетативной дисфункции (ВВИ).

В момент госпитализации группа сравнения также демонстрировала наличие психовегетативного синдрома: умеренные уровни тревожности (по разделу STAI-S – у 77% ($n = 23$), и по STAI-T – у 63% ($n = 19$) пациентов), нарушения качества сна (PSQI) и дневную сонливость (ESS) – у 63% ($n = 19$), признаки субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ) – у 70% ($n = 21$), при этом статистически значимых различий между исследуемыми группами не получено.

В 1-й день наблюдения объективные параметры вегетативного фона (ИМОК) и вегетативного

**Таблица 2.** Динамика регресса психовегетативных нарушений у пациентов, получавших базисное лечение ИБС в сочетании с анксиолитической терапией

Показатель, Ме [Q1; Q3]	Этап наблюдения					Значение <i>p</i> (критерий Фридмана)
	стационарный			амбулаторно-поликлинический		
	1-й день	5–6-й день	10–14-й день	30-й день	45–60-й день	
STAI-S, баллы	42 [40; 46]	39 [37; 42]	35 [32; 37]	35 [32; 37]	36 [33; 39]	< 0,001
STAI-T, баллы	45 [41; 48]	41 [38; 44]	39 [33; 42]	35 [32; 41]	33 [32; 37]	< 0,001
HADS-A, баллы	7 [4; 12]	1 [0; 4]	1 [0; 4]	1 [0; 3]	1 [1; 2]	< 0,001
ESS, баллы	6 [5; 8]	4 [3; 6]	3 [1; 4]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	< 0,001
PSQI, баллы	8 [6; 12]	5 [2; 7]	3 [1; 5]	4 [3; 5]	2 [2; 4]	< 0,001
BBI, баллы	23 [12; 33]	7 [5; 20]	5 [0; 11]	10 [5; 17]	5 [0; 10]	< 0,001
ИК	-3 [-9; -5]	-4 [-11; -3]	-12 [-20; -5]	-11 [-21; -5]	-13 [-19; -7]	< 0,001
ИМОК	1,17 [1,07; 1,27]	1,1 [1,01; 1,16]	1,02 [0,97; 1,09]	1,07 [1; 1,13]	1,04 [0,99; 1,07]	< 0,001
Q	4,6 [4,2; 4,8]	4,2 [3,5; 4,7]	4 [3,6; 4,1]	4,1 [3,8; 4,5]	3,9 [3,7; 4,3]	0,005
SDNN, мс	73 [61; 89]	84 [62; 101]	88 [71; 110]	96 [67; 122]	113 [81; 132]	< 0,001
pNN50, %	1 [0; 3]	1 [0; 4]	3 [1; 10]	3 [1; 9]	4 [2; 10]	< 0,001
RMSSD, мс	20 [13; 26]	19 [16; 26]	25 [22; 33]	27 [22; 37]	30 [23; 39]	< 0,001
SDNNidx, мс	41 [31; 50]	42 [32; 52]	50 [41; 57]	57 [41; 57]	62 [48; 73]	< 0,001
SDANN, мс	51 [43; 68]	72 [44; 82]	62 [46; 81]	67 [46; 97]	79 [52; 106]	0,006
VLF, мс ²	1392 [728; 2083]	1110 [613; 1992]	1921 [1266; 2492]	2081 [1286; 2726]	2185 [1504; 2971]	< 0,001
LF, мс ²	430 [129; 676]	364 [126; 522]	611 [349; 864]	618 [390; 954]	649 [345; 924]	< 0,001
HF, мс ²	108 [34; 142]	98 [50; 149]	139 [109; 320]	149 [119; 207]	177 [134; 244]	< 0,001

ESS – шкала дневной сонливости Эпворта, HADS-A – госпитальная шкала тревоги и депрессии (субшкала тревоги), PSQI – Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна, Q – коэффициент Хильдебрандта, STAI-S – ситуативная тревожность, STAI-T – личностная тревожность, ВВИ – опросник для выявления признаков вегетативных изменений, ИК – индекс Кердо, ИМОК – индекс минутного объема кровообращения

обеспечения (показатели ВСР) свидетельствовали о смещении вегетативного баланса в сторону симпатикотонии у обследуемых обеих групп.

На фоне проводимой анксиолитической терапии к 10–14-му дням наблюдения отмечен значимый ($p < 0,001$) регресс высокой реактивной тревоги у всех пациентов, ранее имевших такой показатель (40%, $n = 12$), а доля пациентов с конституционально обусловленной высокой тревожностью (STAI-T) снизилась до 17% ($n = 5$) (с 47% ($n = 14$) в 1-й день; $p = 0,005$). Одновременно получено значимое ($p < 0,001$) уменьшение уровней ситуативной (STAI-S) и личностной (STAI-T) тревожности, равно как и нарушений по субшкале HADS-A (табл. 2).

Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе показателей сна: значимо ($p < 0,001$) снизились доли пациентов, имеющих нарушение инициации и поддержания сна (PSQI) (с 80% ($n = 24$) до 27% ($n = 8$)) и испытывающих дневную сонливость (ESS) (с 77% ($n = 23$) до 13% ($n = 4$)). Кроме того, отмечен значимый ($p < 0,001$) регресс нарушения качества сна в ночное время (PSQI) и дневной сонливости (ESS) (см. табл. 2).

Вместе с тем в основной группе к окончанию периода стационарной реабилитации наблюдалось значимое ($p < 0,001$) снижение признаков субъективного вегетативного дисбаланса, а также уменьшение числа лиц с субъективной вегетативной дисфункцией (ВВИ) (с 77% ($n = 23$) до 17% ($n = 5$); $p < 0,001$). При этом показатели вегетативного фона приобрели подтвержденную – ИК ($p = 0,004$) и ИМОК ($p < 0,001$) – парасимпатическую направленность, а кардиореспираторные отношения (Q) стали более сбалансированными ($p = 0,005$) (см. табл. 2).

Временные и спектральные показатели ВСР на фоне противотревожной терапии имели статистически значимую тенденцию к росту, что свидетельствовало о снижении симпатических влияний на сердце (см. табл. 2).

К моменту окончания курса ранней стационарной реабилитации у пациентов группы сравнения сохранялись тревожные нарушения и нарушение качества сна (PSQI), а также субъективные (ВВИ) и объективные (ИМОК, ВСР) признаки автономного дисбаланса, смещенного в сторону симпатикотонии (табл. 3).



На амбулаторно-поликлиническом этапе (с 10–14-го по 60-й день) в основной группе наблюдалась устойчивость эмоционального фона. В этот же период пациенты имели достаточно хорошее качество сна (ESS, PSQI), достигнутое ранее. Аналогичная тенденция прослеживалась при оценке динамики субъективных вегетативных нарушений (ВВИ). Показатели вегетативного тонуса (ИК, ИМОК, Q) в этот период оставались сбалансированными. Анализ показателей ВСР в динамике на амбулаторно-поликлиническом этапе свидетельствовал о стабилизации вегетативного обеспечения (см. табл. 2).

В сравнении с 1-м днем у пациентов, получавших только базовое лечение ИБС, на амбулаторном этапе зафиксировано сохранение эмоциональной лабильности в виде значимого ($p = 0,028$) снижения личностной тревожности (STAI-T) на 30-й день наблюдения с последующим ее возвратом

к исходным значениям. Одновременно наблюдалось значимое ($p < 0,001$) снижение тревожности по HADS-A на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения, без значимого улучшения качества сна (ESS, PSQI). На этом фоне не отмечено регресса субъективных признаков вегетативного дисбаланса (ВВИ). К 60-му дню исследования стал более сбалансированным ИК ($p < 0,009$) при одновременном значимом ($p = 0,005$) смещении значения ИМОК в сторону увеличения, свидетельствующем о сохраняющихся симпатических влияниях на сердечно-сосудистую систему (см. табл. 3).

Отсутствие динамики временных показателей ВСР, в частности SDNN, RMSSD, SDANN, pNN50, SDNNidx, свидетельствовало о сохраняющемся доминировании симпатических влияний в течение амбулаторного этапа реабилитации. Тем не менее значимое увеличение спектральных показателей ВСР на 60-й день наблюдения в сравнении с 10–14-м

Таблица 3. Динамическая характеристика психовегетативных нарушений у пациентов, получавших только базисную терапию ишемической болезни сердца

Показатель, Ме [Q1; Q3]	Этап наблюдения					Значение <i>p</i> (критерий Фридмана)
	стационарный			амбулаторно-поликлинический		
	1-й день	5–6-й день	10–14-й день	30-й день	45–60-й день	
STAI-S, баллы	42 [36; 43]	40 [35; 43]	40 [36; 45]	41 [35; 43]	40 [35; 43]	0,062
STAI-T, баллы	42 [40; 46]	40 [38; 44]	41 [39; 42]	39 [35; 43]	40 [35; 42]	0,005
HADS-A, баллы	7 [4; 9]	7 [5; 10]	8 [5; 10]	6 [4; 8]	6 [4; 7]	< 0,001
ESS, баллы	8 [6; 10]	8 [6; 10]	6 [4; 9]	7 [4; 9]	7 [4; 9]	0,06
PSQI, баллы	6 [3; 9]	6 [4; 9]	6 [4; 8]	5 [4; 8]	5 [4; 7]	0,849
BBI, баллы	16 [9; 30]	16 [8; 28]	16 [5; 28]	16 [7; 23]	17 [10; 28]	0,058
ИК	-7 [15; 3]	-5 [-11; 0]	-5 [-11; -1]	-6 [-8; -3]	2 [-7; 4]	0,013
ИМОК	1,13 [1,06; 1,18]	1,11 [1,06; 1,19]	1,16 [1,1; 1,18]	1,15 [1,09; 1,17]	1,19 [1,13; 1,21]	0,002
Q	4,4 [4,0; 4,6]	4,3 [4,0; 4,6]	4 [4,2; 4,6]	4,5 [4,2; 4,6]	4,4 [4,2; 4,6]	0,5
SDNN, мс	70 [44; 95]	66 [50; 82]	72 [50; 85]	65 [48; 92]	59 [48; 80]	0,077
pNN50, %	2 [1; 5]	2 [1; 5]	4 [1; 5]	2 [0; 3]	1 [1; 4]	0,197
RMSSD, мс	23 [16; 35]	22 [15; 31]	22 [16; 29]	22 [16; 31]	22 [14; 29]	0,629
SDNNidx, мс	38 [31; 44]	34 [27; 44]	38 [33; 48]	34 [18; 46]	34 [24; 46]	0,111
SDANN, мс	47 [28; 84]	40 [26; 62]	44 [36; 66]	47 [32; 54]	47 [34; 54]	0,304
VLF, мс ²	990 [864; 1114]	710 [626; 926]	786 [644; 1010]	989 [625; 1239]	1082 [748; 1316]	0,015
LF, мс ²	413 [304; 805]	374 [178; 460]	296 [156; 418]	320 [174; 677]	418 [187; 592]	0,027
HF, мс ²	89 [69; 186]	78 [42; 113]	82 [50; 148]	157 [89; 189]	174 [78; 229]	0,002

ESS – шкала дневной сонливости Эпворта, HADS-A – госпитальная шкала тревоги и депрессии (субшкала тревоги), PSQI – Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна, Q – коэффициент Хильдебрандта, STAI-S – ситуативная тревожность, STAI-T – личностная тревожность, ВВИ – опросник для выявления признаков вегетативных изменений, ИК – индекс Кердо, ИМОК – индекс минутного объема кровообращения



днем позволяет говорить о начале процесса стабилизации вегетативного обеспечения (см. табл. 3).

При анализе динамики психовегетативных нарушений были обнаружены существенные различия между группами (табл. 4).

Представленные данные свидетельствуют о значимом уменьшении ситуативной тревожности (STAI-S) у пациентов основной группы уже на 10–14-й дни наблюдения, сохранявшемся на 30-й и 45–60-й дни исследования. В этот временной период также отмечалось значимое уменьшение величины показателей личностной тревожности (STAI-T). Наряду с регрессом выраженности тревожных нарушений у пациентов основной группы качество сна (PSQI) стало значимо лучше, а дневная сонливость (ESS) значимо уменьшилась уже к моменту окончания курса ранней стационарной реабилитации, что сохранялось вплоть до окончания амбулаторно-поликлинического этапа наблюдения.

Показатели субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ) у получавших анксиолитическую терапию пациентов также были значимо меньше как на момент окончания ранней стационарной реабилитации, так и в последующем – при завершении наблюдения. Помимо этого, пациенты основной группы демонстрировали значимо большую парасимпатическую направленность объективных параметров вегетативного тонуса уже к моменту окончания курса ранней стационарной реабилитации, вплоть до 60-го дня наблюдения. Результаты анализа надсегментарной вегетативной регуляции (BCP) в основной группе имели значимое отличие от группы сравнения по большинству отражающих преобладание парасимпатических влияний показателей в течение всего периода исследования, начиная с 10–14-го дней терапии. Превалирование парасимпатических влияний в основной группе на 10–14-й дни лечения подтверждалось значимым

Таблица 4. Уровень значимости (р) различий показателей психовегетативных нарушений на протяжении времени исследования между группами пациентов, получавших только базисную терапию ишемической болезни сердца (n = 30), и пациентов, получавших анксиолитическую терапию в дополнение к базисной терапии ишемической болезни сердца (n = 30)

Показатель	Этап наблюдения				
	стационарный			амбулаторно-поликлинический	
	1-й день	5–6-й день	10–14-й день	30-й день	45–60-й день
STAI-S	0,155	0,367	< 0,001*	0,003*	< 0,001*
STAI-T	0,467	0,806	0,021*	0,040*	< 0,001*
HADS-A	0,964	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
ESS	0,546	0,010*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
PSQI	0,079	0,046*	0,001*	0,027*	< 0,001*
ВВИ	0,304	0,079	0,002*	0,151	< 0,001*
ИК	0,062	0,680	0,020*	0,042*	< 0,001*
ИМОК	0,151	0,324	< 0,001*	0,005*	< 0,001*
Q	0,164	0,376	< 0,001*	0,009*	< 0,001*
SDNN	0,469	0,054	0,040*	0,002*	< 0,001*
pNN50	0,052	0,269	0,517	0,050	0,010*
RMSSD	0,061	0,555	0,041*	0,067	0,003*
SDNNidx	0,424	0,206	0,007*	< 0,001*	< 0,001*
SDANN	0,684	0,018*	0,067	0,003*	< 0,001*
VLF	0,132	0,056	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
LF	0,280	0,987	0,010*	0,064	0,053
HF	0,304	0,692	0,020*	0,409	0,352

ESS – шкала дневной сонливости Эпворта, HADS-A – госпитальная шкала тревоги и депрессии (субшкала тревоги), PSQI – Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна, Q – коэффициент Хильдебрандта, STAI-S – ситуативная тревожность, STAI-T – личностная тревожность, ВВИ – опросник для выявления признаков вегетативных изменений, ИК – индекс Кердо, ИМОК – индекс минутного объема кровообращения

* Межгрупповые различия статистически значимы

различием и таких спектральных показателей, как LF и HF. Тем не менее с 30-го дня наблюдения намечился регресс значимых межгрупповых различий, что может свидетельствовать об уменьшении вегетативного дисбаланса и у пациентов группы сравнения.

Единственным нежелательным эффектом среди пациентов, у которых проводилась коррекция психовегетативных нарушений, была повышенная сонливость в дневное время, регистрируемая у большинства на фоне инициации терапии в течение 2–3 суток и не требующая коррекции дозы анксиолитика. При этом других клинически значимых побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, зарегистрировано не было.

Обсуждение

В большинстве выполненных ранее исследований в группах пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда, как правило, методом КШ, предметом изучения становились либо эмоциональные [7], либо вегетативные [8] нарушения. В настоящей работе у больных с ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда (стентирования) были выявлены ключевые составляющие психовегетативного синдрома – значимая тревога в сочетании с нарушением качества сна и вегетативный дисбаланс [23], смещенный в сторону преобладания симпатических влияний. Следует отдельно упомянуть результаты нашей предыдущей работы, где мы также изучали комплексные психовегетативные нарушения, но после КШ [9]. При схожих результатах у пациентов, перенесших КШ, были обнаружены значимые отличия в виде низких темпов стабилизации вегетативного обеспечения, что, вероятно, связано с метасимпатической и надсегментарной автономной дисрегуляцией после обширного хирургического вмешательства [24].

Учитывая доказанную роль повышенного уровня тревоги в формировании вегетативного дисбаланса [3, 4] и увеличении риска прогрессирования ИБС, представляется целесообразной своевременная коррекция выявленных эмоциональных нарушений наравне с воздействием на другие модифицируемые факторы риска данной патологии [3].

Для терапии тревожных нарушений в общеклинической практике обычно используются антидепрессанты и анксиолитики [25]. Однако их применение ограничено ввиду вероятности развития как побочных эффектов, связанных с высокой холинолитической и норадренергической активностью препаратов, что применимо к трициклическим

антидепрессантам и селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина [26], так и риска формирования лекарственной зависимости в случае применения анксиолитиков, в частности производных 1,4-бензодиазепаина [27].

Помимо этого, существует проблема относительно низкой эффективности своевременной коррекции психовегетативных нарушений у пациентов с ИБС препаратами при приемлемом уровне безопасности [28]. Несмотря на то что ряд публикаций демонстрировал сходные с нашим исследованием результаты по скорости наступления эффекта стабилизации эмоционального фона [27], применение лекарственных средств не сопровождалось уменьшением вегетативного дисбаланса, как в краткосрочной перспективе, так и в течение длительного периода наблюдения [26].

Коррекция психовегетативного синдрома после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда посредством использования алимемазина тартрата способствовала значимому регрессу тревожных нарушений и вегетативного дисбаланса уже к окончанию курса ранней стационарной реабилитации и обеспечила поддержание полученного эффекта на поликлиническом этапе, что позволяет говорить об эффективности препарата и достаточно быстром и стойком фармакологическом эффекте. Немаловажным фактором терапии является и ее безопасность. Так, известно о потенциальном риске развития широкого спектра кардиотоксических эффектов у лиц, принимающих нейролептики [28, 29]. Вместе с тем в ряде проведенных исследований был показан высокий уровень безопасности алимемазина, в том числе и у пациентов с сосудистой патологией, что допускает использование данного лекарственного средства у пациентов, перенесших стентирование [30, 31]. Исходя из этого, предложенный вариант анксиолитической терапии может быть рассмотрен в качестве составляющей комплексного лечения пациентов с ИБС после стентирования, не имеющих нарушений ритма и проводимости, как на этапе ранней стационарной реабилитации, так и в ходе начальной части амбулаторно-поликлинического этапа.

Заключение

Несмотря на то что у пациентов, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, нарушения тревожного спектра в раннем послеоперационном периоде встречаются реже, чем после КШ, остается актуальным вопрос их своевременного выявления и последующей коррекции. У обследованных нами пациентов уже на стационарном этапе реабилитации после проведенного



стентирования выявлялась преимущественно умеренная тревога в сочетании с инсомнией и вегетативным дисбалансом, смещенным в сторону симпатикотонии, что отражало существование психовегетативного синдрома.

Использование анксиолитической терапии позволило оперативно инициировать коррекцию как эмоциональных нарушений, так и вегетативного дисбаланса, с сохранением положительной направленности исследуемых параметров и состояния пациентов на амбулаторно-поликлиническом

этапе. Важно отметить, что в группе получавших исключительно базисную терапию ИБС также прослеживался частичный регресс вегетативного дисбаланса, но отсроченный по времени и не столь значительный. С учетом вышеизложенного не исключено, что своевременное подключение противотревожной терапии к базисному лечению пациентов с ИБС после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда может способствовать снижению риска дальнейшего прогрессирования коронарной патологии. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Р.А. Мирзоев – сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; С.В. Мальчикова – организация проведения исследования; М.А. Шерман – дизайн исследования, организация проведения исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAN, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
- Барбараш ОЛ, Карпов ЮА, ред. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Российские клинические рекомендации. 2020. 114 с. [Barbarash OL, Karpov JuA, editors. [Stable ischemic heart disease. Russian clinical guidelines]. 2020. 114 p. Russian.]
- Белялов ФИ. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(8):104–109. doi: 10.17116/terarkh2017898104-109. [Belialov FI. [Depression, anxiety, and stress in patients with coronary heart disease]. *Therapeutic Archive*. 2017;89(8):104–109. Russian. doi: 10.17116/terarkh2017898104-109.]
- Glozier N, Tofler GH, Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, Hare DL, Hickie IB, Tatoulis J, Thompson DR, Wilson A, Branagan MG. Psychosocial risk factors for coronary heart disease. *Med J Aust*. 2013;199(3):179–180. doi: 10.5694/mja13.10440.
- Tobaldini E, Fiorelli EM, Solbiati M, Costantino G, Nobili L, Montano N. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(4):213–224. doi: 10.1038/s41569-018-0109-6.
- Neufeld EV, Carney JJ, Dolezal BA, Boland DM, Cooper CB. Exploratory Study of Heart Rate Variability and Sleep among Emergency Medical Services Shift Workers. *Prehosp Emerg Care*. 2017;21(1):18–23. doi: 10.1080/10903127.2016.1194928.
- Лебедева ЕВ, Счастный ЕД, Симуткин ГГ, Репин АН, Нонка ТГ. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(4):85–93. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93. [Lebedeva EV, Schastnyy ED, Simutkin GG, Repin AN, Nonka TG. [Clinical description of affective disorders and efficiency of antidepressant therapy]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):85–93. Russian. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-85-93.]
- Парнес ЕЯ, Стрюк РИ, Иоселиани ДГ. Значение вариабельности сердечного ритма в оценке состояния больных ИБС при выполнении процедуры баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2005;(8):33–38. [Parnes EYa, Stryuk RI, Ioseliani DG. [The importance of heart rate variability in assessing the condition of patients with coronary artery disease during balloon angioplasty and/or coronary artery stenting]. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2005;(8):33–38. Russian.]
- Мирзоев РА, Мальчикова СВ, Исаева ОВ, Матанцев АГ, Чудиновских ТИ, Колупаев АН, Шерман МА. Клинико-электрофизиологическая характеристика психовегетативного синдрома в период реабилитации после коронарного шунтирования. Пермский медицинский журнал. 2022;39(3):11–24. doi: 10.17816/pmj39311-24. [Mirzoev RA, Malchikova SV, Isaeva OV, Matantsev AG, Chudinovskikh TI, Kolupaev AN, Sherman MA. [Clinical and electrophysiological characteristics of psychovegetative syndrome during rehabilitation after coronary bypass graft]. *Perm Medical Journal*. 2022;39(3):11–24. Russian. doi: 10.17816/pmj39311-24.]
- Дедов ДВ, Евтюхин ИЮ. Влияние аортокоронарного шунтирования на показатели качества жизни и прогноз больных ишемической болезнью сердца. Врач. 2021;32(8):79–82. doi: 10.29296/25877305-2021-08-15. [Dedov DV, Evtyukhin IYu. [Impact of aorto-coronary bypass surgery on quality of life and prognosis in patients with coronary heart disease]. *The Doctor*. 2021;32(8):79–82. Russian. doi: 10.29296/25877305-2021-08-15.]
- Мухтаренко СЮ, Мураталиев ТМ, Раджапова ЗТ, Неклюдова ЮН. Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца по данным психометрических тестов. Клиницист. 2018;12(2):28–36. doi: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-28-36. [Mukhtarenko SYu, Murataliev TM, Radzhapova ZT, Neklyudova YuN. [Affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease according to psychometric tests data]. *The Clinician*. 2018;12(2):28–36. Russian. doi: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-28-36.]
- Слобожанинова ЕВ, Савиных ЕА, Чепурных АЯ, Шамсутдинова РА. Взаимосвязь личностной тревожности и типа темперамента с приверженностью к лечению у больных гипертонической болезнью. Вятский медицинский вестник. 2020;(3):81–84. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10112. [Slobozhaninova EV, Savinykh EA, Chepurnykh AY, Shamsutdinova RA. [Influence



- of anxiety and temperament type of patients with hypertension on treatment compliance]. Medical Newsletter of Vyatka. 2020;(3):81–84. Russian. doi: 10.24411/2220-7880-2020-10112.]
13. Магруппов БА, Вerveкина ТА, Убайдуллаева ВУ. Стентирование коронарных артерий: взгляд морфолога на проблемы и перспективы. Вестник экстренной медицины. 2015;(4):77–83. [Magrupov BA, Vervekina TA, Ubaydullaeva VU. [Coronary arteries stenting: the view of the morphologist on the problems and perspectives]. The Bulletin of Emergency Medicine. 2015;(4):77–83. Russian.]
14. Ханин ЮЛ. Краткое руководство к применению шкалы реактивной личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.: ЛНИИФК; 1976. 40 с. [Khanin YuL. [Quick guide to the use of reactive anxiety and personal anxiety scales]. Leningrad: LNIIFK; 1976. 40 p. Russian.]
15. Морозова МА, Потанин СС, Бениашвили АГ, Бурминский ДС, Лепилкина ТА, Рупчев ГЕ, Кибитов АА. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023;26(4):7–14. doi: 10.17116/profmed2023260417. [Morozova MA, Potanin SS, Benishvili AG, Burminsky DS, Lepilkina TA, Rupchev GE, Kibitov AA. [Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale Russian-language version in the general population]. Profilakticheskaya Meditsina [Preventive Medicine]. 2023;26(4):7–14. Russian. doi: 10.17116/profmed2023260417.]
16. Горцева АЮ, Коростовцева ЛС, Бочкарев МВ, Свиричев ЮВ, Конради АА. Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(4-2):34–41. doi: 10.17116/jnevro20171174234-41. [Gortseva AYU, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV, Konradi AO. [The role of subjective methods for the evaluation of sleep quality]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Special Issues). 2017;117(4-2):34–41. Russian. doi: 10.17116/jnevro20171174234-41.]
17. Ковров ГВ, ред. Краткое руководство по клинической сомнологии. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 263 с. [Kovrov GV, editor. [Brief Guidelines of clinical somnology]. Moscow: MEDpress-inform; 2018. 263 p. Russian.]
18. Вейн АМ, ред. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина; 1991. 624 с. [Veyn AM, editor. [Diseases of the autonomic nervous system]. Moscow: Meditsina; 1991. 624 p. Russian.]
19. Вагин ЮЕ, Деунезева СМ, Хлытина АА. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. Физиология человека. 2021;47(1):31–42. doi: 10.31857/S0131164620060120. [Vagine YuE, Deunezhewa SM, Khlytina AA. [Kerdo Vegetative Index: Role of Initial Parameters, Areas and Limitations of Application]. Human Physiology. 2021;47(1):31–42. Russian. doi: 10.31857/S0131164620060120.]
20. Пестряев ВА, Кинжалова СВ, Макаров РА. Определение минутного объема крови в покое по показателям артериального давления, частоты пульса, веса и роста и обоснование нового индекса минутного объема крови. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012;(3):85–86. [Pestryaev VA, Kinzhlova SV, Makarov RA. [The minute blood volume at rest calculation based on arterial pressure, pulse rate, weight, height and the new minute blood volume index]. Journal of Ural Medical Academic Science. 2012;(3):85–86. Russian.]
21. Фудин НА, Классина СЯ, Быкова ЕВ. Влияние психоэмоционального стресса на состояние кардиореспираторной системы лиц, перенесших COVID-19. Вестник новых медицинских технологий. 2022;29(2):38–42. doi: 10.24412/1609-2163-2022-2-38-42. [Fudin NA, Klassina SYa, Bykova EV. [Influence of psychoemotional stress on the state of the cardiorespiratory system of persons who have undergone COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2022;29(2):38–42. Russian. doi: 10.24412/1609-2163-2022-2-38-42.]
22. Ходырев ГН, Хлыбова СВ, Циркин ВИ, Дмитриева СЛ. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011;(3–4):60–71. [Khodyrev GN, Khlybova SV, Tsirkin VI, Dmitrieva SL. [Methodological aspects of analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (review)]. Medical Newsletter of Vyatka. 2011;(3–4):60–71. Russian.]
23. Соколова ЛП, Федин АИ, Магомед-Эминов МШ, Вечорко ВИ, Наговицин АВ, Пасько ВГ, Черняев СА, Карачева ЕА, Фролова ЕИ. Клинико-психологический анализ пациентов с COVID-19. Показания к проведению психотропной терапии и психотерапевтической коррекции. Нервные болезни. 2021;(4):61–65. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12378. [Sokolova LP, Fedin AI, Magomed-Eminov MSh, Vechorko VI, Nagovitsin AV, Pasko VG, Chernyaev SA, Karacheva EA, Frolova EI. [Clinical Assessment and Psychological Analysis of Patients with COVID-19]. Indications for Psychotropic Therapy and Psychotherapeutic Correction]. Nervous Diseases. 2021;(4):61–65. Russian. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12378.]
24. Веркошанская ЭМ, Поликутина ОМ, Слепынина ЮС, Баштанова ТБ. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования. Сибирское медицинское обозрение. 2015;(2):50–54. doi: 10.20333/25000136-2015-2-50-54. [Verkoshanskaya EM, Polikutina OM, Slepynina YS, Bashtanova TB. [Changing of heart rate variability in the early postoperative period of coronary artery bypass]. Siberian Medical Review. 2015;(2):50–54. doi: 10.20333/25000136-2015-2-50-54. Russian.]
25. Левин ОС, Ляшенко ЕА. Тревога и коморбидные состояния. Нервные болезни. 2016;(1):28–34. [Levin OS, Lyashenko EA. [Anxiety and comorbid conditions]. Nervous Diseases. 2016;(1):28–34. Russian.]
26. Licht CM, de Geus EJ, van Dyck R, Penninx BW. Longitudinal evidence for unfavorable effects of antidepressants on heart rate variability. Biol Psychiatry. 2010;68(9):861–868. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.032.
27. Ойноткинова ОШ, Спасский АА, Баранов АП, Поддубская ЕА, Шкловский БЛ, Лексина НЮ. Психотропная и антиоксидантная терапия в реабилитации кардиохирургических больных. Архив внутренней медицины. 2013;(2):65–70. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-65-70. [Oynotkinova OSh, Spasskiy AA, Baranov AP, Poddubskaya EA, Shklovskiy BL, Leksina NYu. [Psychotropic and antioxidant therapy in the rehabilitation of cardiac surgery patients]. The Russian Archives of Internal Medicine. 2013;(2):65–70. Russian. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-2-65-70.]
28. Li XQ, Tang XR, Li LL. Antipsychotics cardiotoxicity: What's known and what's next. World J Psychiatry. 2021;11(10):736–753. doi: 10.5498/wjpv.11.10.736.
29. Elmorsy E, Al-Ghafari A, Aggour AM, Mosad SM, Khan R, Amer S. Effect of antipsychotics on mitochondrial bioenergetics of rat ovarian theca cells. Toxicol Lett. 2017;272:94–100. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.03.018.
30. Асадуллин АР, Юлдашев ВЛ, Асадуллина ГМ, Ахметова ЭА, Ищенко КА. Эффективность и безопасность препарата алимемазин (тералиджен) для купирования тревоги у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;1(2):39–44. doi: 10.17116/jnevro20181181239-44. [Asadullin AR, Yuldashev VL, Asadullina GM, Akhmetova EA, Ishchenko KA. [The safety and efficacy of alimemazine (teraligen) in relieving anxiety in patients with alcohol addiction]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;1(2):39–44. Russian. doi: 10.17116/jnevro20181181239-44.]
31. Баранцевич ЕР, Головкова МС, Джулай ИА, Посохина ОВ, Стариков ПВ. Эффективность и безопасность применения препарата тералиджен у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий и психоэмоциональным синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(12):86–91. [Barantsevich ER, Golovkova MS, Dzhalaj IA, Posokhina OV, Starikov PV. [The efficacy and safety of teraligen in patients with brain ischemia, stages I and II, and psychoautonomic syndrome]. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(12):86–91. Russian. doi: 10.17116/jnevro201511511286-91.]



Characteristics of the basal psychoautonomous indicators in patients after coronary artery stent placement at various stages of rehabilitation

R.A. Mirzoev¹ • S.V. Malchikova¹ • M.A. Sherman¹

Background: Clinically significant psychoautonomous syndrome, along with other modifiable factors (obesity, dyslipidemia, low physical activity, smoking, arterial hypertension, etc.) increases the risk of development and progression of coronary artery disease (CAD). In particular, patients who have undergone coronary interventions and have a higher anxiety level are prone to the development of CAD complications.

Aim: To characterize the basal parameters of clinically significant psychoautonomous syndrome and their changes over time under combination therapy, including anxiolytics, at various stages of rehabilitation of the patients after endovascular myocardial revascularization.

Materials and methods: This open-label randomized controlled prospective study included 60 patients aged 45 to 75 years admitted to our in-patient department for rehabilitation treatment after coronary stent placement. The patients from the intervention group (n = 30), in addition to basic treatment for CAD, were administered anxiolytic therapy (alimemazine tartrate at daily dose of 12.5 to 25 mg i.m. at the early rehabilitation step and at 5 to 10 mg during their out-patient follow-up). The in-patient study period included 3 study visits (at admittance, i.e., Day 1, at Days 5 or 6, and at discharge at Day 10 to 14). Two further study visits were performed during the out-patient rehabilitation period at Days 30 and 60. At each visit, the emotional state, sleep quality, subjective signs of autonomous dysregulation, autonomous background and suprasegmental vegetative regulation, including temporal and spectral indicators of heart rate variability, were evaluated.

Results: After endovascular myocardial revascularization (the in-patient study period, Day 1) patients of the intervention and control groups (n = 30 in both groups) demonstrated comparable moderate levels of state anxiety (median [Q1; Q3]: 42 [40; 46] and 42 [36; 43], respectively) and trait anxiety (45 [41; 48] and 42 [40; 46], associated with insomnia (PSQI score: 8 [6; 12] and 6 [3; 9]) and autonomous

imbalance (SDNN: 73 [61; 89] and 70 [44; 95]) with a shift to sympathetic hyperactivity. Addition of an anxiolytic initiated the regression of psychoautonomous abnormalities already by the end of the early in-patient rehabilitation period (Days 10 to 14), with a subsequent decrease in state anxiety to 36 [33; 39] and trait anxiety to 33 [32; 37] (p < 0.001), regression of insomnia according to PSQI to 2 [2; 4] (p < 0.001), and an improvement of autonomous balance (SDNN) to 113 [81; 132] (p < 0.001) at days 45 to 60 of the outpatient follow-up. The only adverse event in the patients receiving the treatment for psychoautonomous dysfunction was increased sleepiness at daytime, which was registered in most of them at initiation of the therapy for 2 to 3 days and did not require any dose modification. There were no other clinically significant adverse events, including cardiovascular.

Conclusion: Patients with an increased level of anxiety after endovascular myocardial revascularization are characterized by an autonomous imbalance with sympathetic hyperactivity. Addition of an anxiolytic to the basic treatment for CAD allows for a reduction of both components of the psychoautonomous syndrome, which may be an additional factor for successful patient rehabilitation and as a consequence for the prevention of CAD progression.

Key words: anxiety, psychoautonomous syndrome, coronary artery stent placement, postoperative rehabilitation, heart rate variability, anxiolytic

For citation: Mirzoev RA, Malchikova SV, Sherman MA. Characteristics of the basal psychoautonomous indicators in patients after coronary artery stent placement at various stages of rehabilitation. Almanac of Clinical Medicine. 2023;51(5):279–289. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-031.

Received 10 May 2023; revised 4 October 2023; accepted 10 October 2023; published online 17 October 2023

Ruslan A. Mirzoev – PhD student, Chair of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4344-5627>
✉ Ul. Shchorsa 64, Kirov, 610035, Russian Federation. E-mail: ruslanmirzoevmd@yandex.ru

Svetlana V. Malchikova – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy; Head of Therapy Department, University Hospital¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-9457>. E-mail: malchikova@list.ru

Mikhail A. Sherman – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5740-1022>. E-mail: sherman@list.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

R.A. Mirzoev, data collection and statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing; S.V. Malchikova, study management; M.A. Sherman, design of the study, study management, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Kirov State Medical University; ul. K. Marksa 112, Kirov, 610998, Russian Federation



Оригинальная статья

Клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19

Измозерова Н.В.¹ • Попов А.А.¹ • Цветков А.И.¹ • Кадников Л.И.¹ • Испавский В.Е.¹ • Шамбатов М.А.¹

Измозерова Надежда Владимировна – д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>
✉ 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация.
E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Попов Артем Анатольевич – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>.
E-mail: art_popov@mail.ru

Цветков Андрей Игоревич – д-р мед. наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>.
E-mail: cp-gendir@mail.ru

Кадников Леонид Игоревич – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>. E-mail: kadn-leonid@mail.ru

Испавский Владислав Евгеньевич – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8152-6474>. E-mail: ispavsky@yandex.ru

Шамбатов Мурад Акбар оглы – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>.
E-mail: shambatovma@gmail.com

Актуальность. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 приводят к трудностям в дифференциальной диагностике, маршрутизации и лечении, негативно влияя на прогноз.

Цель – выявить клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В одномоментное ретроспективное исследование включены 202 пациента, госпитализированных в первичный сосудистый центр в период с сентября по декабрь 2020 г. по поводу ОКС, развившегося на фоне COVID-19. По данным медицинских карт стационарных больных проводили анализ клинической картины ОКС и COVID-19, а также физикальных, лабораторных, инструментальных, анамнестических данных. В целях анализа выборку разделили на 3 группы: 50 пациентов с нестабильной стенокардией (НС), 107 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST), 45 пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбнST).

Результаты. Клиническая картина ОКС не различалась среди пациентов исследуемых групп. Что касается основных клинических проявлений со стороны коронавирусной инфекции, пациенты статистически значимо различались по наличию лихорадки и сухого кашля: лихорадку регистрировали у 22 (44%) пациентов в группе НС, у 18 (17%) в группе ИМнST, у 10 (22%) в группе ИМбнST ($p < 0,001$ при сравнении 3 групп, критерий Краскела – Уоллиса); сухой кашель – у 18 (36%), 19 (18%) и 14 (31%) пациентов соответственно ($p = 0,029$); при парном сравнении (критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони) различия выявлены между группами НС и ИМнST в обоих случаях. Количество пораженных сосудов (Ме [25%; 75%] у пациентов с НС составило 0 [0; 2], у больных с ИМнST и ИМбнST по 2 [1; 3] пораженных артерии ($p < 0,001$). Стеноз левой коронарной артерии выявлен у 2 (6%) пациентов в группе НС, у 13 (14%) в группе ИМнST и у 4 (13%) – в ИМбнST ($p = 0,452$); стеноз передней нисходящей артерии – у 12 (36%), 67 (72%) и 23 (72%) пациентов соответственно ($p < 0,001$); при парном сравнении различия обнаружены между группами НС и ИМнST, между группами НС и ИМбнST. Стеноз огибающей артерии выявлен у 7 (21%) пациентов в группе НС, у 45 (48%) в группе ИМнST и у 18 (56%) в группе ИМбнST ($p =$

0,008); при парном сравнении различия выявлены между группами НС и ИМбнST. Стеноз правой коронарной артерии отмечен у 9 (27%), 64 (69%) и 18 (56%) пациентов соответственно ($p < 0,001$), при парном сравнении различия выявлены между группами НС и ИМнST. По поражению коронарных артерий в диаметре статистически значимо различались правая нисходящая и правая коронарная артерии: стеноз правой нисходящей составил 70% [45; 80] в группе НС, 90% [70; 100] в группе ИМнST и 95% [70; 100] в группе ИМбнST ($p = 0,013$); стеноз правой коронарной артерии – 50% [45; 80], 90% [70; 100] и 90% [60; 100] пациентов соответственно ($p = 0,018$); при парном сравнении различия выявлены между группами НС и ИМнST в обеих артериях. Пациенты с ИМнST имели больший балл по шкале TIMI thrombus grade, чем пациенты из группы ИМбнST: 3 [0; 5] против 0 [0; 4] баллов ($p = 0,023$); частота успешного чрескожного коронарного вмешательства и достижение кровотока TIMI flow grade 3 между ними не различались ($p = 0,170$).

Заключение. У больных с ОКС и COVID-19 выявлены высокая тромботическая нагрузка по данным коронарографии и шкале TIMI при ИМнST, более частое отсутствие гемодинамически значимых стенозов при НС и ИМбнST. Отсутствие различий в клинической картине ОКС и проявлениях вирусной инфекции между исследуемыми группами, за исключением лихорадки и сухого кашля между пациентами с НС и пациентами с ИМнST, указывает на наличие отличительных особенностей вариантов течения ОКС при COVID-19 только по данным коронарографии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, подъем сегмента ST, клиническая картина

Для цитирования: Измозерова НВ, Попов АА, Цветков АИ, Кадников ЛИ, Испавский ВЕ, Шамбатов МА. Клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):290–300. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-033.

Поступила 28.12.2022; доработана 16.06.2023; принята к публикации 30.10.2023; опубликована онлайн 10.11.2023

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация



Повреждение сердца у пациентов, инфицированных COVID-19, опосредовано воспалительной гиперреактивностью, вызванной вирусной инфекцией. Повышенный уровень тропонина I связан с биомаркерами воспаления (интерлейкины -6 и -1b, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок, гиперферритинемия и лейкоцитоз). При этом тропность SARS-CoV-2 к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа усиливает воспалительную реакцию [1].

COVID-19 может вызывать не только поражение легких, но и широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний (острый инфаркт миокарда, перикардит, миокардит, сердечную аритмию, сердечную недостаточность и тромбоэмболию легочной артерии), независимо от ранее существовавших сердечных патологий за счет тяжелой гипоксемии с последующей полиорганной недостаточностью и поражением сердца [2].

Сердечно-сосудистые осложнения приводят к затруднениям в дифференциальной диагностике, маршрутизации, что может влиять на задержку оказания медицинской помощи и, как итог, на результат лечения и прогноз. Именно поэтому важно изучить клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома (ОКС). С их помощью можно будет дифференцировать COVID-позитивных пациентов с данным синдромом на момент поступления в стационар.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать клинические особенности вариантов течения ОКС у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. В одномоментное ретроспективное исследование включены 202 пациента с ОКС, развившимся на фоне COVID-19. Выборка разделена на 3 группы: 50 пациентов с нестабильной стенокардией (НС), 107 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), 45 пациентов с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST).

Критерии соответствия. Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет, госпитализированные с направительным диагнозом «острый коронарный синдром» и сопутствующей коронавирусной инфекцией, не принимавшие иммуносупрессивные, антиагрегантные, антикоагулянтные лекарственные средства до заболевания ОКС и COVID-19, включая пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события ранее, но не принимающих препараты по данным медицинской документации.

Критерии исключения: лица, имеющие кардиостимулятор; лица, имеющие направительный диагноз тромбоэмболии легочной артерии или острого нарушения мозгового кровообращения в остром периоде на момент госпитализации.

Условия проведения. Использованы данные медицинских карт стационарных больных ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П.Д. Бородина» (г. Верхняя Пышма). На момент проведения исследования данная больница была первичным сосудистым центром для пациентов с COVID-19 со всей Свердловской области. Первичная госпитализация пациентов с уже развившимся ОКС проводилась из других инфекционных госпиталей.

Продолжительность исследования. Период включения в исследование – с сентября по декабрь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства. Исследователи проводили анализ клинической картины ОКС и COVID-19, а также физикальных, лабораторных, инструментальных, анамнестических данных пациентов.

Наличие или отсутствие у пациентов НС, ИМпST, ИМбпST, как и дальнейшее распределение по группам, подтверждалось определением уровней кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (тропонины, креатинфосфокиназа-МВ, аспаратаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), анализом и интерпретацией данных электрокардиографии, коронароангиографии и эхокардиографии, в совокупности с данными клинической картины.

Наличие или отсутствие у пациентов новой коронавирусной инфекции подтверждалось определением методом полимеразной цепной реакции инфицирования вирусом SARS-CoV-2, выявлением поражения легких по данным компьютерной томографии, а также в ряде случаев результатами тест-систем на выявление иммуноглобулинов классов G и M к вирусу SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа.

Выявление лиц, принимавших иммуносупрессивные, антиагрегантные, антикоагулянтные препараты до настоящей госпитализации, проводилось на основании данных анамнеза пациентов с помощью медицинских карт.

В список сердечно-сосудистых катастроф, происходивших у пациентов ранее и потребовавших госпитализации, было решено включать НС, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболию легочной артерии.

Индекс полиморбидности Charlson был рассчитан на основании оригинальной шкалы



с дополняющими ее модификациями [3]. Один балл добавлялся не только за застойную, но за любую стадию хронической сердечной недостаточности. Один балл также добавлялся за наличие у пациента активного неалкогольного стеатогепатита.

Коронароангиография проводилась по общепринятой методике с оценкой коронарных артерий на ангиографе Philips Azurion 3 под контрастным усилением йода в дозировке 370 мг в 1 мл раствора объемом 5 мл.

При выполнении чрескожного коронарного вмешательства были применены оценочные шкалы Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow grade, отражающие кровоток по коронарной артерии до и после вмешательства, а также TIMI thrombus grade, указывающая на наличие острого тромбоза в коронарной артерии.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный

медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 22.10.2021).

Статистический анализ. Статистическая обработка проводилась в среде Statistica 13.0 (лицензия JPZ904I805602ARCN25ACD-6). Данные представлены как медианы и квартили [25%; 75%]. Качественные зависимые показатели сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера, а количественные – при помощи критерия Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми различия считали при значениях $p < 0,05$. При проведении апостериорных попарных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Результаты

Участники исследования

В исследование включены 202 пациента с подтвержденным COVID-19 и развившимся на его фоне ОКС, которые были разделены на 3 группы

Таблица 1. Общая характеристика групп пациентов с острым коронарным синдромом

Параметр, Ме [25%; 75%]	Группа			Значимость различий
	НС (n = 50)	ИМпST (n = 107)	ИМбпST (n = 45)	
Возраст, годы	63 [56; 73]	63 [56; 71]*	68 [61; 78]*	0,045**
САД, мм рт. ст.	125 [120; 140]	130 [120; 140]	130 [115; 150]	0,865
ДАД, мм рт. ст.	80 [70; 85]	80 [70; 80]	80 [70; 90]	0,254
ЧСС, уд/мин	82 [72; 92]	80 [70; 90]	84 [70; 100]	0,41
ЧДД, в мин	18 [17; 20]	18 [18; 20]	18 [18; 20]	0,584
Оксигенация без кислородной поддержки, %	95 [92; 96]	95 [92; 96]	94 [91; 96]	0,581
Индекс полиморбидности Charlson, баллы	4 [3; 6] [†]	4 [3; 6]*	6 [5; 7]*, [†]	< 0,001**
Пребывание в стационаре, дни	10 [7; 14] [†]	13 [9; 19]	13 [10; 20] [†]	0,034**

ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НС – нестабильная стенокардия, САД – систолическое артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений

* Значимое различие групп ИМпST и ИМбпST (критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони)

** Различия между тремя группами статистически значимы (критерий Краскела – Уоллиса)

[†] Значимое различие групп НС и ИМбпST (критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони)

**Таблица 2.** Клиническая симптоматика COVID-19 в группах пациентов с острым коронарным синдромом

Симптом	Количество пациентов, абс. (%)			Значимость различий
	НС (n = 50)	ИМнST (n = 107)	ИМбпST (n = 45)	
Лихорадка	22 (44)*	18 (17)*	10 (22)	$\chi^2 = 13,712$ 2 с.с. $p < 0,001^{**}$
Повышение температуры более 37 °C	14 (28)	19 (18)	10 (22)	$\chi^2 = 2,164$ 2 с.с. $p = 0,339$
Сухой кашель	18 (36)*	19 (18)*	14 (31)	$\chi^2 = 7,064$ 2 с.с. $p = 0,029^{**}$
Кашель с мокротой	6 (12)	13 (12)	7 (16)	$\chi^2 = 0,373$ 2 с.с. $p = 0,83$
Слабость	39 (78)	86 (80)	36 (80)	$\chi^2 = 0,122$ 2 с.с. $p = 0,941$
Одышка	22 (44)	48 (45)	25 (56)	$\chi^2 = 1,700$ 2 с.с. $p = 0,428$
Чувство нехватки воздуха	22 (44)	52 (49)	28 (62)	$\chi^2 = 3,474$ 2 с.с. $p = 0,176$
Головная боль	8 (16)	6 (6)	3 (7)	$p = 0,094^{\dagger}$
Насморк	1 (2)	2 (2)	2 (4)	$p = 0,715^{\dagger}$
Аносмия	3 (6)	1 (1)	2 (4)	$p = 0,126^{\dagger}$
Боль в мышцах	4 (8)	5 (5)	2 (4)	$p = 0,706^{\dagger}$
Утомляемость	1 (2)	14 (13)	6 (13)	$p = 0,062^{\dagger}$
Головокружение	6 (12)	16 (15)	7 (16)	$\chi^2 = 0,309$ 2 с.с. $p = 0,857$

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НС – нестабильная стенокардия, с.с. – степени свободы

* Значимое различие групп НС и ИМнST (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

** Различие между тремя группами статистически значимо

† Точный критерий Фишера

вариантов течения острого коронарного синдрома (НС, ИМнST и ИМбпST). По гендерной структуре группы не различались: $\chi^2 = 3,808$, 2 с.с., $p = 0,149$. По показателям артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений, оксигенации группы были соотносимы друг с другом (табл. 1). В отношении возраста было выявлено различие между группами пациентов с ИМнST и ИМбпST. По индексу полиморбидности Charlson различались между собой следующие группы: ИМнST и ИМбпST, НС и ИМбпST. По длительности пребывания в стационаре также было выявлено различие между пациентами в группах НС и ИМбпST.

Группа пациентов с ИМбпST имела больший балл полиморбидности Charlson по сравнению с другими группами, что обусловлено значимо большим возрастом пациентов данной группы.

Пребывание в стационаре пациентов с НС по сравнению с больными из группы ИМбпST закономерно было короче за счет тяжести непосредственно кардиальной патологии, поскольку степень поражения легких двусторонней полисегментарной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, исходя из полученных данных компьютерной томографии легких, не различалась среди исследуемых групп: $\chi^2 = 5,213$, 6 с.с., $p = 0,517$.

**Таблица 3.** Клиническая симптоматика острого коронарного синдрома в исследуемых группах

Симптом	Количество пациентов, абс. (%)			Значимость различий
	НС (n = 50)	ИМнСТ (n = 107)	ИМбнСТ (n = 45)	
Боль в грудной клетке	45 (90)	103 (96)	42 (93)	$\chi^2 = 2,446$ 2 с.с. $p = 0,294$
Купирование боли НТГ	18 (36)*,**	3 (3)*	0 (0)**	$p < 0,001^{+,+}$
Иррадиация боли	21 (42)	54 (50)	22 (49)	$\chi^2 = 0,996$ 2 с.с. $p = 0,608$
Холодный пот	6 (12)	23 (21)	4 (9)	$\chi^2 = 4,598$ 2 с.с. $p = 0,100$
Снижение АД	4 (8)	9 (8)	3 (7)	$p = 1,000^+$
Повышение АД	10 (20)	14 (13)	10 (22)	$\chi^2 = 2,366$ 2 с.с. $p = 0,306$

АД – артериальное давление, ИМбнСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, НС – нестабильная стенокардия, с.с. – степени свободы

* Значимое различие групп НС и ИМнСТ (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

** Значимое различие групп НС и ИМбнСТ (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

⁺ Различие между тремя группами статистически значимо

⁺ Точный критерий Фишера

Основные результаты исследования

Что касается основных клинических проявлений со стороны коронавирусной инфекции, пациенты с НС чаще имели лихорадку и сухой кашель по сравнению с пациентами группы ИМнСТ (табл. 2).

Со стороны клиники ОКС (боль в грудной клетке, иррадиация боли, наличие холодного липкого

пота, цифры артериального давления) пациенты сравниваемых групп не различались (табл. 3). Исключение составил положительный эффект нитратов, наблюдаемый у трети пациентов с НС, что служит одним из клинических диагностических критериев установления диагноза нестабильной стенокардии [4]. В медицинских картах

Таблица 4. Результаты коронарографии

Параметр	Количество пациентов, абс. (%)			Значимость различий
	НС (n = 50)	ИМнСТ (n = 107)	ИМбнСТ (n = 45)	
Выполнено КАГ	33 (66)*,**	93 (87)*	32 (71)**	$p = 0,005^+$
Отказ пациента от КАГ	4 (8)*,**	5 (5)*	1 (2)**	
Не выполнено КАГ	13 (26)*,**	9 (8)*	12 (27)**	
ЧКВ	1 (2)*,**	82 (77)*, ⁺	23 (51)**, ⁺	$p < 0,001^+$
Пациенту рекомендовано АКШ	5 (10)	4 (4)	3 (7)	$p = 0,226$

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМбнСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ – коронарография, НС – нестабильная стенокардия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

* Значимое различие групп НС и ИМнСТ (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

** Значимое различие групп НС и ИМбнСТ (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

⁺ Различие между тремя группами статистически значимо (точный критерий Фишера)

⁺ Значимое различие групп ИМнСТ и ИМбнСТ (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

**Таблица 5.** Наличие стенозов и хронических окклюзий коронарных артерий

Коронарная артерия	Количество пациентов, абс.			Значимость различий
	НС (n = 33)	ИМнСТ (n = 93)	ИМбнСТ (n = 32)	
Стеноз ЛКА	2	13	4	$p = 0,588^{\dagger}$
Стеноз ПНА, в том числе ХО (данные в скобках)	12 (0)*,**	67 (0)*	23 (2)**	$\chi^2 = 14,491$ 4 с.с. $p < 0,001^{\dagger}$
Стеноз ОА, в том числе ХО (данные в скобках)	7 (1)**	45 (3)	18 (3)**	$\chi^2 = 9,610$ 4 с.с. $p = 0,008^{\dagger}$
Стеноз ПКА, в том числе ХО (данные в скобках)	9 (1)*	64 (3)*	18 (3)	$\chi^2 = 17,242$ 4 с.с. $p < 0,001^{\dagger}$

ИМбнСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛКА – левая коронарная артерия, НС – нестабильная стенокардия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, с.с. – степени свободы, ХО – хроническая окклюзия

* Значимое различие групп НС и ИМнСТ (χ^2 Пирсона с поправкой Бонферрони)

** Значимое различие групп НС и ИМбнСТ (χ^2 Пирсона с поправкой Бонферрони)

† Различия между тремя группами статистически значимо

† Точный критерий Фишера

у 3 пациентов с ИМнСТ было отмечено, что на этапе их доставки в ГАУЗ СО «Верхнепышминская ЦГБ им. П.Д. Бородина» нитраты оказали положительный эффект. Тем не менее по приезду в клинику, по данным кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда, анализов и с учетом интерпретации данных электрокардиографии, коронароангиографии и эхокардиографии, был поставлен диагноз ИМнСТ. У больных с ИМбнСТ нитроглицерин был неэффективен.

Сердечно-сосудистые катастрофы, происходившие у пациентов ранее и потребовавшие

госпитализации, чаще встречались в группе больных с ИМбнСТ – в 51% случаев (23 пациента). Среди пациентов с НС этот показатель составил 46% (23 пациента), а в группе ИМнСТ – 22% (24 пациента), $\chi^2 = 15,285$, 2 с.с., $p < 0,001$. Наиболее частой сердечно-сосудистой катастрофой в анамнезе у пациентов с ОКС был острый инфаркт миокарда – 26% всей выборки (52 человека).

При оценке качественного определения сердечных тропонинов иммунохроматографическим методом было выявлено, что в группе ИМнСТ положительным был 81% результатов (76 пациентов),

Таблица 6. Поражение коронарных артерий в диаметре

Стеноз, Ме [25%; 75%], %	НС (n = 33)	ИМнСТ (n = 93)	ИМбнСТ (n = 32)	Значение p
ЛКА	60 [45; 75]	50 [37,5; 55]	80 [60; 85]	0,113
ПНА	70 [45; 80]*	90 [70; 100]*	95 [70; 100]	0,013**
ОА	70 [50; 90]	75 [60; 92,5]	90 [75; 99]	0,200
ПКА	50 [45; 80]*	90 [70; 100]*	90 [60; 100]	0,018**

ИМбнСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛКА – левая коронарная артерия, НС – нестабильная стенокардия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия

* Значимое различие групп НС и ИМнСТ (критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони)

** Различия между тремя группами статистически значимо (критерий Краскела – Уоллиса)

**Таблица 7.** Инфаркт-зависимая артерия / симптом-зависимая артерия

ИЗА/СЗА	Количество пациентов, абс. (%)			Значение <i>p</i>
	НС (n = 33)	ИМнST (n = 93)	ИМбпST (n = 32)	
Поражение отсутствует	21 (64) ^{*,**}	5 (5) ^{*,†}	6 (19) ^{**,†}	<i>p</i> < 0,001 [‡]
ЛКА	0 ^{*,**}	1 (1) ^{*,†}	3 (9) ^{**,†}	
ПНА	7 (21) ^{*,**}	42 (45) ^{*,†}	12 (37) ^{**,†}	
ОА	3 (9) ^{*,**}	10 (11) ^{*,†}	5 (16) ^{**,†}	
ПКА	2 (6) ^{*,**}	35 (38) ^{*,†}	6 (19) ^{**,†}	

ИЗА – инфаркт-зависимая артерия, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛКА – левая коронарная артерия, НС – нестабильная стенокардия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, СЗА – симптом-зависимая артерия

* Значимое различие групп НС и ИМнST (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

** Значимое различие групп НС и ИМбпST (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

† Значимое различие групп ИМнST и ИМбпST (точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони)

‡ Различия между тремя группами статистически значимо (точный критерий Фишера)

в группе ИМбпST – 68% (30 человек), в группе пациентов с НС – 2% (1 пациент).

По сравнению с другими группами меньше всего процедур по выполнению коронароангиографии и чрескожного коронарного вмешательства наблюдалось в группе НС (табл. 4).

В группах с острым инфарктом миокарда чаще наблюдалось многососудистое поражение по сравнению с пациентами с НС. Количество пораженных сосудов у пациентов с НС составило 0 (0; 2), у пациентов с ИМнST и ИМбпST по 2 (1; 3) пораженных артерии (*p* < 0,001).

Хронические окклюзии выявлялись наиболее часто у пациентов с ИМбпST, наличие гемодинамически значимых стенозов в передней нисходящей артерии, огибающей артерии, правой коронарной артерии встречалось одинаково часто в группах ИМнST и ИМбпST, наименьшее количество стенозов было обнаружено у пациентов с НС (табл. 5).

Наименьший процент стенозов передней нисходящей и правой коронарной артерий по диаметру наблюдался у пациентов с НС, что повлияло на тактику дальнейшего лечения (табл. 6). Только 1 пациенту из данной группы выполнено чрескожное коронарное вмешательство, в 5 случаях было выявлено многососудистое поражение и пациентам рекомендовали аортокоронарное шунтирование в плановом порядке, в остальных случаях стенозы были определены оператором

как «пограничные», не требующие стентирования (см. табл. 4).

Определение инфаркт-зависимой и/или симптом-зависимой артерии осуществлялось оператором на основе полученных ангиограмм при выполнении коронароангиографии (табл. 7). Поскольку чрескожное коронарное вмешательство было выполнено всего 1 человеку с НС (см. табл. 4), его было решено, ввиду предотвращения появления статистических ошибок, не сравнивать с пациентами с ИМнST и ИМбпST при применении оценочных шкал TIMI flow grade и TIMI thrombus grade (табл. 8). Пациенты с ИМнST имели больший балл по шкале TIMI thrombus grade, чем пациенты с ИМбпST. Стоит отметить, что 56% пациентов с ИМнST имели окклюдированный тромбоз TIMI thrombus grade 5, однако частота успешного чрескожного коронарного вмешательства и достижение кровотока TIMI flow grade 3 не различались у исследуемых групп.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с НС и COVID-19 чаще, чем у больных с ИМнST, наблюдается лихорадка, сухой кашель. Пациенты с НС и COVID-19 наблюдались в стационаре меньшее количество дней по сравнению с пациентами с ИМбпST. У лиц с ИМбпST и COVID-19 чаще встречались сердечно-сосудистые катастрофы в прошлом. У пациентов с НС и COVID-19, а также



Таблица 8. Кровоток TIMI по инфаркт-зависимой артерии / симптом-зависимой артерии у пациентов при чрескожном коронарном вмешательстве и степень тромбоза TIMI thrombus grade

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)		Значение <i>p</i>
	ИМпST (n = 82)	ИМбпST (n = 23)	
Перед выполнением ЧКВ			
TIMI flow grade			
0	46 (56)	7 (30,5)	$\chi^2 = 5,01$ 3 с.с. $p = 0,171$
1	5 (6)	3 (13)	
2	17 (21)	6 (26)	
3	14 (17)	7 (30,5)	
После выполнения ЧКВ			
TIMI flow grade			
0	7 (9)	2 (9)	$p = 0,170^*$
3	75 (91)	21 (91)	
TIMI thrombus grade, Me [25%; 75%]	3 [0; 5]	0 [0; 4]	$p = 0,023^{**}$

TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction (тромболизис при инфаркте миокарда), ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

* Точный критерий Фишера

** Различие статистически значимо (критерий Манна – Уитни)

у больных с ИМбпST и COVID-19 наблюдалась высокая частота встречаемости необструктивного коронарного атеросклероза. Пациенты с ИМпST имели больший балл по шкале TIMI thrombus grade, чем пациенты с ИМбпST.

В группах пациентов с инфарктом миокарда и COVID-19 повышение температуры более 38 °C могло быть обусловлено как резорбционно-некротическим синдромом в остром периоде инфаркта миокарда, так и проявлениями острого периода вирусной инфекции. В свою очередь, пациенты с НС и COVID-19 статистически значимо чаще имели лихорадку по сравнению с пациентами с ИМпST, что указывает непосредственно на ее вирусный генез и может значительно замедлить дифференциальную диагностику варианта течения ОКС [5].

Наблюдаемый ОКС, возникший на фоне поражения организма вирусом SARS-CoV-2, у части пациентов был повторным сердечно-сосудистым поражением. Вероятной причиной повторного поражения сердечной мышцы послужила сумма факторов в виде наличия вирусной нагрузки и отсутствия приема необходимых препаратов у больных, уже имеющих НС, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и тромбоэмболию легочной артерии.

Повышение уровней сердечных тропонинов I и T выступает диагностическим критерием поражения сердечной мышцы при инфаркте

миокарда [6, 7]. Тем не менее существует большое количество заболеваний, при которых возможно повышение тропонинов, не связанное с ОКС и имеющее отрицательное прогностическое значение [8]. Так, при новой коронавирусной инфекции повышение тропонинов может выявляться и в отсутствие инфаркта миокарда [9]. Повышение кардиоспецифичного тропонина I выявлено у 10% пациентов с COVID-19, при этом частота его обнаружения возрастает среди лиц со среднетяжелыми и тяжелыми формами инфекции [10, 11]. С одной стороны, подобное повышение уровня тропонина можно объяснить прямым повреждающим действием кардиомиоцитов вследствие цитокинового шторма, повреждения микроциркуляторного русла при развитии коагулопатии, а также высокой аффинности вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2 [12]. С другой стороны, повышение кардиоспецифических тропонинов также возможно и у пациентов с НС класса IIIB по Браунвальду; в данном случае они служат предикторами раннего риска смерти и развития инфаркта миокарда, увеличивая риск до 20% у тропонин-позитивных пациентов [13].

Коронарография с намерением выполнения чрескожного коронарного вмешательства проводилась не всем пациентам – основными причинами были позднее поступление в стационар и отказ пациентов от проведения процедуры. Снижение количества чрескожных коронарных вмешательств было

отмечено во многих странах мира во время пандемии COVID-19, что могло привести к увеличению смертности, длительным осложнениям инфаркта миокарда и упущенным возможностям предложить вторичное профилактическое лечение пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) [14].

Необходимость информировать население о современных возможностях лечения ИБС с целью снизить смертность и инвалидизацию постулируется рядом авторов [15]. Однако клинические проявления инфекционного заболевания могут замаскировать манифестацию ОКС, что вызывает сложности в дифференциальной диагностике и маршрутизации, влияя на задержку и результаты лечения.

Высокая частота встречаемости необструктивного коронарного атеросклероза в группах НС и ИМбпСТ может указывать на дополнительные факторы повреждения миокарда и инфаркт миокарда II типа при наличии инфекционного заболевания [16, 17].

Большой балл по шкале TIMI thrombus grade у пациентов с ИМпСТ по сравнению с пациентами с ИМбпСТ, отмеченный в нашем исследовании, указывает на более высокую степень окклюзии коронарных артерий, которая объясняет более быстрое развитие некроза сердечной мышцы у данной когорты пациентов.

Результаты, полученные по данным коронарографии, на первый взгляд не отличаются от вариантов течения ОКС у пациентов без COVID-19. Тем не менее, по данным литературы, различия среди лиц с COVID-19 и без него имеются, хотя единого мнения на этот счет нет. Одни авторы утверждают, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют более высокую частоту и выраженность тромбоза коронарных артерий, острого и подострого тромбоза стента, более частое ухудшение коронарной перфузии после чрескожного коронарного вмешательства по шкале TIMI [18]. Другие авторы отмечают менее выраженную

окклюзию у лиц с COVID-19 – $TIMI \leq 2$, указывая на инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий [19]. В связи с этим, на основании анализа данных по выборке пациентов с COVID-19, представляется целесообразным дальнейшее изучение пациентов с COVID-19 и без него, результаты которого будут приведены в следующих публикациях.

Ограничения исследования

Гемодинамическая значимость стенозов и результаты чрескожного коронарного вмешательства определялись только ангиографическим методом без применения методики измерения фракционного резерва кровотока и внутрисосудистой ультразвуковой визуализации. Это могло приводить к недооценке или переоценке значимости поражения коронарных артерий [20], вследствие чего необходимо обозначить, что ангиографическая оценка эпикардиальных сосудов не отражает наличия микроваскулярной дисфункции [21].

Еще одно ограничение нашего исследования – оно проводилось строго по данным медицинских карт без возможности уточнения важных деталей анамнеза.

Заключение

В нашем исследовании у пациентов с ОКС, госпитализированных в первичный сосудистый центр для пациентов с COVID-19, были выявлены высокая тромботическая нагрузка по данным коронарографии и шкале TIMI при ИМпСТ, более частое отсутствие гемодинамически значимых стенозов в случае НС и ИМбпСТ. Отсутствие различий в клинической картине ОКС и проявлениях вирусной инфекции между исследуемыми группами, за исключением лихорадки и сухого кашля между пациентами с НС и пациентами с ИМпСТ, указывает на наличие отличительных особенностей вариантов течения ОКС при COVID-19 только по данным коронарографии. [Ⓔ]

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.И. Цветков – концепция статьи, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Л.И. Кадников – концепция статьи, сбор материала, анализ и систематизация статистических данных, написание и редактирование текста,

оформление рукописи для публикации; В.Е. Испавский, М.А. Шамбатов – сбор и анализ статистических данных, написание и редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в статистической обработке данных Виктору Михайловичу Бахтину – ассистенту кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.



Список литературы / References

1. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4–11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4.
2. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543–558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
4. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеищikov ДА, Панченко ЕП, Шахнович РМ, Явелов ИС, Яковлев АН, Абугов СА, Алесян БГ, Архипов МВ, Васильева ЕЮ, Галявич АС, Ганюков ВИ, Гиляревский СР, Голубев ЕП, Голухова ЕЗ, Грацианский НА, Карпов ЮА, Космачева ЕД, Лопатин ЮМ, Марков ВА, Никулина НН, Певзнер ДВ, Погосова НВ, Протопопов АВ, Скрыпник ДВ, Терещенко СН, Устюгов СА, Хрипун АВ, Шалаев СВ, Шпектор АВ, Якушин СС. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449. [Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishnikov DA, Panchenko EP, Shakhnovich RM, Yavelov IS, Yakovlev AN, Abugov SA, Alekhan BG, Arkhipov MV, Vasilieva EYu, Galyavich AS, Ganyukov VI, Gilyarevskiy SR, Golubev EP, Golukhova EZ, Gratsiansky NA, Karpov YuA, Kosmacheva ED, Lopatin YuM, Markov VA, Nikulina NN, Pevzner DV, Pogossova NV, Protopopov AV, Skrypnik DV, Tereshchenko SN, Ustyugov SA, Khripun AV, Shalaev SV, Shpektor VA, Yakushin SS. [2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449.]
5. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston TP, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345–357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.
6. Barstow C, Rice M, McDivitt JD. Acute Coronary Syndrome: Diagnostic Evaluation. *Am Fam Physician*. 2017;95(3):170–177.
7. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103.]
8. Волоченко АН, Гиляров МЮ, Сыркин АЛ. Причины повышения уровня тропонина, не связанные с острым коронарным синдромом и сердечной недостаточностью. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(3):18–25. [Volovchenko AN, Giliarov MYu, Syrkin AL. [Causes for elevated troponin level unrelated to acute coronary syndrome and heart failure]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya [Cardiology and Cardiovascular Surgery]*. 2012;5(3):18–25. Russian.]

Clinical particulars of acute coronary syndrome course in patients with COVID-19

N.V. Izmozherova¹ • A.A. Popov¹ • A.I. Tsvetkov¹ • L.I. Kadnikov¹ • V.E. Ispavskii¹ • M.A. Shambatov¹

Background: Cardiovascular complications of COVID-19 result in challenges for differential diagnosis, patient's referral and treatment, which negatively affect the outcomes.

Aim: To identify clinical particulars of various types acute coronary syndrome course in patients with COVID-19.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional study included 202 patients with COVID-19 and acute coronary syndrome (ACS) admitted to a primary vascular medicine center from September to December 2020. Their medical records were used for the analysis of ACS and COVID-19 clinical course, including physical and history data, laboratory and instrumental work-up. For the analysis, the patient sampling was divided into three study groups: 50 patients with unstable angina (UA), 107 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), and 45 patients with acute myocardial infarction without ST segment elevation (non-STEMI).

Results: There were no differences in clinical manifestations of ACS in the study groups. As far as clinical manifestations of coronavirus infections are concerned, the patients differed significantly as per prevalence of fever and dry cough. Fever was present in 22 (44%) UA patients, 18 (17%) of STEMI patients and in 10 (22%) of non-STEMI patients ($p < 0.001$ for comparison of 3 groups, Kruskal-Wallis test), whereas dry cough was present in 18 (36%), 19 (18%), and 14 (31%) patients, respectively ($p = 0.029$). Paired comparison (Mann-Whitney test with Bonferroni adjustment) showed significant differences between UA and STEMI groups for both symptoms. The number of involved vessels (median [25%; 75%]) in UA patients was 0 [0; 2], in STEMI and non-STEMI patients 2 [1; 3] ($p < 0.001$). A left coronary artery stenosis was detected in 2 (6%) of the UA patients, 13 (14%) of the STEMI and 4 (13%) of the non-STEMI patients ($p = 0.452$); left anterior descending artery stenosis, in 12 (36%), 67 (72%) and 23 (72%) patients, respectively ($p < 0.001$).

In the pairwise comparison, there were differences between UA and STEMI groups and between UA and non-STEMI groups. A left circumflex artery stenosis was found in 7 (21%) of the UA patients, 45 (48%) of the STEMI and 18 (56%) of the non-STEMI patients ($p = 0.008$); the pairwise comparisons showed the difference between UA and non-STEMI study groups. A right coronary artery stenosis was identified in 9 (27%), 64 (69%) and 18 (56%) of the study patients, respectively ($p < 0.001$); in the pairwise comparison the difference was found between the UA and STEMI group. There were significant differences in the percentage of the right descending and right coronary artery stenosis: the right descending artery stenosis was 70% [45; 80] in the UA patients, 90% [70; 100] in the STEMI and 95% [70; 100] in the non-STEMI patients ($p = 0.013$), whereas the right coronary artery stenosis was 50% [45; 80], 90% [70; 100], 90% [60; 100], respectively ($p = 0.018$). In the pairwise comparison, the differences were found



9. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, Hammarsten O, Mills NL, Möckel M, Krychtiuk K, Thygesen K, Lindahl B; ESC Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):310–319. doi: 10.1093/ehjacc/zuab009.
10. Long B, Brady WJ, Koefman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504–1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
11. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
12. Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7413673. doi: 10.1155/2020/7413673.
13. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation*. 2000;102(1):118–122. doi: 10.1161/01.cir.102.1.118.
14. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, Gair D, Curnow P, Bray M, Hollings S, Roebuck C, Gale CP, Mamas MA, Deanfield JE, de Belder MA, Luescher TF, Denwood T, Landray MJ, Emberson JR, Collins R, Morris EJA, Casadei B, Baigent C. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet*. 2020;396(10248):381–389. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31356-8.
15. Cammann VL, Templin C. The STEMI phenomenon during the COVID-19 pandemic: what is beneath the tip of the iceberg? *Heart*. 2022;108(6):412–413. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320383.
16. Alasnag M, Shah B, Botti G, Zaman S, Chieffo A. STEMI and a Closer Look at MINOCA During the COVID-19 Pandemic. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2022;1(4):100372. doi: 10.1016/j.jscvi.2022.100372.
17. Чашин МГ, Горшков АЮ, Драпкина ОМ. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2806. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2806. [Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. [Acute coronary syndrome in COVID-19 patients]. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. Russian. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2806.]
18. Ibáñez B. Myocardial infarction in times of COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(12):975–977. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.023.
19. Russo V, Cante L, Imbalzano E, Di Micco P, Bottino R, Carbone A, D'Andrea A. The Impact of COVID-19 Pandemic on Hospitalization and Interventional Procedures for Cardiovascular Diseases during the First Wave in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20(1):472. doi: 10.3390/ijerph20010472.
20. Iannaccone M, Abdirashid M, Annone U, Saint-Hilary G, Meier P, Chieffo A, Chen S, di Mario C, Conrotto F, Omedè P, Montefusco A, De Benedictis M, Rettengo S, Doronzo B, Gasparini M, Rinaldi M, D'Amico M, D'Ascenzo F. Comparison between functional and intravascular imaging approaches guiding percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized and propensity matching studies. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(7):1259–1266. doi: 10.1002/ccd.28410.
21. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1352–1371. doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.042.

between the UA and STEMI patients in both arteries. The STEMI patients had higher TIMI thrombus grade scores than those with non-STEMI: 3 [0; 5] vs 0 [0; 4] ($p = 0.023$). The rates of successful percutaneous coronary intervention and achievement of TIMI flow grade 3 between them was not significantly different ($p = 0.170$).

Conclusion: The ACS patients with ACS and COVID-19 have high thrombotic load according to coronary angiography and TIMI score in the case of STEMI and more frequent absence of hemodynamically significant stenosis in those with UA and non-STEMI. The absence of any difference in clinical manifestations of ACS and viral infection between the study groups (except fever and dry cough difference between the UA and STEMI patients) indicates

that specific characteristics of the ACS course in COVID-19 patients can be identified only by coronary angiography.

Key words: new coronavirus disease, COVID-19, unstable angina, myocardial infarction, ST elevation, clinical manifestations

For citation: Izmozherova NV, Popov AA, Tsvetkov AI, Kadnikov LI, Ispavskii VE, Shambatov MA. Clinical particulars of acute coronary syndrome course in patients with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(5):290–300. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-033.

Received 28 December 2022; revised 16 June 2023; accepted 30 October 2023; published online 10 November 2023

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, and A.I. Tsvetkov, the concept of the paper, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; L.I. Kadnikov, the concept of the paper, data collection, statistical analysis, text writing and editing, pre-submission formatting of the manuscript; V.E. Ispavskii and M.A. Shambatov, data collection and statistical analysis, text writing and editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Viktor M. Bakhtin, Assistant Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, for his assistance in the statistical analysis.

Nadezhda V. Izmozherova – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

✉ Ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation. E-mail: nadezhda_izm@mail.ru

Artem A. Popov – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Hospital Therapy and Urgent Medical Care Service¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>. E-mail: art_popov@mail.ru

Andrey I. Tsvetkov – MD, PhD, Head of Chair of Public Health Service¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8751-6872>. E-mail: cp-gendir@mail.ru

Leonid I. Kadnikov – Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>. E-mail: kadn-leonid@mail.ru

Vladislav E. Ispavskii – Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8152-6474>. E-mail: ispavsky@yandex.ru

Muraz A. Shambatov – Postgraduate Student, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>. E-mail: shambatovma@gmail.com

¹ Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation



Обзор

Алгоритмы лучевой диагностики при острой травме голеностопного сустава

Труфанов Г.Е.¹ • Александрович В.Ю.² • Менькова И.С.^{1,3}

Труфанов Геннадий Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. научно-исследовательского отдела лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>. E-mail: trufanovge@mail.ru

Александрович Виктория Юрьевна – врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3806-2456>

✉ 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр-т, 56, Российская Федерация. E-mail: va96@bk.ru

Менькова Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования¹, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4848-4628>. E-mail: irina.s.menkova@gmail.com

Травмы голеностопного сустава – наиболее распространенное повреждение нижней конечности среди пострадавших, обращающихся за неотложной помощью. До 85% острых травм голеностопного сустава приводит к изолированному повреждению связок, при этом до 50% таких пациентов в будущем страдают хроническим болевым синдромом, что может быть связано с неточной диагностикой и вследствие этого неадекватной тактикой лечения и сроками реабилитации.

В реферативных базах данных PubMed/MEDLINE и Российском индексе научного цитирования (Elibrary.ru) проведен анализ публикаций, доступных за последние 10 лет и освещающих современные аспекты лучевой диагностики острых травматических повреждений голеностопного сустава; по отдельным позициям рассмотрены основополагающие труды более раннего периода. До настоящего времени не существует единых рекомендаций по использованию лучевых методов диагностики травматического повреждения голеностопного сустава в зависимости от вида, механизма и тяжести травмы. В определении показаний для назначения рентгенографии пациентам с острым травматическим повреждением первостепенную роль играют Оттавские правила голеностопного сустава (1994). Первичная рентгенография позволяет определить тактику лечения либо дальнейшего дообследования пациента. Компьютерная томография выполняется при многооскольчатых внутрисуставных переломах и для контроля после репозиции. Компьютерно-томографическое исследование применяют

у пациентов с выраженным болевым синдромом и другими абсолютными и относительными противопоказаниями для выполнения магнитно-резонансной томографии. Последняя позволяет в процессе одного исследования визуализировать все структуры пораженной области, а следовательно – диагностировать разрывы связок, сухожилий, визуализировать остеохондральные повреждения, скрытые, стрессовые переломы и многие другие острые травматические повреждения голеностопного сустава. Ультразвуковое исследование во многом дополняет клиническое представление о пациенте в период острой травмы при наличии противопоказаний к проведению магнитно-резонансной томографии.

На основании проведенного анализа предложены алгоритмы диагностического обследования при различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: голеностопный сустав, острая травма, перелом, Оттавские правила голеностопного сустава, растяжение связок, рентгенография, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография

Для цитирования: Труфанов ГЕ, Александрович ВЮ, Менькова ИС. Алгоритмы лучевой диагностики при острой травме голеностопного сустава. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):301–313. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-030.

Поступила 29.05.2023; доработана 27.09.2023; принята к публикации 03.10.2023; опубликована онлайн 16.10.2023

Травмы голеностопного сустава – наиболее распространенное повреждение среди пострадавших, обращающихся за неотложной помощью [1, 2]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в период с 2018 по 2020 г. в Российской

Федерации травмы голеностопного сустава и стопы занимали лидирующие позиции – до 18% всех повреждений конечностей [3]. Острое повреждение связок голеностопного сустава составляет большую часть этих травм, и по оценкам экспертов в США на них приходится до 2,8 млн. посещений



(7,6% всех обращений по поводу травм опорно-двигательной системы) [4]. На основании опроса населения, проведенного в Нидерландах, частота острых растяжений связок голеностопного сустава варьирует в диапазоне от 19,0 до 26,6/1000 человек в год, а уровень заболеваемости по отчетам отделений неотложной помощи – 2,1–3,2/1000 человек в год [5]. На острые повреждения связок голеностопного сустава приходится от 3 до 10% всех посещений отделений неотложной помощи в Великобритании [6]. У спортсменов распространенность повреждения голеностопного сустава еще выше: от 16 до 40% от всех травм [7].

Как правило, биомеханизм травмы связан с острой нестабильностью голеностопного сустава во время спортивной деятельности, ходьбы, падения или при дорожно-транспортном происшествии, что приводит к изолированному повреждению связок [6, 8]. Реже возникают сопутствующие переломы, повреждения сухожилий, остеохондральные повреждения [9, 10].

До 85% острых травм голеностопного сустава обусловлены инверсионным механизмом, который включает в себя супинацию, подошвенное сгибание, внутреннюю ротацию стопы [10], эверсионный же механизм травмы (подвывих стопы кнаружи или кнаружи и кзади) встречается реже. Наиболее уязвимая структура латерального связочного комплекса при инверсионной травме – передняя таранно-малоберцовая связка (ПТМС) [6, 11, 12]. На изолированные разрывы дельтовидной связки приходится около 3–4% всех повреждений связок голеностопного сустава, однако при наличии переломов костей, образующих голеностопный сустав, риск повреждения медиального связочного комплекса возрастает до 40% [13, 14].

Базируясь на исследованиях больших групп пациентов, было показано, что примерно у 50% из тех, кто перенес острую травму голеностопного сустава, возникает его посттравматическая нестабильность с развитием вторичного остеоартрита в отдаленном периоде после травмы [12, 15–17].

Тщательно собранный анамнез и физикальный осмотр позволяют определить характер травмы и сформулировать предварительный диагноз. В первые несколько дней после повреждения осмотр может быть затруднен из-за острой боли и отека, сопровождающих травму, что, в свою очередь, создает сложности в своевременной постановке диагноза. Высокий болевой порог у пациента может привести к увеличению числа ложноположительных результатов физикального осмотра и способствовать выбору неадекватной тактики лечения [9].

Планирование тактики неотложной помощи пациенту с травмой голеностопного сустава в значительной степени зависит от результатов рентгенографии [18, 19]. Стандартными критериями для определения показаний к рентгенографии голеностопного сустава, заднего и среднего отделов стопы для взрослых и детей в возрасте старше 5 лет признаны Оттавские правила голеностопного сустава (англ. Ottawa Ankle Rules, далее – Оттавские правила), предложенные I.G. Stiell и соавт. [20]. К клиническим показаниям для проведения рентгенографии относятся:

- 1) неспособность выдержать вес тела при осевой нагрузке (неспособность пациента пройти 4 шага сразу после острой травмы и в момент осмотра);
- 2) болезненность при пальпации задней поверхности медиальной лодыжки на протяжении до 6 см от ее верхушки;
- 3) болезненность при пальпации задней поверхности латеральной лодыжки на протяжении до 6 см от ее верхушки;
- 4) болезненность при пальпации ладьевидной кости, основания V плюсневой кости.

Эти правила определяют показания к рентгенографии для подтверждения клинически значимых переломов в тех случаях, когда это действительно оправдано. В отсутствие же подобных клинических данных необходимости в проведении рентгенографии нет [20–22]. Имеется ряд ограничений, которые препятствуют применению этих критериев в клинической практике, в частности, к ним относятся неврологический дефицит, политравма, хронические заболевания костно-мышечной системы и др. [9, 22].

Рентгеновская компьютерная томография (КТ) может быть полезна в качестве метода первичной лучевой диагностики при сложных высокоэнергетических травмах, в частности, при трехлодыжечных переломах со смещением, многооскольчатых переломах, переломах пилона [23]. Согласно рекомендациям Американского радиологического колледжа (англ. American College of Radiology), в остальных случаях метод КТ не является доминантным в диагностике острой травмы голеностопного сустава [24]. Низкодозовые протоколы КТ, особенно в педиатрической практике, могут рассматриваться в качестве более точного альтернативного метода по сравнению со стандартной рентгенографией [25].

Известно, что магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высокой чувствительностью при диагностике повреждений связок, сухожилий и суставного хряща [6, 11, 26]. Однако



по причине высокой частоты травм голеностопного сустава, ограниченной доступности МРТ в отделениях неотложной помощи, высокой стоимости исследования и длительного времени сканирования, МРТ целесообразно назначать только пациентам с хронической нестабильностью голеностопного сустава или обоснованным подозрением на костно-хрящевые поражения, стрессовые переломы в отдаленном периоде травмы [27, 28].

Многие авторы отмечают высокую диагностическую ценность ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении травматических повреждений опорно-двигательного аппарата [29–31]. Тем не менее точность этого метода сильно зависит от оператора и/или качества оборудования, повышенный мышечный тонус может приводить к ложноотрицательным результатам, – все это ограничивает возможности применения УЗИ в диагностике острой травмы голеностопного сустава [25, 32].

Следует отметить, что до настоящего времени не существует единых рекомендаций по использованию лучевых методов диагностики травматического повреждения голеностопного сустава в зависимости от вида, механизма и тяжести травмы, что подтверждает актуальность изучения данной проблемы.

В реферативных базах данных PubMed/MEDLINE и Российском индексе научного цитирования (Elibrary.ru) мы провели анализ публикаций, доступных за последние 10 лет и освещающих современные аспекты лучевой диагностики острых травматических повреждений голеностопного сустава; по отдельным позициям рассмотрены основополагающие труды более раннего периода. С целью повышения диагностической значимости, своевременного и эффективного использования различных методов лучевой диагностики мы также предложили алгоритмы лучевого обследования пациентов с острой травмой голеностопного сустава.

Рентгенография

Наиболее доступный метод лучевой диагностики в отделениях неотложной помощи и травматологических пунктах – рентгенография. Она позволяет провести оценку анатомической целостности костных структур при незначительной стоимости и относительно низкой дозе облучения. Как правило, это стартовый этап визуализации при любом остром травматическом повреждении [16, 23, 27].

В течение 30 лет во многих странах для определения показаний к первичному применению



Рис. 1. Стандартный протокол рентгенографии голеностопного сустава без осевой нагрузки: **А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция; **В** – прямая проекция с внутренней ротацией стопы на 20°. Костно-травматические изменения не определяются, параартикулярные мягкие ткани не изменены

рентгенографии при подозрении на перелом применяют Оттавские правила.

По результатам данных метаанализов L.M. Bachmann и соавт. [33], P. Jonckheer и соавт. [9], чувствительность и специфичность Оттавских правил для выявления переломов голеностопного сустава колеблются в диапазоне 92–100% и 16–51% соответственно. Кроме того, Оттавские правила считаются надежным инструментом для исключения переломов у детей старше 5 лет с травматическим повреждением голеностопного сустава и среднего отдела стопы (чувствительность 98,5%) [8]. Если показания к рентгенографии при первичном осмотре отсутствуют, I.G. Stiell и соавт. рекомендуют повторное клиническое обследование через несколько дней для достоверного исключения перелома [20].

Стандартизированный подход к визуализации помогает снизить количество диагностических ошибок [34]. Стандартный протокол рентгенографии голеностопного сустава представлен в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1. Стандартный протокол рентгенографии голеностопного сустава

Проекция	Цель выполнения
Прямая	Обзор соотношения костей в суставе в нейтральном положении стопы, оценка переломов медиальной и латеральной лодыжек, дистальных отделов костей голени, таранной кости. Измерение межлодыжечного угла
Боковая	Оценка переломов пяточной кости, шейки таранной кости, костей предплюсны, включая основание V плюсневой кости, оценка наличия выпота в полости сустава. Измерение углов Бёлера и Гиссана
Прямая с внутренней ротацией стопы на 20°	Поиск переломов плафона большеберцовой кости, медиальной и латеральной лодыжек, повреждения купола таранной кости, основания V плюсневой кости. Измерение свободного межберцового пространства, ширины перекрытия берцовых костей

**Таблица 2.** Дополнительные рентгенографические проекции голеностопного сустава

Проекция	Цель выполнения
Косая	Оценка переломов костей, образующих сустав Лисфранка, переломов таранной кости, бугорка пяточной кости, кубовидной кости, визуализация тарзального синуса
Передне-задняя стресс-рентгенография	Оценка вероятного повреждения связочного комплекса
Аксиальная проекция Харриса – Бита	Оценка переломов пяточной кости
Тангенциальная проекция Бродена	Оценка переломов костей, образующих подтаранный сустав, отростков таранной, пяточной костей

При наличии определенных показаний могут быть выполнены дополнительные проекции голеностопного сустава (табл. 2). Рентгенограммы коленного сустава и проксимального отдела большеберцовой кости необходимы, если во время клинического обследования подозревается перелом Мезоннева (фр. Maisonneuve) [35].

Перелом бугристости пятой плюсневой кости связан с инверсионным механизмом травмы голеностопного сустава, поэтому визуализация основания пятой плюсневой кости при выполнении рентгенографии является обязательной в случае подобных травм. В исследовании D.G. Рао и соавт. в 23% случаев по результатам передне-задней рентгенографии голеностопного сустава был обнаружен перелом проксимального отдела V плюсневой кости при отрицательных результатах рентгенографии стопы [36].

Проекция голеностопного сустава с внутренней ротацией стопы на 20° (англ. mortise view) позволяет хорошо визуализировать «вилку» голеностопного сустава и измерить величину свободного межберцового пространства (СМП) на предмет повреждения дистального межберцового синдесмоза [37–39], при этом переломы с СМП ≥ 5 мм следует считать нестабильными [39, 40]. В работе С. van Leeuwen и соавт. значение СМП ≥ 5 мм по данным стресс-рентгенографии обладает чувствительностью и специфичностью 100 и 72,2% соответственно в диагностике нестабильности голеностопного сустава, а при СМП ≥ 6 мм специфичность метода возрастает до 91,7% [41].

Помимо костных структур при рентгенографии оценивают мягкие ткани: отек параартикулярных тканей в проекции лодыжек может косвенно указывать на травматическое повреждение близлежащих структур. Боковая рентгенограмма полезна в оценке избыточного внутрисуставного выпота: по мере расширения передних отделов капсулы

появляется каплевидной формы затенение, обусловленное жидкостью (так называемый симптом слезы от англ. “tear drop sign”), которая смещает и деформирует предтаранную жировую подушку. В редких случаях можно увидеть липогемартроз, косвенно свидетельствующий о внутрисуставном переломе [34]. Отек жирового тела Кагера, его нечеткие контуры или искаженная форма указывают на необходимость более тщательного поиска повреждения костей или мягких тканей, в частности повреждения ахиллова сухожилия [23, 42].

Компьютерная томография

КТ представляет собой рентгеновский метод диагностики с получением тонких срезов и возможностью построения многоплоскостных реконструкций. За счет этого метод не имеет такого недостатка, как суммационное наложение теней, свойственное рентгенографии. Это важно для предоперационной оценки внутрисуставных многооскольчатых переломов в условиях высокоэнергетической политравмы [23, 24, 43]. Кроме того, болевой синдром и вынужденное положение пациента с острой травмой могут усложнить правильность выполнения рентгенологической укладки, что затрудняет интерпретацию и может привести к искаженным результатам [11]. В отличие от рентгенографии, при КТ положение голеностопного сустава и стопы не играет существенной роли в диагностике переломов в связи с возможностями мультипланарной реконструкции, а при помощи постпроцессинговой обработки возможны более точные угловые измерения [18, 19].

КТ – метод выбора при высокоэнергетической травме конечностей в предоперационном периоде (переломы пилона, многооскольчатые переломы костей стопы), так как позволяет с максимальной точностью по сравнению с другими методами лучевой диагностики определить количество, положение, характер расхождения, угловое и многоплоскостное смещение костных фрагментов, уточнить тип перелома и распространение линий перелома на суставные поверхности и область тарзального синуса [19, 23, 44]. При многооскольчатых переломах пяточной кости оценивают сохранность опоры таранной кости, так как через нее зачастую проводят металлоконструкции при репозиции костных отломков, измеряют передне-задний размер пяточной кости, ее вальгусное или варусное отклонение [23].

Переломы без смещения фрагментов, а также краевые и авульсионные переломы не всегда четко визуализируются на рентгенограммах из-за суперпозиции теней, наличия фиксирующих



шин и гипсовых повязок, которые накладываются на зону интереса. При клинических признаках перелома и рентгеннегативной картине у таких пациентов КТ имеет большую диагностическую значимость (рис. 2).

При переломах заднего края дистальной суставной поверхности большеберцовой кости («задней лодыжки») рентгенологическое исследование не всегда достаточно точно позволяет оценить наличие и размеры костных фрагментов, что зачастую обусловлено анатомической особенностью большеберцовой кости [18, 19]. Так, Р.А. Bouche и соавт. выявляли переломы «задней лодыжки» в 1,5 раза чаще при помощи КТ (88,3%) в сравнении с рентгенографией (58,3%) [45].

Переломы таранной кости, в том числе с распространением линии перелома на подтаранный сустав, трудно обнаружить на рентгенограммах, однако КТ может помочь в их диагностике. М. Avcı и соавт. выявили 30% чувствительность и 98% специфичность рентгенографии при переломах таранной кости [44]. J.D. Dale и соавт. установили, что рентгенография имеет более низкую чувствительность (78%) для обнаружения и локализации переломов таранной кости по сравнению с КТ (99%) [46]. Следует оценивать распространение линии перелома и ее близость к медиальной поверхности пяточной кости. Вовлечение пазухи предплюсны увеличивает риск развития остеонекроза и нестабильности в подтаранном суставе [23].

Одновременное исследование двух конечностей при помощи КТ и использование мультипланарной реконструкции позволяют более подробно оценить СМП, что, несомненно, превосходит метод рентгенографии в обнаружении повреждений дистального межберцового синдесмоза [47]. В исследовании R. Paredes-Vázquez и соавт. диастаз межберцового синдесмоза в 82,3% случаев

был подтвержден методом КТ и в 64,8% – методом рентгенографии [48]. В метаанализе D.I. Chun и соавт. рассчитаны показатели чувствительности и специфичности КТ в диагностике острой травмы синдесмоза независимо от сопутствующего перелома – до 73,9 и 62,1% соответственно [49].

Недавние результаты исследования T. Szymański и U. Zdanowicz показали, что около 40% повреждений могут быть упущены по данным рентгенографии независимо от опыта врача-рентгенолога, что приводит к выбору неверной тактики лечения и реабилитации [50]. В исследованиях Е.М. Black и соавт. [18], А. Kumar и соавт. [19] в 23–24% случаев тактика лечения была изменена после выполнения КТ голеностопного сустава.

Несмотря на то что МРТ – признанный стандарт диагностики остеохондрального повреждения, КТ также может применяться для определения кортикального повреждения, наличия свободных внутрисуставных костных тел. Кроме того, свободное костно-хрящевое тело маленьких размеров с внутрисуставным смещением не всегда удастся визуализировать при МРТ [11, 23, 24, 32]. В проспективном исследовании R.A. Verhagen и соавт. чувствительность и специфичность КТ в диагностике остеохондрального повреждения таранной кости составила 81 и 99% соответственно (МРТ – 96% в обоих случаях) [32].

Следует отметить, что при острой травме нет необходимости в применении контрастного усиления, так как переломы костей и повреждение мягких тканей, наличие жидкостных коллекторов могут быть выявлены при нативном КТ-исследовании [24].

КТ отлично подходит для послеоперационной оценки репозиции и внутренней фиксации при переломах. Этот метод визуализации позволяет более точно оценить внутрисуставную миграцию винтов, что может стать причиной



Рис. 2. Рентгеннегативный перелом дистального метадиафиза большеберцовой кости 2-го типа по Солтеру – Харрису (стрелки) у мальчика 11 лет: **А, Б** – рентгенография; **В** – компьютерная томография (КТ), корональная плоскость; **Г** – КТ, сагиттальная плоскость; **Д** – КТ, аксиальная плоскость

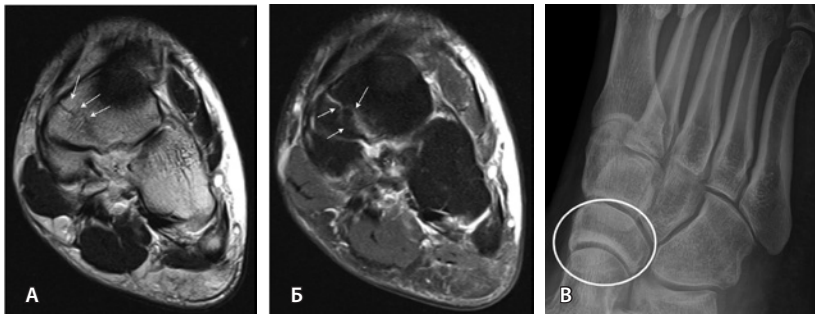


Рис. 3. Рентггеннегативный перелом ладьевидной кости: **А** – T2-взвешенное изображение, аксиальная плоскость; **Б** – PD-FS-взвешенное изображение, аксиальная плоскость (стрелками указана линия перелома); **В** – рентгенография (кругом отмечена область перелома)



Рис. 4. Стресс-перелом промежуточной клиновидной кости: **А** – компьютерная томография (КТ), сагиттальная плоскость; **Б** – КТ, аксиальная плоскость; **В** – импульсная последовательность STIR, сагиттальная плоскость. Линия стресс-перелома слабо видна на КТ-изображениях, обнаруживается только при сагиттальных КТ-реконструкциях (стрелки). На изображениях магнитно-резонансной томографии отек костного мозга промежуточной клиновидной кости в режиме STIR ярко выделяется среди неизмененных костей

послеоперационного болевого синдрома. Кроме того, с помощью КТ можно выявить костную мозоль в ранние сроки ее формирования, тогда как на рентгенограмме она становится видна спустя 6–8 недель после травмы. Тем не менее КТ в послеоперационном периоде применяется только при определенных клинических показаниях и не должна выполняться повсеместно [51].

Магнитно-резонансная томография

Современные возможности МРТ позволяют получить изображения с высоким разрешением для визуализации и костных структур, и мягких тканей в процессе одного исследования. Благодаря высокому разрешению можно хорошо визуализировать костную ткань, оценить характеристики переломов, в том числе направление смещения отломков, детально определить суставной

хрящ на наличие дефектов при внутрисуставном распространении линии перелома или остеохондральном повреждении. По локализации отека костного мозга также можно предположить механизм произошедшего повреждения при непрямой травме голеностопного сустава [15, 24, 26].

МРТ – наиболее подходящий метод визуализации остеохондрального повреждения купола таранной кости с чувствительностью и специфичностью 96% [52]. В исследованиях М. Naubro и соавт. [53], М.Р. Wilson и соавт. [28] МРТ квалифицирована как золотой стандарт диагностики скрытых переломов по сравнению с КТ и рентгенографией. Протокол, состоящий из корональных T1-взвешенных изображений и STIR, обладает 100% чувствительностью в выявлении рентггеннегативных переломов (рис. 3) [28].

МРТ – первоначальный метод диагностики при подозрении на стрессовые переломы, так как ранним признаком таких переломов служит отек костного мозга пораженной кости, ярко выделяющийся среди остальных неизмененных костей. Отсутствие визуализации костного мозга затрудняет диагностику такого рода повреждений при рентгенографии и КТ (рис. 4). Чувствительность МРТ в выявлении стресс-переломов достигает 99% (95–100%), а специфичность – 97% (88–100%). Несмотря на то что исторически скинтиграфия была основным методом обнаружения стресс-переломов с почти 100% чувствительностью, в настоящее время выполнение радионуклидного метода не рекомендуется из-за его низкой специфичности и высокой дозы ионизирующего излучения [54].

При острой травме голеностопного сустава в большинстве случаев происходит изолированное повреждение связок, поэтому пациентам с такими повреждениями целесообразно выполнять МРТ, в силу того что она превосходит все методы в диагностике травматического повреждения связок голеностопного сустава. М. Barini и соавт. в недавнем метаанализе установили высокую диагностическую точность МРТ в обнаружении разрыва ПТМС в острый период травмы с чувствительностью 100% и специфичностью 90% [11]. При помощи МРТ возможна диагностика повреждений дистального межберцового синдесмоза наравне с данными артроскопического исследования. В метаанализе D.I. Chun и соавт. чувствительность и специфичность МРТ для диагностики повреждения синдесмоза составили 96 и 87% соответственно [49].

МРТ имеет высокую точность в диагностике повреждений дельтовидной связки:



в исследовании J. Crim и L.G. Longenecker по результатам МРТ было выявлено 45 из 54 разрывов поверхностных волокон дельтовидной связки (чувствительность 83,3%), нормальная анатомия связки была отмечена в 31 из 33 случаев (специфичность 93,9%), чувствительность в выявлении глубоких разрывов составила 96,3% (26/27) и специфичность – 97,9% (46/47) [55].

В острый период травмы при помощи МРТ возможна более детальная оценка целостности волокон связок на фоне сопутствующего суставного выпота и/или кровоизлияния, что облегчает дифференциальную диагностику разрывов и нормального натяжения. По мнению D.W. Тап и соавт. точность обнаружения разрывов связок выше у пациентов в остром периоде травмы голеностопного сустава (менее 3 месяцев), чем у пациентов с хроническим болевым синдромом: чувствительность метода – 88% в обнаружении полного разрыва ПТМС в острый период травмы и 68% у пациентов с хроническим течением [52].

Важным условием для получения информативных МРТ-изображений является правильная укладка пациента и соблюдение стандарта сканирования: различия в натяжении или слабости связок при подошвенном или тыльном сгибании могут влиять на интерпретацию и приводить к ложноположительным или ложноотрицательным результатам [39, 52]. Магнитно-резонансное исследование выполняется лежа на спине с нейтральным положением голеностопного сустава и стопы. Рекомендации Европейского сообщества мышечно-скелетных рентгенологов 2016 г. (англ. European Society of Musculoskeletal Radiology, ESSR, 2016) по стандартному протоколу сканирования голеностопного сустава и костей предплюсны приведены в табл. 3 и на рис. 5 [56].

Контрастное усиление при магнитно-резонансном исследовании (внутрисуставное или

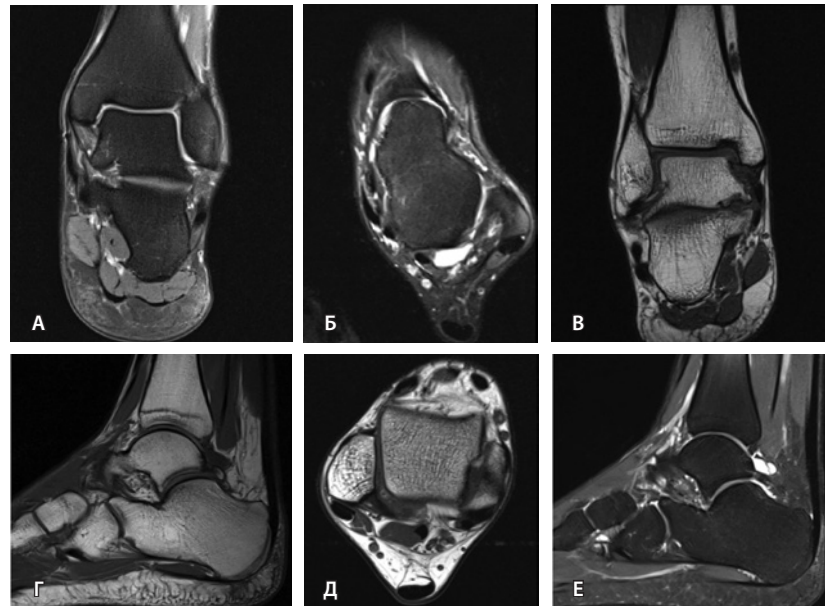


Рис. 5. Стандартный протокол магнитно-резонансной томографии голеностопного сустава согласно рекомендациям ESSR (2016): **А** – COR FS, **Б** – AX FS, **В** – COR T1, **Г** – SAG T1, **Д** – AX PD, **Е** – SAG STIR; AX – аксиальная, COR – корональная, FS – жироподавление, PD – протонная плотность, SAG – сагиттальная, STIR – инверсия-восстановление спинного эха

внутривенное введение контрастного препарата) в период острой травмы не оправдано [24].

МРТ, как правило, не служит показанием для контроля проведенной репозиции костных отломков в связи с наличием артефактов от металлоконструкций, однако считается эталонным методом послеоперационной оценки пластики сухожилий и связок. МРТ у пациентов с металлоконструкциями помогает в выявлении причин болевого синдрома в отсутствие специфических находок по данным рентгенографии или КТ (асептический некроз, остеомиелит, туннельные синдромы и пр.). При наличии металлоконструкции в зоне интереса

Таблица 3. Параметры сканирования голеностопного сустава и костей предплюсны (ESSR, 2016)

Последовательность	FOV, см	Размер матрицы	Толщина среза, мм	Плоскость сканирования
STIR	18	320 × 228	3,0	SAG
T1	18	320 × 272	3,0	SAG
FS Int	16	256 × 230	3,0	COR
T1	16	256 × 230	3,0	COR
PD	16	256 × 218	3,0	AX
FS Int	16	256 × 218	3,0	AX

AX – аксиальная, COR – корональная, FOV – поле обзора, FS Int – последовательность с подавлением жира с длинным TR и TE между традиционным PD (например, TE = 10–20) и традиционным T2 (например, TE = 80–100), PD – протонная плотность, SAG – сагиттальная, STIR – инверсия-восстановление спинного эха

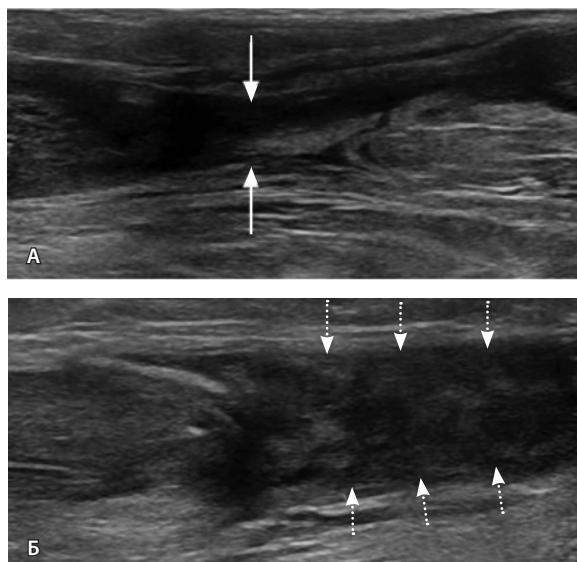


Рис. 6. Ультразвуковая диагностика голеностопного сустава: **А** – неполнослойный разрыв ахиллова сухожилия в области мышечно-сухожильного перехода (стрелки); **Б** – дефект 90% волокон, заполнен геморрагическим содержимым (пунктирные стрелки). Диастаз волокон, гематома

применяют специализированные протоколы: использование STIR вместо программ со спектральным жироподавлением, получение более малых размеров вокселя, тонких срезов, исключение программ на основе градиентного эха (англ. gradient echo, GRE) из протокола сканирования. Во многих магнитно-резонансных системах установлены готовые протоколы, включающие программы с уже подобранными параметрами для уменьшения артефактов от металла (MAVRIC, SEMAC, WARP). Кроме того, нецелесообразно проводить исследование на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл из-за усиления артефактов магнитной восприимчивости [26, 57].

Несмотря на описанные преимущества, МРТ имеет ряд ограничений. Кроме того, по сравнению с рентгенографией и КТ это более дорогостоящий метод диагностики. Получение изображений требует более длительного времени, стандартный протокол сканирования длится около 20–30 минут. Выраженный отек и болевой синдром, как правило, не позволяют пациенту сохранять неподвижность конечности в течение всего времени исследования в период острой травмы.

Ультразвуковая диагностика

УЗИ все чаще используется для оценки связочно-аппарата и сухожилий опорно-двигательного аппарата вследствие низкой стоимости, скорости

выполнения и доступности. Современные технологии позволяют проводить УЗИ с использованием высокочастотных ультразвуковых датчиков (14–18 МГц) [58]. В ретроспективном исследовании P.B. Delzell и соавт. 98 пациентов с различными заболеваниями голеностопного сустава и стопы, диагностированными на основе клинической картины и рентгенологического исследования, после проведения УЗИ голеностопного сустава при помощи датчиков высокого разрешения (14–18 МГц) диагноз и тактика лечения были изменены у 43% исследуемых. Восемнадцати пациентам была выполнена МРТ либо до, либо после УЗИ, у 12 из них диагноз совпал [59]. Кроме того, методика динамического УЗИ позволяет визуализировать разрывы связок и сухожилий, а возможность цветового доплеровского картирования может дать важную информацию без внутривенного введения контрастного препарата. УЗИ позволяет проводить быстрое сравнение с контралатеральной стороной (из-за высокой распространенности вариантной анатомии сравнение с бессимптомной стороной может помочь в дифференциальной диагностике патологии) [29]. По УЗИ также можно обнаружить рентгеннегативный инородный материал. Однако этот метод имеет ограниченные возможности для оценки костной ткани и глубоких внутрисуставных структур [11, 60].

В метаанализе H. Seok и соавт. чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике травм ПТМС составили 99 и 92% соответственно. При анализе подгрупп с полным разрывом связки чувствительность была 96%, с частичным – 90%, специфичность – 82% в обоих случаях. Высокая диагностическая значимость УЗИ была отмечена у пациентов с повреждениями пяточно-малоберцовой связки (суммарная чувствительность 96%, суммарная специфичность 99%) [29]. Повреждения ПТМС, пяточно-малоберцовой связки и задней таранно-малоберцовой связки, диагностированные при помощи УЗИ, коррелируют с результатами МРТ (коэффициент внутриклассовой корреляции 0,875, 0,879 и 0,858 соответственно) [61]. В исследовании I. Rosa и соавт. у 79% пациентов с переломом малоберцовой кости без смещения при помощи УЗИ было обнаружено повреждение дельтовидной связки (чувствительность 100%, специфичность 90%) [62].

По данным N. El-Liethy и H. Kamal чувствительность сонографии в диагностике повреждения ахиллова сухожилия и сухожилия задней большеберцовой мышцы составила 100%, при этом в последующем результаты подтвердились при помощи МРТ. Существует мнение, что с помощью УЗИ



Рис. 7. Алгоритм лучевого обследования при острой травме голеностопного сустава; ДТП – дорожно-транспортное происшествие, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

удается классифицировать повреждения ахиллова сухожилия (рис. 6) аналогично МРТ в отношении тендинопатии, частичного повреждения и полного разрыва [58].

Следует отметить важность УЗИ при артроскопической аспирации суставной жидкости за счет относительно быстрой доступности и возможности точного позиционирования кончика аспирационной иглы в дренируемые области [29].

Таким образом, УЗИ – важный метод лучевой диагностики, который может дополнить клиническую практику. Вместе с тем маловероятно, что сонография полностью заменит вышеописанные методы визуализации при острой травме голеностопного сустава. Ультразвуковой метод в диагностике повреждений связочного аппарата следует рассматривать в тех случаях, когда есть противопоказания к МРТ или отсутствует техническая возможность ее выполнения [31]. Результаты УЗИ во многом зависят от квалификации врача ультразвуковой диагностики, что затрудняет его широкое применение [25, 27, 29, 30].

Алгоритм лучевого обследования при острой травме голеностопного сустава

Результаты проведенного обзора литературы позволили нам предложить алгоритмы диагностического обследования при острой травме голеностопного сустава (рис. 7).

Таблица 4. Выбор метода лучевой диагностики при наличии положительных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. Первичный метод лучевой диагностики

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
Рентгенография	Рекомендуется
УЗИ	Не рекомендуется
МРТ	Не рекомендуется
КТ	Не рекомендуется
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

Таблица 5. Выбор метода лучевой диагностики при наличии положительных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. Первичная рентгенография без костно-травматических изменений. Метод дообследования

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
КТ	Рекомендуется
МРТ	Рекомендуется
УЗИ	Не рекомендуется
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

**Таблица 6.** Выбор метода лучевой диагностики при наличии отрицательных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. Предполагается изолированное повреждение связочного аппарата. Первичный метод лучевой диагностики

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
МРТ	Рекомендуется
УЗИ	Возможное применение
Стресс-рентгенография	Возможное применение
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

Таблица 7. Выбор метода лучевой диагностики при наличии отрицательных либо сомнительных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. Предполагается повреждение дистального межберцового синдесмоза. Метод дообследования

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
КТ	Рекомендуется
МРТ	Рекомендуется
Стресс-рентгенография	Возможное применение
УЗИ	Не рекомендуется
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

Таблица 8. Выбор метода лучевой диагностики при наличии положительных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. Высокоэнергетическая травма. Метод дообследования

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
КТ	Рекомендуется
МРТ	Не рекомендуется
Стресс-рентгенография	Не рекомендуется
УЗИ	Не рекомендуется
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

Таблица 9. Выбор метода лучевой диагностики при наличии положительных критериев Оттавских правил голеностопного сустава. По данным рентгенографии перелом без значимого смещения отломков, в том числе авульсионные переломы. Метод дообследования

Метод лучевой диагностики	Клиническое применение
КТ	Не рекомендуется
МРТ	Не рекомендуется
Стресс-рентгенография	Не рекомендуется
УЗИ	Не рекомендуется
КТ с контрастным усилением	Не рекомендуется
МРТ с контрастным усилением	Не рекомендуется

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

При наличии положительных критериев Оттавских правил обязательный первичный метод лучевой диагностики – рентгенография. Это быстрый, дешевый и технически простой метод лучевого исследования, который позволяет выявить костно-травматические повреждения на первичном этапе медицинской помощи (табл. 4).

Когда по данным рентгенографии костно-травматических изменений не выявлено, но критерии Оттавских правил положительны, необходимо дообследование с целью исключения рентгеногнатиного перелома – с помощью КТ или МРТ (табл. 5).

В случае отрицательных критериев Оттавских правил при клиническом подозрении на изолированное повреждение связочного аппарата рекомендуется выполнение МРТ, УЗИ или стресс-рентгенографии (при наличии противопоказаний или в отсутствие технической возможности проведения МРТ) (табл. 6).

В ситуации, когда есть клиническое подозрение на повреждение синдесмоза и отрицательных либо сомнительных данных за повреждение синдесмоза при стандартном протоколе рентгенографии, следующим этапом должно быть выполнение КТ, МРТ либо стрессовой рентгенографии (табл. 7).

При наличии на рентгенограммах пилонных переломов, а также многооскольчатых переломов таранной, пяточной костей и других костей стопы вследствие высокоэнергетической травмы обязательным методом дообследования для предоперационного планирования признается КТ (табл. 8).

При положительных критериях Оттавских правил, в случае когда при рентгенографии определяются переломы лодыжек, переломы без значимого смещения отломков, переломы основания V плюсневой кости или другие авульсионные переломы, дальнейшая лучевая диагностика не требуется (табл. 9).

В ситуации, когда пациент с острой травмой голеностопного сустава не соответствует требованиям оценки Оттавских правил и не предполагается повреждение связочного аппарата, в том числе синдесмоза, применение лучевых методов диагностики нецелесообразно.

Заключение

Соблюдение алгоритмов лучевого обследования при острой травме голеностопного сустава позволит своевременно и точно поставить диагноз, не проводить неоправданные и дорогостоящие исследования, снизить лучевую



нагрузку. Это имеет решающее значение в выборе адекватной тактики лечения и реабилитации пациента, что в долгосрочной перспективе

снизит риск возникновения посттравматических осложнений и улучшит качество жизни пациента. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Г.Е. Труфанов – редактирование текста, утверждение финального варианта текста рукописи; В.Ю. Александрович – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; И.С. Менькова – поиск и анализ литературы, написание текста, оформление рисунков. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Czajka CM, Tran E, Cai AN, DiPreta JA. Ankle sprains and instability. *Med Clin North Am*. 2014;98(2):313–329. doi: 10.1016/j.mcna.2013.11.003.
2. Lambers K, Ootes D, Ring D. Incidence of patients with lower extremity injuries presenting to US emergency departments by anatomic region, disease category, and age. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):284–290. doi: 10.1007/s11999-011-1982-z.
3. Здравоохранение в России: статистический сборник [Интернет]. М.; 2021. 171 с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>.
4. United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2016 Emergency Department Summary Tables [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhamcs/web_tables/2016_ed_web_tables.pdf.
5. Kemler E, van de Port I, Valkenberg H, Hoes AW, Backx FJ. Ankle injuries in the Netherlands: Trends over 10-25 years. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(3):331–337. doi: 10.1111/sms.12248.
6. Bridgman SA, Clement D, Downing A, Walley G, Phair I, Maffulli N. Population based epidemiology of ankle sprains attending accident and emergency units in the West Midlands of England, and a survey of UK practice for severe ankle sprains. *Emerg Med J*. 2003;20(6):508–510. doi: 10.1136/emj.20.6.508.
7. Halabchi F, Hassabi M. Acute ankle sprain in athletes: Clinical aspects and algorithmic approach. *World J Orthop*. 2020;11(12):534–558. doi: 10.5312/wjo.v11.i12.534.
8. Dowling S, Spooner CH, Liang Y, Dryden DM, Friesen C, Klassen TP, Wright RB. Accuracy of Ottawa Ankle Rules to exclude fractures of the ankle and midfoot in children: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2009;16(4):277–287. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00333.x.
9. Jonckheer P, Willems T, De Ridder R, Paulus D, Holdt Henningsen K, San Miguel L, De Sutter A, Roosen P. Evaluating fracture risk in acute ankle sprains: Any news since the Ottawa Ankle Rules? A systematic review. *Eur J Gen Pract*. 2016;22(1):31–41. doi: 10.3109/13814788.2015.1102881.
10. Gaddi D, Mosca A, Piatti M, Munegato D, Catalano M, Di Lorenzo G, Turati M, Zanchi N, Piscitelli D, Chui K, Zatti G, Bigoni M. Acute Ankle Sprain Management: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:868474. doi: 10.3389/fmed.2022.868474.
11. Barini M, Zagaria D, Licandro D, Pansini S, Airolidi C, Leigheb M, Carriero A. Magnetic Resonance Accuracy in the Diagnosis of Anterior Talo-Fibular Ligament Acute Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(10):1782. doi: 10.3390/diagnostics11101782.
12. Al-Mohrej OA, Al-Kenani NS. Chronic ankle instability: Current perspectives. *Avicenna J Med*. 2016;6(4):103–108. doi: 10.4103/2231-0770.191446.
13. Ribbans WJ, Garde A. Tibialis posterior tendon and deltoid and spring ligament injuries in the elite athlete. *Foot Ankle Clin*. 2013;18(2):255–291. doi: 10.1016/j.fcl.2013.02.006.
14. Lötscher P, Lang TH, Zwicky L, Hintermann B, Knupp M. Osteoligamentous injuries of the medial ankle joint. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015;41(6):615–621. doi: 10.1007/s00068-015-0548-2.
15. Altomare D, Fusco G, Bertolino E, Ranieri R, Sconza C, Lipina M, Kon E, Marcacci M, Bianchini L, Di Matteo B. Evidence-based treatment choices for acute lateral ankle sprain: a comprehensive systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(6):1876–1884. doi: 10.26355/eurrev_202203_28333.
16. Vuurberg G, Hoorntje A, Wink LM, van der Doelen BFW, van den Bekerom MP, Dekker R, van Dijk CN, Krips R, Loogman MCM, Ridderikhof ML, Smithuis FF, Stufkens SAS, Verhagen EALM, de Bie RA, Kerkhoffs GMMJ. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: update of an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med*. 2018;52(15):956. doi: 10.1136/bjsports-2017-098106.
17. Wang DY, Jiao C, Ao YF, Yu JK, Guo QW, Xie X, Chen LX, Zhao F, Pi YB, Li N, Hu YL, Jiang D. Risk Factors for Osteochondral Lesions and Osteophytes in Chronic Lateral Ankle Instability: A Case Series of 1169 Patients. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(5):2325967120922821. doi: 10.1177/2325967120922821.
18. Black EM, Antoci V, Lee JT, Weaver MJ, Johnson AH, Susarla SM, Kwon JY. Role of pre-operative computed tomography scans in operative planning for malleolar ankle fractures. *Foot Ankle Int*. 2013;34(5):697–704. doi: 10.1177/1071100713475355.
19. Kumar A, Mishra P, Tandon A, Arora R, Chadha M. Effect of CT on Management Plan in Malleolar Ankle Fractures. *Foot Ankle Int*. 2018;39(1):59–66. doi: 10.1177/1071100717732746.
20. Stiell IG, McKnight RD, Greenberg GH, McDowell I, Nair RC, Wells GA, Johns C, Worthington JR. Implementation of the Ottawa ankle rules. *JAMA*. 1994;271(11):827–832.
21. Strudwick K, McPhee M, Bell A, Martin-Khan M, Russell T. Review article: Best practice management of common ankle and foot injuries in the emergency department (part 2 of the musculoskeletal injuries rapid review series). *Emerg Med Australas*. 2018;30(2):152–180. doi: 10.1111/1742-6723.12904.
22. Lavrador Filho JM, Vogt PH, Coelho ARR, Cho DK, da Silva JLV, Padoani PW. Application of the Ottawa Protocol by Medical Students and Orthopedic Residents on Ankle Sprains at a Trauma Hospital. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(5):620–624. doi: 10.1055/s-0040-1702957.
23. Труфанов ГЕ, Пчелин ИГ, Пашникова ИС. Лучевая диагностика повреждений голеностопного сустава и стопы (Конспект лучевого диагностика). 3-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2021. 368 с. [Trufanov GE, Pchelin IG, Pashnikova IS. [Diagnostic im-



- aging of ankle joint and foot injuries (Radiation diagnostician's notes)]. 3rd ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2021. 368 p. Russian.]
24. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria "Acute Trauma to the Ankle" [Internet]. 27 Mar 2020. Available from: <https://acsearch.acr.org/docs/69436/Narrative/>.
25. Allen GM, Wilson DJ, Bullock SA, Watson M. Extremity CT and ultrasound in the assessment of ankle injuries: occult fractures and ligament injuries. *Br J Radiol*. 2020;93(1105):20180989. doi: 10.1259/bjr.20180989.
26. Sofka CM. Technical Considerations: Best Practices for MR Imaging of the Foot and Ankle. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(1):1–10. doi: 10.1016/j.mric.2016.08.001.
27. Polzer H, Kanz KG, Prall WC, Haasters F, Ockert B, Mutschler W, Grote S. Diagnosis and treatment of acute ankle injuries: development of an evidence-based algorithm. *Orthop Rev (Pavia)*. 2012;4(1):e5. doi: 10.4081/or.2012.e5.
28. Wilson MP, Nobbee D, Murad MH, Dhillon S, McInnes MDF, Katlariwala P, Low G. Diagnostic Accuracy of Limited MRI Protocols for Detecting Radiographically Occult Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215(3):559–567. doi: 10.2214/AJR.19.22676.
29. Seok H, Lee SH, Yun SJ. Diagnostic performance of ankle ultrasound for diagnosing anterior talofibular and calcaneofibular ligament injuries: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2020;61(5):651–661. doi: 10.1177/0284185119873119.
30. Lee SH, Yun SJ. Ankle ultrasound for detecting anterior talofibular ligament tear using operative finding as reference standard: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020;46(1):73–81. doi: 10.1007/s00068-019-01169-3.
31. Esmailian M, Ataie M, Ahmadi O, Rastegar S, Adibi A. Sensitivity and specificity of ultrasound in the diagnosis of traumatic ankle injury. *J Res Med Sci*. 2021;26:14. doi: 10.4103/jrms.JRMS_264_20.
32. Verhagen RA, Maas M, Dijkgraaf MG, Tol JL, Krips R, van Dijk CN. Prospective study on diagnostic strategies in osteochondral lesions of the talus. Is MRI superior to helical CT? *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(1):41–46.
33. Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, Steurer J, ter Riet G. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7386):417. doi: 10.1136/bmj.326.7386.417.
34. Weierich K, Minor M, Bui-Mansfield LT. Systematic Approach to the Radiographic Interpretation of the Ankle and Foot Using a Checklist Approach to Avoid Common Diagnostic Errors. *Contemporary Diagnostic Radiology*. 2020;43(19):1–7.
35. Lampridis V, Gougoulis N, Sakellariou A. Stability in ankle fractures: Diagnosis and treatment. *EFORT Open Rev*. 2018;3(5):294–303. doi: 10.1302/2058-5241.3.170057.
36. Pao DG, Keats TE, Dussault RG. Avulsion fracture of the base of the fifth metatarsal not seen on conventional radiography of the foot: the need for an additional projection. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(2):549–552. doi: 10.2214/ajr.175.2.1750549.
37. Schottel PC, Fabricant PD, Berkes MB, Garner MR, Little MT, Hentel KD, Mintz DN, Helfet DL, Lorch DG. Manual Stress Ankle Radiography Has Poor Ability to Predict Deep Deltoid Ligament Integrity in a Supination External Rotation Fracture Cohort. *J Foot Ankle Surg*. 2015;54(4):531–535. doi: 10.1053/j.jfas.2014.07.007.
38. Lau BC, Allahabadi S, Palanca A, Oji DE. Understanding Radiographic Measurements Used in Foot and Ankle Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2022;30(2):e139–e154. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00189.
39. Ng N, Onggo JR, Nambiar M, Maingard JT, Ng D, Gupta G, Nandurkar D, Babazadeh S, Bedi H. Which test is the best? An updated literature review of imaging modalities for acute ankle diastasis injuries. *J Med Radiat Sci*. 2022;69(3):382–393. doi: 10.1002/jmrs.589.
40. Gibson PD, Ippolito JA, Hwang JS, Didesch J, Koury KL, Reilly MC, Adams M, Sirkin M. Physiologic widening of the medial clear space: What's normal? *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(Suppl 1):S62–S64. doi: 10.1016/j.jcot.2019.04.016.
41. van Leeuwen C, Haak T, Kop M, Weil N, Zijta F, Hoogendoorn J. The additional value of gravity stress radiographs in predicting deep deltoid ligament integrity in supination external rotation ankle fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(4):727–735. doi: 10.1007/s00068-018-0923-x.
42. Park SH, Lee HS, Young KW, Seo SG. Treatment of Acute Achilles Tendon Rupture. *Clin Orthop Surg*. 2020;12(1):1–8. doi: 10.4055/cios.2020.12.1.1.
43. Schwartz AM, Runge WO, Hsu AR, Bariteau JT. Fractures of the Talus: Current Concepts. *Foot Ankle Orthop*. 2020;5(1):2473011419900766. doi: 10.1177/2473011419900766.
44. Avci M, Kozaci N, Yuksel S, Etli I, Yilmaz Y. Comparison of radiography and computed tomography in emergency department evaluation of ankle trauma. *Annals of Medical Research*. 2019;26(5):867–872. doi: 10.5455/annalsmedres.2019.01.050.
45. Bouche PA, Gaujac N, Corsia S, Leclerc P, Anract P, Auberger G. Ankle CT scan allows better management of posterior malleolus fractures than X-rays. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2022;32(7):1301–1309. doi: 10.1007/s00590-021-03104-y.
46. Dale JD, Ha AS, Chew FS. Update on talar fracture patterns: a large level I trauma center study. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(5):1087–1092. doi: 10.2214/AJR.12.9918.
47. Krähenbühl N, Weinberg MW, Davidson NP, Mills MK, Hintermann B, Saltzman CL, Barg A. Imaging in syndesmotom injury: a systematic literature review. *Skeletal Radiol*. 2018;47(5):631–648. doi: 10.1007/s00256-017-2823-2.
48. Paredes-Vázquez R, Sesma-Villalpando RA, Herrera-Tenorio G, Romero-Ogawa T. Evaluación por tomografía computarizada de diastasis de la sindesmosis en fracturas de tobillo tipo B y C de AO/OTA [CT scan evaluation of the syndesmotom diastasis in AO/OTA B and C ankle fractures]. *Acta Ortop Mex*. 2011;25(1):32–38. Spanish.
49. Chun DI, Cho JH, Min TH, Park SY, Kim KH, Kim JH, Won SH. Diagnostic Accuracy of Radiologic Methods for Ankle Syndesmosis Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(7):968. doi: 10.3390/jcm8070968.
50. Szymański T, Zdanowicz U. Comparison of routine computed tomography and plain X-ray imaging for malleolar fractures – How much do we miss? *Foot Ankle Surg*. 2022;28(2):263–268. doi: 10.1016/j.fas.2021.03.025.
51. Anazor F, Sibanda V, Abubakar A, Dhinsa BS. Computed Tomography Scan Architectural Measurements in Adult Foot and Ankle Surgery: A Narrative Review for Orthopaedic Trainees. *Cureus*. 2022;14(11):e32039. doi: 10.7759/cureus.32039.
52. Tan DW, Teh DJW, Chee YH. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosing lateral ankle ligament injuries: A comparative study with surgical findings and timings of scans. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*. 2016;7:15–20. doi: 10.1016/j.asmart.2016.09.003.
53. Haubro M, Stougaard C, Torfing T, Overgaard S. Sensitivity and specificity of CT- and MRI-scanning in evaluation of occult fracture of the proximal femur. *Injury*. 2015;46(8):1557–1561. doi: 10.1016/j.injury.2015.05.006.
54. Wright AA, Hegedus EJ, Lenchik L, Kuhn KJ, Santiago L, Smoliga JM. Diagnostic Accuracy of Various Imaging Modalities for Suspected Lower Extremity Stress Fractures: A Systematic Review With Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice. *Am J Sports Med*. 2016;44(1):255–263. doi: 10.1177/0363546515574066.
55. Crim J, Longenecker LG. MRI and surgical findings in deltoid ligament tears. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(1):W63–69. doi: 10.2214/AJR.13.11702.
56. European Society of Skeletal Radiology Sports Sub-committee. Guidelines for MR Imaging of Sports Injuries [Internet]. 2016. Available from: <https://essr.org/content-essr/uploads/2016/10/ESSR-MRI-Protocols-Ankle.pdf>.
57. Jesse MK, Hunt KJ, Strickland C. Postoperative Imaging of the Ankle. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(3):496–505. doi: 10.2214/AJR.18.19600.
58. El-Liethy N, Kamal H. High resolution ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of tendino-ligamentous injuries around ankle joint. *The Egyptian Journal of Radiol-*



- ogy and Nuclear Medicine. 2016;47(2):543–555. doi: 10.1016/j.ejnm.2016.02.009.
59. Delzell PB, Tritle BA, Bullen JA, Chiunda S, Forney MC. Clinical Utility of High-Frequency Musculoskeletal Ultrasonography in Foot and Ankle Pathology: How Ultrasound Imaging Influences Diagnosis and Management. *J Foot Ankle Surg.* 2017;56(4):735–739. doi: 10.1053/j.jfas.2017.01.052.
60. Singh K, Thukral CL, Gupta K, Singh A. Comparison of high resolution ultrasonography with clinical findings in patients with ankle pain. *J Ultrason.* 2018;18(75):316–324. doi: 10.15557/JoU.2018.0046.
61. Ergün T, Peker A, Aybay MN, Turan K, Muratoğlu OG, Çabuk H. Ultrasonography view for acute ankle injury: comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2023;143(3):1531–1536. doi: 10.1007/s00402-022-04553-8.
62. Rosa I, Rodeia J, Fernandes PX, Teixeira R, Saldanha T, Consciência JG. Ultrasonographic Assessment of Deltoid Ligament Integrity in Ankle Fractures. *Foot Ankle Int.* 2020;41(2):147–153. doi: 10.1177/1071100719882679.

Diagnostic algorithms for acute ankle injury imaging

G.E. Trufanov¹ • V.Yu. Aleksandrovich² • I.S. Menkova^{1,3}

Ankle trauma is the most prevalent low extremity injury among urgent referral patients. Up to 85% of acute ankle traumas lead to an isolated ligament injury, with up to 50% of these patients would have chronic pain syndrome in the future, related to inaccurate diagnosis and resulting inappropriate treatment strategy and rehabilitation term.

We analyzed publications on the state-of-the-art aspects of radiation diagnostics of acute ankle injury available from PubMed/MEDLINE databases and in the Russian Index of Scientific Citation (Elibrary.ru) for the last ten years; some earlier essential publications on certain aspects were also considered.

Up to now, there have been no unified guidelines on the radiation diagnosis of ankle injury depending on the trauma type, mechanism, and severity. The Ottawa ankle rules (1994) are the basic guidelines for selection of the patients with acute trauma who should be offered X-rays. Primary X-ray would allow for the choice of the treatment strategy or further diagnostic assessment of the patient. Computed tomography is done for multi-fragment intra-articular fractures and for the control after their reposition. Computed tomography is used in patients with severe pain syndrome and other absolute and relative contraindications for

magnetic resonance imaging. The latter allows for the imaging of all injured structures within a single assessment procedure and by such to make the diagnosis of ligament and tendon ruptures, to visualize osteochondral injuries, hidden and stress fractures and many other acute ankle injuries. Ultrasound assessment can considerably add to clinical understanding of the patient during acute trauma, if magnetic resonance imaging is contraindicated.

Based on the analysis performed, we propose the algorithms for diagnostic assessment in various clinical situations.

Key words: ankle, acute injury, fracture, Ottawa ankle rules, sprain, radiography, magnetic resonance imaging, computed tomography

For citation: Trufanov GE, Aleksandrovich VYu, Menkova IS. Diagnostic algorithms for acute ankle injury imaging. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(5):301–313. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-030.

Received 29 May 2023; revised 27 September 2023; accepted 3 October 2023; published online 16 October 2023

Informed consent statement

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

G.E. Trufanov, text editing, approval of the final version of the manuscript; V.Yu. Aleksandrovich, literature search and analysis, data management, text writing; I.S. Menkova, literature search and analysis, text writing, preparation of the figures. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Gennadii E. Trufanov – MD, PhD, Professor. Chief Research Fellow, Department of Diagnostic Radiology, Chair of Diagnostic Radiology and Medical Imaging, Institute of Medical Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1611-5000>. E-mail: trufanovge@mail.ru

Viktoria Yu. Aleksandrovich – Roentgenologist, Department of Magnetic Resonance Imaging²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3806-2456> ✉ Liteynyy prospekt 56, Saint Petersburg, 191014, Russian Federation. E-mail: va96@bk.ru

Irina S. Menkova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Diagnostic Radiology and Medical Imaging, Institute of Medical Education¹; Head of Magnetic Resonance Imaging Unit³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4848-4628>. E-mail: irina.s.menkova@gmail.com

¹ Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

² Mariinsky City Hospital; Liteynyy prospekt 56, Saint Petersburg, 191014, Russian Federation

³ St. Olga's Pediatric City Hospital; ul. Zemledeľcheskaya 2, Saint Petersburg, 194156, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

Возможности для авторов:

- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать этапы рассмотрения статьи в личном кабинете
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них

