

ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова

Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Свиричев Ю. В. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)

Атьков О. Ю. (Москва)

Багров А. Я. (Санкт-Петербург)

Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)

Бассетти К. (Швейцария)

Галявич А. С. (Казань)

Драпкина О. М. (Москва)

Калинина А. М. (Москва)

Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)

Карпов Р. С. (Томск)

Кобалава Ж. Д. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Котовская Ю. В. (Москва)

Либис Р. А. (Оренбург)

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)

Наркевич К. (Польша)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Недогода С. В. (Волгоград)

Орлов С. Н. (Москва)

Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)

Симонова Г. И. (Новосибирск)

Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)

Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)

Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)

Гапон Л. И. (Тюмень)

Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)

Дупляков Д. В. (Самара)

Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)

Лазебник Л. Б. (Москва)

Лакатта Э. (США)

Ланфан К. (США)

Мартинов А. И. (Москва)

Ощепкова Е. В. (Москва)

Панов А. В. (Санкт-Петербург)

Стессен Ж. (Бельгия)

Хамет П. (Канада)

Шальнова С. А. (Москва)

Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,

ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:

подписной индекс 36876 (стр. 84).

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

Yu. V. Sviryaev (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание:

Content:

- 488 Терновых И. К., Алексеева Т. М., Коростовцева Л. С., Свирияев Ю. В., Гаврилов Ю. В. **Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте**
- 488 Ternovykh I. K., Alekseeva T. M., Korostovtseva L. S., Sviryaev Yu. V., Gavrilov Yu. V. **Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke**
- 499 Шляхто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. **Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни**
- 499 Shlyakhto E. V., Tsyrlin V. A., Kuzmenko N. V., Pliss M. G. **Neurophysiological justification of the G. F. Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension**
- 509 Литвиненко И. В., Дынин П. С., Янишевский С. Н., Лобзин В. Ю., Наумов К. М. **Нейрогенные сердечно-сосудистые нарушения при α -синуклеинопатиях: сложные вопросы диагностики и терапии**
- 509 Litvinenko I. V., Dynin P. S., Yanishevsky S. N., Lobzin V. Yu., Naumov K. M. **Neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies: diagnostic and therapy issues**
- 522 Спектор Е. Д., Магомедова К. А., Полуэктов М. Г. **Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения**
- 522 Spektor E. D., Magomedova K. A., Poluektov M. G. **Incidence of ischemic stroke in patients with periodic limb movements in sleep: one-year follow-up**
- 530 Кучмин А. Н., Екимов В. В., Галактионов Д. А., Борисов И. М., Шевелев А. А., Свёклина Т. С. **Суточные профили артериального давления у больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна в различных возрастных группах**
- 530 Kuchmin A. N., Ekimov V. V., Galaktionov D. A., Borisov I. M., Sheveliov A. A., Sveklina T. S. **Blood pressure profiles in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea in different age groups**
- 536 Агарков Н. М., Охотников О. И., Корнеева С. И., Москалева Е. О., Москалев А. А., Коломиец В. И., Маркелова А. М., Маркелова Е. А. **Плейотропное влияние хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме**
- 536 Agarkov N. M., Okhotnikov O. I., Korneeva S. I., Moskaleva E. O., Moskaev A. A., Kolomiets V. I., Markelova A. M., Markelova E. A. **Pleiotropic effect of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on the psychological state in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome**
- 546 Бочкарев М. В., Кулакова М. А., Кемстач В. В., Гордеев А. Д., Заброда Е. Н., Осипенко С. И., Шашкова Т. В., Коростовцева Л. С., Свирияев Ю. В. **Симптоадренальная активность и сон — поиск маркера гиперарousации при инсомнии**
- 546 Bochkarev M. V., Kulakova M. A., Kemstach V. V., Gordeev A. D., Zabroda E. N., Osipenko S. I., Shashkova T. V., Korostovtseva L. S., Sviryaev Yu. V. **Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia**

Содержание:

- 553 Калинин А. Л., Сорокин А. С.
Возрастные и половые различия нарушений сна как факторов риска и маркеров артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела
- 562 Святочевский П. А., Гуляев Д. А., Чистова И. В., Щукина Т. В., Васильев Е. Ю., Александров Н. М., Каурова Т. А. **Хирургия гипертензивных внутримозговых гематом с применением однопортального мини-доступа и видеоэндоскопической ассистенции**
- 572 Кореннова О. Ю., Друк И. В., Старинская С. Н., Терещенко Ю. В., Игнатъев Ю. Т., Делов Р. А. **Миксома левого предсердия и кардиоэмболический инсульт у пациентки молодого возраста: клиническое наблюдение**
- 583 Пахомова Д. В., Агальцов М. В., Андреев Е. Ю., Драпкина О. М. **REM-ассоциированные брадиаритмии на примере клинического случая**
- 591 Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. **Органопротективные свойства комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени**

Content:

- 553 Kalinkin A. L., Sorokin A. S. **Age and sex differences in sleep disorders as risk factors and markers of hypertension in young people with normal body weight**
- 562 Svyatochevsky P. A., Gulyaev D. A., Chistova I. V., Shchukina T. V., Vasiliev E. Yu., Aleksandrov N. V., Kaurova T. A. **Surgery of hypertensive intracranial hematomas using one-portal mini-access and video endoscopic assistance**
- 572 Korennova O. Yu., Druk I. V., Starinskaya S. N., Tereshchenko Yu. V., Ignatiev Yu. T., Delov R. A. **Left atrial myxoma and cardioembolic stroke in a young patient: a case report and literature review**
- 583 Pakhomova D. V., Agaltsov M. V., Andreenko E. Yu., Drapkina O. M. **REM-associated bradyarrhythmia (a clinical case)**
- 591 Statsenko M. E., Streltsova A. M., Turovets M. I. **Organoprotective properties of combination therapy with ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease**



Глубокоуважаемые читатели!

Сон является одной из важнейших витальных функций и играет роль в регуляции жизнедеятельности организма и обеспечении таких системных процессов, как метаболизм, гормональная регуляция, формирование иммунного ответа, функционирование всех органов и систем. Важность коррекции нарушений сна нашла отражение в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2021), в которых оценке сна отведен отдельный раздел.

В представленный вашему вниманию выпуск журнала «Артериальная гипертензия» включена подборка статей, посвященных актуальным вопросам нарушений сна, встречающихся в кардиологической практике. Редакционная статья (И. К. Терновых и соавт.) рассматривает особенности патофизиологии гиперсомнии и избыточной дневной сонливости в остром периоде ишемического инсульта. В проспективном исследовании Е. Д. Спектор и соавторов показана вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от наличия периодических движений нижних конечностей во сне. Интерес представляют результаты исследований по оценке суточного профиля артериального давления при обструктивном апноэ во время сна (А. Н. Кучмин и соавт.), маркеров гиперактивации при инсомнии (М. В. Бочкарев и соавт.), изменений ассоциированных со сном жалоб и их связи с вероятностью выявления артериальной гипертензии в зависимости от пола и возраста (А. Л. Калинин,

А. С. Сорокин), а также клиническое наблюдение выраженных брадиаритмий, связанных с REM-фазой сна (Д. В. Пахомова и соавт.).

В ряде представленных в выпуске статей обсуждается связь неврологической патологии с сердечно-сосудистыми нарушениями. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни (Е. В. Шляхто и соавт.) представляет интерес как с научной, так и с клинической точки зрения. В обзоре И. В. Литвиненко с соавторами рассмотрены основные трудности диагностики и подходы к лечению нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях. В клиническом исследовании П. А. Святочевского и соавт. показаны отдаленные исходы хирургического лечения гипертефнзивных внутрочерепных гематом, а О. Ю. Кореннова с соавторами описали случай кардиоэмболического инсульта, развившегося как дебют миксомы левого предсердия.

Дополняют подборку статьи, посвященные вопросам антигипертензивной терапии, в частности, возможностям хронотерапии (Н. М. Агарков и соавт.) и плейотропным эффектам комбинированного лечения (М. Е. Стаценко и соавт.).

Желаю вам интересного чтения и благополучного завершения года!

С уважением

д. м. н.

Ю. В. Свириев

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.4

Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте

И. К. Терновых¹, Т. М. Алексеева¹, Л. С. Коростовцева¹,
Ю. В. Свиричев¹, Ю. В. Гаврилов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Терновых Иван Константинович,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
01.08.21 и принята к печати 01.11.21.

Резюме

В ряде исследований продемонстрирована высокая частота нарушений сна у пациентов с инсультом. В настоящем обзоре обсуждаются варианты расстройств бодрствования, наблюдаемые при ишемическом инсульте, с учетом актуальной терминологии, а также методы их диагностики. Предметом дискуссий остается происхождение постинсультной гиперсомноленции, отсутствует однозначное мнение о патофизиологии этого синдрома в раннем постинсультном периоде. Несмотря на то, что в качестве звеньев патогенеза гиперсомноленции, вызванной ишемическим инсультом, предлагаются механизмы орексин-лигандной недостаточности, дегенерации орексиновых нейронов, а также нарушения связей гистаминергической и орексинергической систем, конкретных и четких представлений о ее генезе до сих пор не сформировано. В статье рассмотрены вопросы патофизиологии гиперсомнии и избыточной дневной сонливости у пациентов с ишемическим инсультом, продемонстрированы различные точки зрения о взаимосвязи этих патологических феноменов с инсультом. На основании данных литературы рассмотрена гипотеза о компенсаторном характере гиперсомнии и избыточной дневной сонливости при остром ишемическом инсульте и их возможном нейропротективном воздействии на головной мозг у пациентов с инсультом.

Ключевые слова: инсульт, гиперсомноленция, избыточная потребность во сне, гиперсомния, избыточная дневная сонливость, орексин

Для цитирования: Терновых И. К., Алексеева Т. М., Коростовцева Л. С., Свиричев Ю. В., Гаврилов Ю. В. Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):488–498. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-488-498

Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke

I. K. Ternovykh¹, T. M. Alekseeva¹, L. S. Korostovtseva¹,
Yu. V. Sviryaev¹, Yu. V. Gavrilov²

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine,
St. Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ivan K. Ternovykh,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: ternovykh_ik@almazovcentre.ru

Received 1 August 2021;
accepted 1 November 2021.

Abstract

A number of studies have demonstrated a high incidence of sleep disturbances in patients with stroke. The paper reviews the variants of wakefulness disorders observed in ischemic stroke, taking into account the current terminology, as well as methods for their diagnosis. Currently, the origin of post-stroke hypersomnolence and its pathophysiology remain debatable. Various mechanisms including orexin ligand deficiency, degeneration of orexin neurons, as well as disruption of the links between the histaminergic and orexinergic systems are considered as links in the pathogenesis of hypersomnolence caused by ischemic stroke. The paper discusses the pathophysiology of hypersomnia and excessive daytime sleepiness in patients with ischemic stroke, demonstrates various points of view on the relationship of these pathological phenomena with ischemic stroke. A hypothesis on the compensatory nature of hypersomnia and excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke and their possible neuroprotective effect on the brain in patients with stroke is presented.

Key words: stroke, hypersomnia, excessive need for sleep, hypersomnia, excessive daytime sleepiness, orexin

For citation: Ternovykh IK, Alekseeva TM, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV, Gavrilov YuV. Hypersomnia and excessive daytime sleepiness in ischemic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2021;27(5):488–498. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-488-498

Введение

Сон — основа эмоционального и физическо-го здоровья человека, а его нарушения, согласно данным R. V. Krishnamurthi с соавторами (2013), являются известными факторами риска развития ишемического инсульта, который, в свою очередь, ассоциирован с высоким уровнем смертности, инвалидизации и длительной утратой трудоспособности вследствие неврологического дефицита, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств [1]. В последнее время возрос интерес к проблеме взаимосвязи нарушений сна и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) как с точки зрения риска развития инсульта, так и с точки зрения прогноза и эффективности реабилитационных мероприятий после инсульта. Очевидно, что расстройства сна могут быть не только следствием, но

и фактором риска развития ишемического инсульта (ИИ). Так, в обзоре Q. Ding с соавторами (2016) было показано, что дневная сонливость с длительными периодами сна может быть независимым фактором риска развития инсульта [2].

X. Chen с соавторами (2015), I. L. Katzan с соавторами (2020) продемонстрировали относительно высокую частоту нарушений сна у пациентов в остром периоде ИИ — до 28% [3–4], а Z. Pasic с соавторами (2011) в исследовании с выборкой из 200 человек выявили нарушения сна у 78% пациентов [5]. В работах A. Leppavuori с соавторами (2002) и A. Ferre с соавторами (2013) продемонстрировано, что распространенность гиперсомнических расстройств среди пациентов с инсультом достигает 27% [6–7]. При этом P. Л. Гасанов (2000) показал, что при отсутствии восстановления основных характеристик

сна в течение первой недели после инсульта увеличивается вероятность неблагоприятного прогноза [8].

В этой связи важным представляется описание современной терминологии расстройств гиперсомнического спектра, методов их диагностики, а также взаимосвязи ИИ с различными вариантами гиперсомнических расстройств, имеющих вторичный генез.

Варианты расстройств бодрствования при ишемическом инсульте, терминология

Несмотря на то, что ряд исследований подтвердили связь между расстройствами гиперсомнического спектра и инсультом, долгое время отсутствовала постулирующая дефиниция этих расстройств и не было четкого консенсуса по методам их критериальной диагностики [9]. Многие термины, такие как «сонливость», «сонность», «гиперсомния», «избыточная дневная сонливость» и даже «усталость», в отдельных источниках используются как синонимичные и взаимозаменяемые понятия для определения увеличенной продолжительности сна, в том числе в дневное время (или «накопленный долг сна», который возникает в результате лишения или ограничения ночного сна) [10–13].

В марте 2020 года появилась обзорная работа Европейского совета экспертов-сомнологов, в которой были представлены четкие определения и критерии диагностики гиперсомнических расстройств [14]. В частности, было решено использовать обобщающий термин гиперсомноленция (англ. Hypersomnolence) для двух клинических форм — избыточной дневной сонливости (ИДС) (англ. Excessive daytime sleepiness, EDS) и избыточной потребности во сне (ИПС) (англ. Excessive need for sleep, ENS). Таким образом, гиперсомноленция — это наличие жалоб, характеризующих ИДС и/или ИПС. ИДС была описана как «жалоба на неспособность бодрствовать в течение обычного периода дневного бодрствования»; а ИПС — как «жалоба на потребность в чрезмерном количестве сна (минимум 10 часов) в течение суток, с ночной составляющей не менее 9 часов; жалоба должна быть связана с нарушением, обуславливающим ухудшение качества дневного бодрствования, которое не может быть устранено увеличением количества сна». При объективном подтверждении ИПС, по предложению экспертов, выставляется диагноз гиперсомния [14].

В Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) существует рубрика «гиперсомния, ассоциированная с соматическим заболеванием» (англ. Hypersomnia due to a medical disorder) [15]. В контексте данного обзора отметим, что это состояние диагностируется в том случае,

когда ишемическое повреждение головного мозга (ГМ) вызывает изменения, приводящие к сонливости [15]. В англоязычной литературе акцент сделан на терминологических отличиях сонливости и сонности. Сонливость (англ. Sleepiness), по определению авторов, рассматривается как физиологическое, так и патологическое состояние, для реализации которого необходимы субъективное желание спать и способность к засыпанию. Сонность (англ. Drowsiness) является переходной стадией между бодрствованием и сном и, хотя часто выступает синонимом сонливости, представляет собой сугубо физиологическое состояние [16].

Таким образом, на сегодняшний день существуют конкретные термины, описывающие расстройства гиперсомнического спектра. Но, несмотря на появление таких четких рекомендаций, потребуется некоторое время для того, чтобы указанные определения стали общеиспользуемыми и окончательно перестали трактоваться как синонимы. В данной статье мы будем придерживаться определений, приведенных в этом разделе, а также обсуждать варианты гиперсомноленции, которые могут возникать у пациентов в остром периоде ИИ.

Особенности применения методов диагностики нарушений сна и бодрствования у пациентов с инсультом

Для выявления нарушения сна и бодрствования у пациентов с ОНМК используются рутинные объективные и субъективные методы диагностики, применяемые в сомнологии: клиничко-неврологический (сбор анамнеза, выявление катаплексии и/или позитивных двигательных феноменов — фасцикуляций, сопутствующей неврологической патологии, когнитивных нарушений), анкетирование с использованием шкал, ведение дневника сна, актиграфия, полисомнография.

Шкалы для оценки нарушений сна. К наиболее часто используемым шкалам относятся следующие: «Питтсбургский индекс качества сна» (англ. Pittsburg Sleep Quality Index, PSQI), который позволяет проводить количественную оценку качества сна; общая оценка является итогом суммирования баллов семи компонентов теста [17]; «Эпвортская шкала сонливости» (англ. Epworth Sleepiness Scale, ESS), предназначенная для оценки дневной сонливости и считающаяся полезным диагностическим дополнением к множественному тесту латентности сна (шкала переведена на русский язык и валидирована по международным стандартам) [17–18]; «Стэнфордская шкала сонливости» (англ. Stanford Sleepiness Scale) — самоопросник в виде описания семи уровней сонливости [17]. В качестве поло-

жительной стороны всех приведенных опросников можно отметить относительно быстрое получение результата, а также возможность оценить субъективные ощущения пациента. Недостаток данного метода состоит в том, что некоторым пациентам с ОНМК сложно заполнять бланки опросников ввиду изменения общего состояния, психоэмоционального истощения или ограничения двигательной, когнитивной или других функций. Этот метод может иметь низкую информативность у пациентов с сенсорной/тотальной афазией или агнозией без сочетанного использования инструментальных диагностических тестов.

Использование дневника сна. Суть метода состоит в заполнении пациентом дневника сна, в котором он отмечает время работы или учебы, время отхода ко сну, засыпания, ночных и утренних пробуждений, дневного сна, а также приема стимуляторов и снотворных препаратов (если таковые назначались). Плюсом метода является возможность оценить гигиену сна пациента в динамике. Использование полученных субъективных данных не обязательно подразумевает высокую точность, однако отчасти позволяет решить разногласия между результатами других методик [19]. Недостатками данного метода могут являться недостаточно высокая комплаентность пациентов в остром периоде инсульта, а также невозможность заполнения дневника пациентом с выраженным двигательным дефицитом.

Актиграфия используется для объективизации данных о сне в амбулаторных условиях ввиду трудностей его оценки пациентом. Она является эффективным методом для диагностики некоторых нарушений сна, таких как бессонница, циркадианные нарушения сна и бодрствования и повышенная сонливость (гиперсомния) [20]. Актиграфы, имеющие вид часов или браслета, оценивают двигательную активность и используют различные алгоритмы обработки полученных данных, валидированных для применения прибора на запястье [21]. Плюсы метода: компактность прибора, эффективность диагностики ряда нарушений сна, возможность применения у пациентов, получение достоверной информации от которых во время опроса затруднительно (пациенты с деменцией, афазией, психическими расстройствами), и при невозможности проведения полисомнографии. Минусы метода: ограниченный объем получаемой информации в сравнении с полисомнографией; ограниченное применение метода в России в связи с отсутствием указаний на возможность и область использования этой методики в официальных документах и приказах, а также ограниченной доступностью сертифицированного оборудования; отсутствие практических рекоменда-

ций по обработке результатов исследований; низкая информативность у пациентов с выраженным двигательным дефицитом, высокая цена оригинального прибора, невозможность использования в исследованиях схожих с актиграфом фитнес-трекеров и браслетов, поскольку большинство исследований по их валидации было выполнено на здоровых субъектах без нарушений сна [22].

Полисомнография (ПСГ). Этот метод является «золотым» стандартом оценки количества и структуры сна и фундаментальным лабораторным инструментом врачей-сомнологов. Полисомнографическое исследование включает в себя одномоментную запись различных физиологических параметров: электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), подбородочной миограммы, а также дополнительных параметров — кожно-гальванической реакции, ЭКГ, пульсоксиметрии, воздушного потока, дыхательных усилий; одновременная запись аудио- и видеосигналов дает представление обо всех изменениях в поведении, которые могут происходить из-за нарушений сна, воздействия на сон терапии и других психологических или окружающих факторов. Однако, несмотря на точность и большую практическую значимость, в некоторых случаях необходимо сочетать ПСГ с другими диагностическими тестами, например, при диагностике избыточной дневной сонливости или подозрении на идиопатическую гиперсомнию требуется проведение *множественного теста латентности сна*. При этом при всех очевидных преимуществах этого метода перед другими существуют и минусы: громоздкость необходимой аппаратуры; трудоемкость исследования; дискомфорт пациента, необходимость в отдельных случаях повторного проведения исследования, чтобы пациент мог комфортно заснуть в незнакомой обстановке и спать в условиях, наиболее приближенных к физиологическим (эффект влияния окружающей обстановки максимально выражен в первую ночь в лаборатории сна) [23]; трудности организации сомнологического кабинета в государственном учреждении.

Множественный тест латентности сна (МТЛС) (англ. Multiple sleep latency test, MSLT), *тест поддержания бодрствования (ТПБ)* (англ. Maintenance of wakefulness test, MWT). В дополнение к ПСГ большинство сомнологических лабораторий проводят дневные исследования сна для оценки выраженности дневной сонливости. Цель МТЛС — определение латентности ко сну, а также выявление наличия или отсутствия фазы быстрых движений глаз во время кратковременного дневного сна. Тест проводится в дневное время после ночной ПСГ. Во время проведения исследования пациент

находится в хорошо изолированном затемненном помещении, где созданы комфортные условия для сна. Пациенту предоставляется возможность заснуть 4–5 раз по 20 минут с двухчасовыми интервалами [24]. Метод ТПБ используется для объективной оценки уровня дневной сонливости. Больному, сидящему в удобном кресле в затемненной комнате, дается указание не засыпать как можно дольше, при этом запрещается заниматься деятельностью, требующей внимания, и физическими упражнениями [24–25]. Неоспоримый плюс обоих методов — в возможности получения объективного подтверждения расстройства гиперсомнического спектра. К минусам нужно отнести необходимость соблюдения достаточно жестких требований к условиям проведения исследования, нахождения пациента весь день в лаборатории без физической активности; необходимость в отдельных случаях гибкого изменения получаемой пациентом терапии (прекращение приема препаратов с длительным периодом полураспада), а также невозможность проведения этих исследований пациентам с выраженной степенью неврологического дефицита в остром периоде ОНМК.

Гиперсомния при ишемическом инсульте

В ряде работ исследователями был показан довольно широкий диапазон показателей встречаемости гиперсомнии среди пациентов с инсультом — от 1,1 до 27% [6–7], что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований для уточнения эпидемиологических данных.

Начало изучения постинсультной гиперсомнии (ПГ) было связано с поиском корреляций между этой формой расстройств бодрствования и анатомическим субстратом повреждения при ИИ. Так, любопытные данные приводят А. Ferge с коллегами (2013), обнаружившие в исследовании М. Arzt с соавторами (2010), что поражение полушарий головного мозга вызывает гиперсомнию только в случае значительного объема очага повреждения, при этом гиперсомния чаще развивается при вовлечении в патологический процесс левого полушария, а не правого (исследование проводилось с использованием Эпвортской шкалы сонливости и ПСГ) [7]. Также, по мнению А. Ferge с коллегами (2013), использовавших в своей работе ПСГ, большинство форм центральной гиперсомнии, вторичной к ИИ, вызваны очагами инфаркта, захватывающими структуры восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС) [7]. Эта же концепция развития ПГ была подтверждена в 2016 году коллегами из Китая, опубликовавшими клинический случай пациента с тяжелой ПГ на фоне поражения области покрышки [29]. В ходе ряда исследований, проведенных А. Ferge с коллегами (2013), взявшими

за основу работу Р. Passouant (1967), было показано, что к выраженной гиперсомнии могут приводить двусторонние поражения таламуса, среднего мозга, верхних отделов моста и медиальной понтомедулярной области, где нейроны и волокна ВРАС расположены наиболее компактно, и даже небольшие очаги ишемии в этих участках головного мозга могут вызывать тяжелую гиперсомнию [7]. С другой стороны, очаги ИИ, затрагивающие хвостатые ядра, нижние отделы моста, продолговатый мозг и полушария, в гораздо меньшей степени вызывают ПГ [7]. Данные, полученные при клинко-неврологическом и нейровизуализационном исследованиях, подтвердились с помощью суточного полисомнографического мониторинга — J. Arpa (1995) и D. M. Hermann (2008) показали в своих работах формирование ПГ у пациентов с инфарктами таламуса и гипоталамуса; при этом в работе D. M. Hermann (2008) были описаны изменения структуры сна в виде пролонгирования 1-й и сокращения 2-й стадии NREM-сна [27–28]. В противоположность вышеописанным данным о развитии ПГ при поражении ВРАС, результаты исследований E. Façon, M. Steriade (1958) продемонстрировали развитие не только ПГ, но и инсомнии: у 78-летнего пациента с инфарктом в области покрышки среднего мозга персистирующая гиперсомния сопровождалась инверсией цикла «сон-бодрствование» и чередовалась с ночным возбуждением, однако данные по изменению ЭЭГ-картины представлены не были [29].

Интересным и сложным остается вопрос дифференциальной диагностики ПГ с первичными гиперсомниями — нарколепсией и синдромом Кляйне–Левина. Так, в одном исследовании авторы описали нарколепсию при поражениях, вызванных гипоксией ГМ с локализацией очага в вентральных отделах моста; а в другом — при двусторонних дизэнцефальных инфарктах [12, 30], а M. Drake (1987) в своей работе продемонстрировал синдром Кляйне–Левина (гиперсомния с гиперфагией) у пациентов с множественными инфарктами головного мозга [31].

На сегодняшний день окончательно не выяснены механизмы патогенеза ПГ и нет единого мнения относительно патофизиологии этого феномена. Известно, что состояние сна и бодрствования контролируется нейрональными системами, расположенными в различных отделах ГМ. P. C. Vollu с соавторами (2018) пишут, что подавление активирующих систем мозга (ВРАС, нейроны покрышки моста, дорзальных ядер шва, СХЯ) способствует включению систем-антагонистов, срабатывающих по «механизму обратной связи». Тормозные нейроны вентролатеральной и срединной части преоптической области переднего гипоталамуса, базальных ядер переднего

мозга запускают механизмы засыпания, в то время как повышение активности активирующих систем ведет к функциональной дезактивации механизмов засыпания [32]. При этом общий контроль над регулирующей цикла «сон–бодрствование» обеспечивается циркадным и гомеостатическим процессами [32]. В этих регуляторных процессах участвуют различные нейромедиаторы. В патогенезе гиперсомнии наиболее активными участниками являются гипокретины (орексины) и простагландин D₂. В ряде исследований показана роль простагландина D₂ в качестве эндогенного сомногена [32]. Так, в головном мозге пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающимися сонливостью, был выявлен рост скорости синтеза простагландинсинтазы, что позволило связать развитие гиперсомнии с простагландином D₂ [32].

В настоящее время существует несколько теорий формирования гиперсомнии: гиперсомния, ассоциированная с поражением ствола мозга [33], гиперсомния вследствие орексиновой недостаточности (ОН) [34–35], гиперсомния вследствие подавления функционирования гистаминергических нейронов туберомамиллярного ядра [36–37]. Подробное описание этих теорий не входит в задачи настоящего обзора. В то же время нами не было найдено ни одной работы, описывающей конкретные патофизиологические механизмы ПГ.

ИДС при ишемическом инсульте

Как показали работы Q. Ding с соавторами (2016) и D. L. Bliwise с соавторами (2002), пациенты, выжившие после инсульта, часто испытывают симптом ИДС в остром и раннем восстановительном периодах [2, 38]. Наличие ИДС в их исследованиях было установлено с использованием Эпвортской шкалы сонливости, ПСГ и МТЛС. В работах ряда исследователей — С. L. Bassetti (2005), А. Sterg с соавторами (2008) — предполагаемая встречаемость ИДС у пациентов после инсульта колеблется от 18% до 72% в зависимости от метода выявления ИДС и подтипа инсульта [39–40]. При анализе методов, использовавшихся в данных работах, нами было обнаружено, что меньший процент был получен при использовании в диагностике ИДС только Эпвортской шкалы и Питтсбургского индекса [40], а больший процент — при проведении ПСГ и МТЛС [39]. Несмотря на столь широкий диапазон, существует мнение о том, что ИДС после инсульта может преобразовываться в хроническое расстройство у 34% пациентов, которое продолжается не менее 6 месяцев после ИИ [41–42]. В 2008 году D. M. Hermann и А. Sterg одновременно отметили, что ИДС уменьшает дневную функциональную активность паци-

ентов, ухудшает общее самочувствие и негативно влияет на когнитивные функции, таким образом снижая функциональные резервы для восстановления после инсульта и увеличивая его сроки [28, 40]. Обратная зависимость также была обозначена в исследовании S. Narpe с соавторами (2003): ИДС может приводить к неврологическим (в том числе ОНМК) и психическим расстройствам [43].

S. Nishino и S. Taheri (2004) отмечают, что возможная основная причина ИДС — нарушение регуляции быстрого сна [44], указывая на схожесть нейрофизиологических механизмов ИДС и нарколепсии и ссылаясь на более раннюю работу S. Nishino (1997) [45], в которой продемонстрированы симптомы, связанные с расстройством регуляции REM-сна, у пациентов с нарколепсией.

Этими же авторами было высказано предположение о роли в развитии ИДС снижения контроля мышечного тонуса; это утверждение было позднее подтверждено С. В. Saper с соавторами (2005) [46]. В норме система «сон–бодрствование» существует в стабильном равновесии, но при ИДС баланс нарушается. Снижение мышечного тонуса, как одно из физиологических проявлений засыпания, происходит вследствие активации глицинергических нейронов каудальных отделов ствола головного мозга, гамкергических нейронов преоптической области переднего гипоталамуса и торможения норадренергических нейронов области «голубого пятна» [47]; при ИДС же эти механизмы работают гораздо активнее, но причины этого окончательно не выяснены.

В 1998 году в работах Т. Sakurai с соавторами, L. De Lecea с соавторами была впервые описана система орексинов и их рецепторов [48–49]. Орексинергические нейроны, равно как и аминергические, немногочисленны, но они взаимодействуют с нейронами различных отделов мозга, выделяющих основные медиаторы: ацетилхолин, глутамат, амины [50]. При этом, как показали А. Autret с соавторами (1988), у орексиновых нейронов нет реципрокных связей с гамкергическими нейронами преоптической области переднего гипоталамуса, и они являются внешними регуляторами цикла «сон–бодрствование» [51]. Одно из свойств орексиновой системы ГМ состоит в дополнительной активации пробуждающих норадренергических систем головного мозга. С орексиновыми нейронами тесно взаимодействуют нейроны, выделяющие пептид, называемый мелатонин-концентрирующим гормоном, которые находятся в латеральном гипоталамусе и неопределенной зоне (*zona incerta*) субталамической области, а также в ретикулярной формации. К предполагаемым патофизиологическим механизмам развития ИДС относятся орексин-лигандная недостаточность

и дегенерация орексиновых нейронов [51–52]. Одна из важнейших функций орексиnergической системы — активация гистаминергических нейронов. В 2009 году в работах S. Nishino и T. Kanbayashi было продемонстрировано, что нарушение в связях гистаминергической и орексиnergической систем может приводить к формированию ИДС [53–54].

Дифференциальная диагностика гиперсомноленции, сонливости и усталости

Наряду с очаговыми нарушениями и расстройствами сна, у пациентов с ИИ нередко возникают эмоционально-аффективные расстройства, такие как постинсультная депрессия, тревога, астения, эмоциональная лабильность. Они значительно ухудшают качество жизни пациента и затрудняют проведение реабилитационных мероприятий. Симптомы тревоги и депрессии отмечаются приблизительно у трети пациентов, перенесших инсульт. По данным метаанализа L. Auferbe и соавторов (2013), тревожно-депрессивные нарушения в раннем и позднем постинсультном периоде развились у 29% больных [55]. В метаанализе M. L. Hackett и K. Pickles (2014) приводятся схожие данные — частота возникновения постинсультной депрессии составила 31% в первые пять лет после инсульта [56]. Еще один метаанализ, выполненный A. J. Mitchell и соавторами (2017), демонстрирует наличие у 9,8% пациентов, переживших ИИ, расстройства тревожного спектра [57]. Известно, что депрессивные расстройства в той или иной мере могут проявляться избыточной сонливостью. Поэтому умение дифференцировать гиперсомнию и ИДС как следствие поражения головного мозга или как проявления тревожно-депрессивного расстройства в постинсультном периоде представляет практический интерес.

Важной также представляется дифференциальная диагностика гиперсомнии, обусловленной инсультом, сонливости вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии и усталости (физического ощущения утомленности, нехватки энергии и сонности). Это обусловлено тем, что выраженность гиперсомнии может сохраняться и в раннем восстановительном периоде инсульта, а C. Winward и соавторы (2009) утверждают, что усталость диагностируется до конца позднего восстановительного периода ИИ [58], то есть симптомы ПГ и усталости некоторое время сосуществуют, накладываясь друг на друга. При этом сложность представляет тот факт, что проявления усталости могут также совпадать с симптомами постинсультных расстройств настроения и нейропсихологических последствий.

С учетом вышесказанного, мы можем отметить, что на этапах острого и раннего восстановительно-

го периодов ИИ дифференциальная диагностика перечисленных симптомокомплексов по этиологии остается затруднительной для клиницистов. Диалектически оценивая перспективы решения этой задачи, следует, вероятно, рассмотреть два возможных сценария. Либо возникнет новый технологический (или клинический) подход, который обеспечит очередной революционный шаг в диагностике расстройств сна, либо надо ждать, пока количество накопленной фактологии и наших представлений о механизмах гиперсомноленции при ИИ, усталости и сонливости переведет дифференциальную диагностику в новое качество.

Гиперсомнические расстройства как компенсаторный механизм?

На сегодняшний день существует много гипотез о функциональном назначении сна. Теории, обозначаемые как «энергетические», определяют главной функцией сна восстановительную, в рамках которой происходит компенсация энергетических затрат после предшествующего периода бодрствования. А так называемые «информационные» теории постулируют сон как период, во время которого происходят процессы усвоения и переработки информации, поступившей в период бодрствования [59].

По мнению отечественных авторов, основная функция фазы медленного сна (ФМС) — восстановительная: во время дельта-сна отмечается максимальная секреция соматотропного гормона, пополняется содержание клеточных белков и рибонуклеиновых кислот [60]. Также в ФМС происходит восстановление общего и электролитного гомеостаза мозговой ткани. Функции фазы быстрого сна (ФБС) рассматриваются как переработка полученной информации и создание программы поведения на будущее [60]. В пользу этой теории могут говорить и так называемые «вещие сны», которые, скорее всего, представляют собой подсознательный анализ происходящих с человеком событий, и подсчет имеющихся у организма ресурсов с синтезом возможных программ поведения и демонстрацией итогов этих моделей поведения.

На сегодняшний день достаточно широко освещена в экспериментальных и клинических работах роль сна в функционировании механизмов нейропластичности после перенесенного ИИ. A. Mensen и соавторы (2019) выдвигают 3 гипотезы: а) очаг инфаркта ГМ приводит к локальным изменениям архитектуры сна; б) медленноволновая активность во время сна может быть представлена двумя вариантами: «хорошие волны», способствующие восстановлению нарушенных функций, и «плохие волны», способные тормозить процессы нейропластичности;

в) функциональное восстановление после инсульта возможно контролировать и оценивать, отслеживая указанные изменения архитектуры сна [61]. В экспериментальном исследовании L. Facchin и соавторы (2020) смоделировали ишемический инсульт у мышей и показали, что оптогенетически вызванный медленноволновой сон в зоне инфаркта мозга способствовал скорейшему улучшению мелкой моторики конечности, контралатеральной по отношению к очагу, по сравнению с группой контроля [62]. Эти результаты дают основания подтвердить роль медленноволнового сна в реализации механизмов нейропластичности и восстановления после инсульта и обеспечивают основу для развития стратегий реабилитации с использованием нейромодуляции во сне.

Восстановительная функция сна также тесно связана с работой лимфатической системы (ГС) головного мозга. Концепция этой системы была впервые сформулирована группой исследователей под руководством M. Nedergaard в начале XXI века [63]. Компонентами этой системы являются пространства Вирхова–Робена, периваскулярные пространства, система аквапориновых рецепторов астроцитов, интерстициальное пространство и пространства ликворциркуляции со структурами ликворпродукции [63–64]. Одной из главных функций ГС, помимо распределения глюкозы, липидов, аминокислот, факторов роста и нейромедиаторов, является «очистительная», то есть выведение продуктов метаболизма и токсических веществ из ЦНС [63]. L. Хие и соавторы (2013) представили данные о том, что изменения в эффективности обмена между ликвором и интерстициальной жидкостью между бодрствованием и сном вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, увеличивающегося во время сна примерно на 60%. Был сделан вывод, что восстановительные свойства сна связаны с повышением лимфатического клиренса продуктов метаболизма, образующихся в активном мозге в результате бодрствования [65]. Также было показано, что усиление лимфатического клиренса приводит к снижению уровня лактата в мозге, что происходит при переходе от бодрствования ко сну [63].

Таким образом, вполне возможно, что, если во время сна лимфатическая система активно выполняет очистительную функцию в здоровом мозге, то на фоне патологического процесса (например, при инсульте) эта функция будет в той же мере выполняться, очищая паренхиму и интерстиций от патологических продуктов распада и нейротоксинов, образовавшихся в очаге инфаркта. Исходя из этих фактов, возможно, что гиперсомноленция при инсульте носит в большей степени компенсаторный,

нежели патологический характер, и направлена она на ликвидацию последствий инфаркта головного мозга. В то же время, при чрезмерном сне, негативно влияющем на состояние бодрствования, вероятно, может ухудшаться восстановление функции ГМ. В таком случае встает вопрос: есть ли необходимость в лечении гиперсомнических расстройств у пациентов с инсультом? Изучение гиперсомноленции при патологических процессах в головном мозге (ОНМК, травма и другие), вызывающих системные биохимические изменения в мозговой ткани, поможет понять, в каких случаях необходимо ограничивать, а в каких не препятствовать сну или бодрствованию. Так или иначе, но все эти гипотезы нуждаются в оценке и проверке, построении патофизиологических моделей и проведении экспериментальных исследований на животных.

Заключение

Несмотря на большое количество проведенных исследований и демонстрацию связи между ИИ и спектром гиперсомнических расстройств, многие вопросы требуют уточнения и дальнейших исследований. Хотя на сегодняшний день уже существует четкое определение и критерии диагностики гиперсомноленции и ее форм, дальнейшее изучение этого патологического феномена актуально и перспективно. Несмотря на имеющиеся данные по отдельным вариантам нарушения сна и бодрствования при инсульте, отсутствует их четкая классификация именно при этой патологии и остается не до конца понятной связь гиперсомнических расстройств с различными этиологическими подтипами инсульта и локализацией очагов ишемии в отдельных сосудистых бассейнах. Кроме того, становится очевидно, что ИИ может сопровождаться большим спектром расстройств сна и бодрствования и смежных состояний (ИДС, ИПС, нарколепсия, катаплексия, инсомния, синдром обструктивного апноэ во время сна, храп, расстройства циркадианного ритма, тревожно-депрессивные расстройства, усталость), что делает диагностику, дифференциальную диагностику и понимание этиопатогенеза расстройств сна затруднительными. Определенные препятствия в диагностике обусловлены также и клинической формой основного заболевания — острый период ИИ с присущим ему неврологическим дефицитом не всегда позволяет провести необходимые исследования (опросники, ПСГ, МТЛС).

Хронобиологические характеристики инсульта и влияние постинсультной гиперсомноленции на течение заболевания также практически не изучены. Кроме клинических исследований, возникает необходимость в экспериментальных работах,

способных дать ответ на вопрос, являются ли ИДС и ИПС физиологическими или патологическими симптомокомплексами у пациентов с острым ИИ. Актуальность решения этих вопросов крайне важна для улучшения понимания механизмов такой сложной и многогранной патологии, как инсульт, а также выбора адекватной медикаментозной терапии.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 21–75–10173. / The work is supported by the grant of the Russian Science Foundation № 21–75–10173.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):259–81. doi:10.1016/S2214-109X(13)70089-5
- Ding Q, Whitemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review. *Biol Res Nurs*. 2016;18(4):420–431. doi:10.1177/1099800415625285
- Chen X, Bi H, Zhang M, Liu H, Wang X, Zu R. Research of sleep disorders in patients with acute cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2508–13. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.033
- Katzan IL, Thompson NR, Walia HK, Moul DE, Foldvary-Schaefer N. Sleep-related symptoms in patients with mild stroke. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(1):55–64. doi:10.5664/jcsm.8122
- Pasic Z, Smajlovic D, Dostovic Z, Kojic B, Selmanovic S. Incidence and types of sleep disorders in patients with stroke. *Med Arh*. 2011;65(4):225–7. doi:10.5455/medarh.2011.65.225–227
- Leppävuori A, Pohjasvaara T, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Insomnia in ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2002;14(2):90–7. doi:10.1159/000064737
- Ferre A, Ribó M, Rodríguez-Luna D, Romero O, Sampol G, Molina CA, et al. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders. *Neurologia*. 2013;28(2):103–18. English, Spanish. doi:10.1016/j.nrl.2010.09.016
- Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование–сон» у больных, перенесших мозговой инсульт: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. [Gasanov RL. Brain functioning in the cycle “wakefulness–sleep” in patients with cerebral stroke: Doctoral Thesis. M., 2000. In Russian].
- Johns MW. A new perspective on sleepiness. *Sleep and biological rhythms*. 2010;8(3):170–179. doi:10.1111/j.1479-8425.2010.00450.x
- Shahid A, Shen J, Shapiro CM. Measurements of sleepiness and fatigue. *J Psychosom Res*. 2010;69(1):81–89. doi:10.1016/j.jpsychores.2010.04.001
- Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013;119:155–90. doi:10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5
- Scammell TE, Nishino S, Mignot E, Saper CB. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke. *Neurology*. 2001;56(12):1751–3. doi:10.1212/wnl.56.12.1751
- Falconer M, Walsh S, Harbison JA. Estimated prevalence of fatigue following stroke and transient ischemic attack is dependent on terminology used and patient gender. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(6):431–4. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.07.017
- Lammers GJ, Bassetti CLA, Dolenc-Groselj L, Jennum PJ, Kallweit U, Khatami R et al. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts. *Sleep Med Rev*. 2020;52:101306. doi:10.1016/j.smr.2020.101306
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии — 3-е изд., перераб. и доп. М.: Практическая медицина, 2018. 696 с. [Belova AN. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery, 3rd ed. M.: Prakticheskaya Meditsina, 2018. 696 p. In Russian].
- Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep questionnaires and diaries. *Sleep Med*. 2018;42:90–96. doi:10.1016/j.sleep.2017.08.026
- Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*. 2012;35(2):287–302. doi:10.5665/sleep.1642
- Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health*. 2020;64(4):350–367. doi:10.1093/annweh/wxaa007
- Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Свиричев Ю.В. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма «сон–бодрствование». *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):95–100. [Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, Sviryaev YuV. Actigraphy for estimation of the characteristics of sleep and sleep-wake rhythm. *Profilakticheskaya medicina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):95–100. In Russian].
- Montgomery-Downs HE, Insana SP, Bond JA. Movement toward a novel activity monitoring device. *Sleep and Breathing*. 2012;16(3):913–917. doi:10.1007/s11325-011-0585-y
- Agnew HW Jr, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263–266. doi:10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x
- Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Диагностика дневной сонливости. Эффективная фармакотерапия. 2016;(19):80–5. [Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. Diagnostic of daytime sleepiness. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2016;(19):80–5. In Russian].
- Sagaspe P, Micoulaud-Franchi JA, Coste O, Léger D, Espié S, Davenne D et al. Maintenance of wakefulness test, real and simulated driving in patients with narcolepsy/hypersomnia. *Sleep Med*. 2019;55:1–5. doi:10.1016/j.sleep.2018.02.009
- Jang SH, Chang CH, Jung YJ, Seo JP. Post-stroke hypersomnia. *Int J Stroke*. 2016;11(1): NP5–6. doi:10.1177/1747493015607502
- Arpa J, Rodríguez-Albariño A, Izal E, Sarriá J, Lara M, Barreiro P. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report. *Neurologia*. 1995;10(3):140–4.
- Hermann DM, Siccoli M, Brugger P, Wachter K, Mathis J, Achermann P et al. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*. 2008;39(1):62–8. doi:10.1161/STROKEAHA.107.494955

29. Façon E, Steriade M, Wertheim N. Hypersomnie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial; le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire [Prolonged hypersomnia caused by bilateral lesions of the medial activator system; thrombotic syndrome of the bifurcation of the basilar trunk]. *Rev Neurol (Paris)*. 1958;98(2):117–33. French.
30. Rivera VM, Meyer JS, Hata T, Ishikawa Y, Imai A. Narcolepsy following cerebral hypoxic ischemia. *Ann Neurol*. 1986; 19(5):505–8. doi:10.1002/ana.410190516
31. Drake ME Jr. Kleine-Levin syndrome after multiple cerebral infarctions. *Psychosomatics*. 1987;28(6):329–30. doi:10.1016/s0033-3182(87)72524-9
32. Bolu PC, Manjmalai S, Thakkar M, Sahota P. Hypersomnia. *Mo Med*. 2018;115(1):85–91.
33. Jones BE. Basic mechanisms of sleep-wake states. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 136–53.
34. Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *J Neurosci*. 2004;24(28):6291–300. doi:10.1523/JNEUROSCI.0586-04.2004
35. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27(3):469–74. doi:10.1016/s0896-6273(00)00058-1
36. Vanni-Mercier G, Sakai K, Lin JS, Jouvet M. Mapping of cholinceptive brainstem structures responsible for the generation of paradoxical sleep in the cat. *Arch Ital Biol*. 1989;127(3):133–64.
37. Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res*. 1999;840(1–2):138–47. doi:10.1016/s0006-8993(99)01648-0
38. Bliwise DL, Rye DB, Dihenia B, Gurecki P. Greater daytime sleepiness in subcortical stroke relative to Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2002;15(2):61–7. doi:10.1177/089198870201500202
39. Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol*. 2005;25(1): 19–32. doi:10.1055/s-2005-867073
40. Sterr A, Herron K, Dijk DJ, Ellis J. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors. *Brain Inj*. 2008;22(7–8):575–9. doi:10.1080/02699050802189727
41. Schuiling WJ, Rinkel GJ, Walchenbach R, de Weerd AW. Disorders of sleep and wake in patients after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(3):578–82. doi:10.1161/01.STR.0000154862.33213.73
42. Herron K, Dijk DJ, Dean P, Seiss E, Sterr A. Quantitative electroencephalography and behavioural correlates of daytime sleepiness in chronic stroke. *Biomed Res Int*. 2014;2014:794086. doi:10.1155/2014/794086
43. Happe S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management. *Drugs*. 2003;63(24):2725–37. doi:10.2165/00003495-200363240-00003
44. Nishino S, Taheri S, Black J, Nofzinger E, Mignot E. The neurobiology of sleep in relation to mental illness. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. *Neurobiology of mental illness*. New York: Oxford University Press; 2004. p. 1160–79.
45. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog Neurobiol*. 1997;52(1):27–78. doi:10.1016/s0301-0082(96)00070-6
46. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257–63. doi:10.1038/nature04284
47. John J, Wu MF, Boehmer LN, Siegel JM. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior. *Neuron*. 2004;42(4):619–34. doi:10.1016/s0896-6273(04)00247-8
48. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(4):573–85. doi:10.1016/s0092-8674(00)80949-6
49. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(1):322–7. doi:10.1073/pnas.95.1.322
50. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol*. 2004;55:125–48. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141545
51. Autret A, Laffont F, de Toffol B, Cathala HP. A syndrome of REM and non-REM sleep reduction and lateral gaze paresis after medial tegmental pontine stroke. Computed tomographic scans and anatomical correlations in four patients. *Arch Neurol*. 1988;45(11):1236–42. doi:10.1001/archneur.1988.00520350074019
52. Ковальзон В. М. Система орексина/МКГ и нарколепсия. В кн.: Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон». М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2011. С. 44–68. [Kovalzon VM. Orexin/MCH system and narcolepsy. In: VM Kovalzon. The basics of somnology: physiology and neurochemistry of cycle “wakefulness–sleep”. М.: BINOM; Laboratoriya znanii, 2011. P. 44–68. In Russian].
53. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep*. 2009;32(2):175–80. doi:10.1093/sleep/32.2.175
54. Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009;32(2):181–7. doi:10.1093/sleep/32.2.181
55. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):14–21. doi:10.1192/bjp.bp.111.107664
56. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1017–25. doi:10.1111/ij.s.12357
57. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;47:48–60. doi:10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001
58. Winward C, Sackley C, Metha Z, Rothwell PM. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke*. 2009;40(3):757–61. doi:10.1161/STROKEAHA.108.527101
59. Frank MG. The mystery of sleep function: current perspectives and future directions. *Rev Neurosci*. 2006;17(4):375–92. doi:10.1515/revneuro.2006.17.4.375
60. Стрыгин К. Н., Полуэктов М. Г. Современные представления о стрессе и протективной роли сна. Медицинский совет. 2015;5:70–76. [Strygin KN, Poluektov MG. Current views on stress and the protective role of sleep. *Meditinskiy Sovet = Medical Council*. 2015;(5):70–77. In Russian].
61. Mensen A, Pigorini A, Facchin L, Schöne C, D'Ambrosio S, Jendoubi J et al. Sleep as a model to understand neuroplasticity and recovery after stroke: observational, perturbational and interventional approaches. *J Neurosci Methods*. 2019;313:37–43. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.12.011
62. Facchin L, Schöne C, Mensen A, Bandarabadi M, Pilotto F, Saxena S et al. Slow waves promote sleep-dependent plasticity and

functional recovery after stroke. *J Neurosci.* 2020;40(45):8637–8651. doi:10.1523/JNEUROSCI.0373-20.2020

63. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748

64. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J.* 2014;55(4):328–36. doi:10.3325/cmj.2014.55.328

65. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373–7. doi:10.1126/science.1241224

Информация об авторах

Терновых Иван Константинович — аспирант, ассистент кафедры неврологии и психиатрии, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейро-реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0074–4021;

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейро-реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4441–1165;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов, доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7585–601, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Свирыев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Гаврилов Юрий Владимирович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ORCID: 0000–0003–1409–7686.

Author information

Ivan K. Ternovykh, MD, Postgraduate Student, Assistant, Department of Neurology and Psychiatry, Assistant Researcher, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID:0000–0002–0074–4021;

Tat'yana M. Alekseeva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Department of Neurology and Psychiatry, Main Researcher, Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–4441–1165;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Associate Professor, Faculty Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0001–7585–6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Yurii V. Sviryaev, MD, PhD, DSc, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–3170–0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru;

Yuri V. Gavrilov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000–0003–1409–7686.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1-091

Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни

Е. В. Шляхто^{1, 2}, В. А. Цырлин¹,
Н. В. Кузьменко^{1, 2}, М. Г. Плисс^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15,
Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
20.08.21 и принята к печати 09.10.21.

Резюме

Настоящая статья представляет собой анализ современных данных о морфологической, функциональной и нейрохимической организации центральных механизмов регуляции кровообращения, нарушение которых может являться причиной развития гипертонической болезни. Приводятся сведения, указывающие на справедливость гипотезы Г. Ф. Ланга о том, что длительный эмоциональный стресс приводит к нарушению нейрональной активности структур гипоталамуса. В статье описаны морфологические связи гипоталамуса с нейронами вентролатеральной области продолговатого мозга и структурами спинного мозга, обеспечивающие нейрогенный тонус сосудов. Представлены доказательства конвергенции аксонов нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса на преганглионарные нейроны спинного мозга. Рассматриваются нейрохимические процессы в вазомоторном центре продолговатого мозга, указаны морфологические изменения преганглионарных симпатических нейронов при экспериментальной артериальной гипертензии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипоталамус, вазомоторный центр, преганглионарные симпатические нейроны, глутамат

Для цитирования: Шляхто Е. В., Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Нейрофизиологическое обоснование гипотезы Г. Ф. Ланга о возникновении гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508

Neurophysiological justification of the G. F. Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension

E. V. Shlyakhto^{1,2}, V. A. Tsyrlin¹,
N. V. Kuzmenko^{1,2}, M. G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg,
194156 Russia.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 20 August 2021;
accepted 9 October 2021.

Abstract

This article is an analysis of modern data on the morphological, functional and neurochemical organization of the central mechanisms of blood circulation regulation, the violation of which can cause the development of essential hypertension. The data indicating the validity of the hypothesis of G. F. Lang that prolonged emotional stress leads to a violation of the neuronal activity of the hypothalamus structures are presented. The article describes the morphological connections of the hypothalamus with the neurons of the ventrolateral region of the medulla oblongata and the structures of the spinal cord that provide neurogenic vascular tone. The evidence of convergence of axons of neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus on the preganglionic neurons of the spinal cord is presented. Neurochemical processes in the vasomotor center of the medulla oblongata are considered, morphological changes of preganglionic sympathetic neurons in experimental arterial hypertension are indicated.

Key words: essential hypertension, hypothalamus, vasomotor center, preganglionic sympathetic neurons, glutamate

For citation: Shlyakhto EV, Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Neurophysiological justification of the G. F. Lang hypothesis about the occurrence of essential hypertension. Arterial'nyya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):499–508. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-499-508

Введение

В 1922 году Г. Ф. Ланг высказал предположение, что гипертоническая болезнь (ГБ) является самостоятельным заболеванием, не связанным с первичным поражением почек. Причину возникновения заболевания автор ассоциировал с длительным эмоциональным стрессом, нарушением функции высших отделов мозга (в частности, гипоталамуса) и, в конечном счете, активацией симпатической нервной системы [1].

Гипотеза Г. Ф. Ланга была основана на клинических наблюдениях. При этом она вступала в противоречия с существующими представлениями о центральной регуляции кровообращения. Эти пред-

ставления заключались в том, что гипоталамус не является структурой мозга, отвечающей за формирование исходного нейрогенного сосудистого тонуса, так как перерезка мозга дистальнее мамиллярных тел не изменяет исходный уровень артериального давления (АД) [2].

Под стрессорным воздействием понимают любой внешний раздражитель, который вызывает комплекс поведенческих, гемодинамических и нейрогормональных изменений. Применительно к ГБ имеются в виду негативные эмоции. Негативная эмоция приводит к возникновению агрессивно-оборонительной реакции, которая сопровождается выраженным подъемом АД. Интегратором моторных и вегетатив-

ных проявлений эмоциональных реакций является гипоталамус. Электрическое раздражение структур гипоталамуса, вызывающее сдвиги АД, совпадает с интегративными центрами различных поведенческих и эмоционально-выразительных реакций [3].

Если в эксперименте при кратковременной аверсивной нагрузке длительность повышения АД не превышает длительности самого воздействия, то при продолжительном стрессе повышение АД сохраняется и после прекращения эмоциональной нагрузки. В клинических условиях показана связь повышения заболеваемости ГБ в популяциях, подвергающихся стрессорным нагрузкам [2].

Все экспериментальные данные, отрицающие роль гипоталамуса в поддержании исходного нейрогенного тонуса сосудов, были получены в экспериментах на животных с «нормальным» уровнем АД (нормотензивных животных).

За последние годы представления о морфофункциональной организации нервных структур, обеспечивающих центральную регуляцию кровообращения, и, в частности, роли гипоталамуса в этом процессе существенно изменились. Этому способствовали два обстоятельства. Первое связано с усовершенствованием и развитием новых методов, используемых в нейрофизиологических экспериментах. Эти методы включают генетические исследования (анализ распределения протоонкогенного продукта, *c-fos* белка, в мозге экспериментальных животных, применение которых показало, что в состоянии покоя в нервных клетках наблюдается низкая *c-fos* протеинподобная иммунореактивность, которая значительно возрастает при активации нервных клеток), методы изучения внутринейрональных связей (лазер-сканирующая фотостимуляция в парасагитальных и поперечных срезах), методы анализа антероградных и ретроградных проекций нейронов в разных ядрах центральной нервной системы, методы идентификации нейромедиаторов и рецепторных образований. Второе связано с использованием в экспериментальной практике животных (мышей, крыс) с генетической артериальной гипертензией (АГ) [4–6] в разные жизненные периоды (новорожденных, до развития АГ, и взрослых особей с развитием гипертензии), что позволяет определять причинно-следственные связи между изменением функциональной активности нейронов и повышением АД.

Гипоталамический уровень центральной регуляции кровообращения

До недавнего времени считалось, что непосредственных связей нейронов гипоталамической области (пресимпатических нейронов) с преганглионарными симпатическими нейронами (ПСН) спинного

мозга не существует. Однако в 1976 году С. В. Saper и соавторы [7] описали нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которые конвергируют не только на нейроны ядра солитарного тракта, ростральные и каудальные вентролатеральные отделы ствола мозга, но и ПСН.

При исследовании химической организации нейронов, участвующих в организации гипоталамо-спинальных путей, использовались комбинированный ретроградный транспорт флуоресцентных красителей и иммуногистохимия для 15 различных предполагаемых нейромедиаторов или их синтетических ферментов [8]. Эксперименты показывали, что различные группы клеток в гипоталамусе вносят свой вклад в спинномозговую проекцию и что каждая из них имеет свои собственные преобладающие химические типы. В паравентрикулярном ядре значительное количество гипоталамо-спинномозговых нейронов окрашивается антисывороткой против аргинина вазопрессина (25–35%), окситоцина (20–25%) и мет-энкефалина (10%) [9]. В дальнейшем было обнаружено, что паравентрикулярное ядро является одной из 5 областей мозга, которые непосредственно связаны с симпатическими нейронами, причем в структуре этого ядра присутствует регионарное представительство и нейроны, связанные с преганглионарными клетками, иннервирующими почечные сосуды, локализованы отдельно от нейронов, иннервирующих сердце [10]. Ряд нейронов паравентрикулярного ядра различаются по своему нейрохимическому составу: имеются нейроны, содержащие окситоцин, вазопрессин, кортикотропин-выделяющий гормон и другие [11, 12]. В дальнейшем было обнаружено 30 нейротрансмиттеров, которые локализованы в нейронах этого ядра [13].

Исследование с использованием трансинаптически транспортируемого вируса псевдобешенства, введенного в надпочечники, подтвердило наличие меченых нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, посылающих аксоны к ПСН [14]. Для доказательства, что вазопрессин является кандидатом на роль нейромедиатора в этом пути, были использованы иммуноцитохимическая идентификация пептида и ретроградная маркировка преганглионарных нейронов. Результаты этих исследований показывают спинально проецирующиеся аксоны нейронов паравентрикулярного ядра с терминальными варикозными изменениями. Волокна вазопрессина были обнаружены вблизи дендритов и сомы преганглионарных нейронов. Предполагается, что аксоны, происходящие из нейронов паравентрикулярного ядра, могут оказывать прямое влияние на симпатические нейроны и что вазопрессин является возможным нейромедиатором, участвующим в этом процессе.

Особенностью структурной организации гипоталамуса является наличие обильных внутригипоталамических связей. Даже небольшие очаги разрушения в гипоталамусе вызывают обильную дегенерацию во всех областях гипоталамуса. По существу, большинство волокон, проходящих через ту или иную часть гипоталамуса, находится в синаптическом контакте со всеми нейронами, с которыми они соприкасаются [15]. Следовательно, возбуждение от гипоталамуса распространяется в любом направлении, образуя большое количество замкнутых самовозбуждающихся цепей. Соответственно, в условиях эмоционального напряжения, обусловленного, в частности, активацией соответствующих «эмоциогенных» зон гипоталамуса, происходит активация нейронов паравентрикулярного ядра. Нейроны этого ядра активируются также нейронами ядра солитарного тракта и норадренергических клеточных групп продолговатого и среднего мозга и вышележащих структур.

Хотя нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса связаны с ПСН, у нормотензивных животных химическая блокада этих пресимпатических нейронов не влияет на уровень АД и симпатическую нервную активность [16]. Этим обстоятельством и объясняется отсутствие падения АД после удаления головного мозга ростральнее моста и сформированное представление о том, что гипоталамус не участвует в поддержании исходного уровня нейрогенного тонуса сосудов. В то же время, в отличие от нормотензивных животных, у гипертензивных крыс линии SHR возбудимость нейронов паравентрикулярного ядра значительно увеличена [16]. Объясняется этот эффект тем, что в бульбарном и супрабульбарном отделах мозга происходят изменения нейрохимических процессов и, прежде всего, в глутаматергической и глутаминергической системах.

Доказано, что у спонтанно гипертензивных крыс экспрессия белка и экспрессия субъединиц $\alpha 1$ и $\alpha 5$ гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в нейронах паравентрикулярного ядра снижается, в то время как субъединица GluN2A рецептора глутамата повышается [13].

При изучении особенностей функционирования ГАМК-рецепторов в нескольких областях мозга спонтанно гипертензивных крыс во время развития АГ было показано, что плотность сайтов связывания ГАМК-рецепторов была ниже во всех гипоталамических и миндалевидных ядрах, оцененных у 4-недельных крыс SHR, по сравнению с их сопоставимыми по возрасту нормотензивными крысами линии Wistar-Kyoto [17]. В возрасте 12 недель связывание ГАМК-рецепторов оставалось значительно ниже в паравентрикулярном гипоталамическом

ядре крыс линии SHR. В совокупности полученные результаты свидетельствуют о том, что активация ГАМК-рецепторов в этих ядрах, вероятно, препятствует развитию АГ.

Микроинъекция блокатора глутаматных рецепторов в паравентрикулярное гипоталамическое ядро нормотензивных крыс не влияет на электрическую активность симпатических нервов и АД. В то же время блокатор глутаматных рецепторов, введенный в паравентрикулярное ядро крыс линии SHR, снижает симпатическую нервную активность и АД [18]. Ангиотензин II и альдостерон модулируют высвобождение глутамата в паравентрикулярном гипоталамическом ядре [19].

В недавних исследованиях было доказано, что стимуляция глутаматергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса повышает электрическую активность симпатического нерва почек и АД, по крайней мере, частично, за счет моносинаптической активации нейронов среднего мозга и моста [20]. Т. Basting и соавторы (2018) выдвинули гипотезу о том, что перевозбуждение глутаматергической интернейронной популяции в нейронной сети «паравентрикулярное ядро гипоталамуса — средний мозг» приводит к усилению активности симпатической нервной системы, вызывая повышение исходного АД и способствуя развитию АГ [21].

Используя метод селективной оптогенетической стимуляции глутаминергических структур мозга, J. E. Soriano и соавторы (2019) показали связь между глутаминергическими системами и уровнем АД и активностью симпатической нервной системы [22]. Таким образом, авторами представлены доказательства, подтверждающие роль глутаматергических интернейронов в развитии АГ.

Ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат (NMDA), регулируется протеинкиназами, включая Src семейство тирозин-киназ [23]. Показано, что Src киназы играют роль в увеличении NMDAR активности в тех паравентрикулярных нейронах гипоталамуса, которые проецируются в ростральную вентролатеральную часть продолговатого мозга и моста. У крыс линии SHR уровень белка Src много выше, чем у нормотензивных крыс. Помимо Src киназ, многие другие протеинкиназы участвуют в регуляции активности NMDAR посредством прямого или непрямого фосфорилирования NMDAR-взаимодействующих белков.

Помимо глутамата и ГАМК, в функционировании паравентрикулярного гипоталамического ядра принимают участие и другие химические факторы. Ингибирование активности ядра ГАМК потенцируется оксидом азота. Активируют активность нейро-

нов, помимо глутамата, ангиотензин II, окситоцин, вазопрессин, дофамин [13].

Таким образом, в настоящее время имеются веские доказательства, что изменения активности глутамата и ГАМК в паравентрикулярном ядре гипоталамуса являются одной из основных причин усиления вазомоторной активности и, соответственно, повышения АД у животных с врожденной гипертензией [24–27].

Бульбарный уровень центральной регуляции кровообращения

К мозговым структурам, осуществляющим центральную регуляцию кровообращения на уровне ствола мозга, относятся нейроны, локализованные в ростральной вентральной поверхности продолговатого мозга и моста (РВЛПМ). РВЛПМ (идентифицируемая сегодня как «вазомоторный центр») была определена более 40 лет назад как область распределения адренергических нейронов. Спинномозговые проекции этих клеток конвергируют на ПСН. Важно отметить, что эти нейроны имеют прямые проекции не только к симпатическим, но и парасимпатическим нейронам, а также афферентные связи с множеством нейронов среднего мозга и гипоталамуса, включая паравентрикулярное ядро.

Значение глутаматных рецепторов в функционировании системы кровообращения при АГ доказано и в отношении «вазомоторного центра». Показано, что инъекция кинурената натрия, антагониста ионотропных глутаматных рецепторов широкого спектра действия в РВЛПМ, вызывает снижение АД у гипертензивных крыс (линии SHR, Dahl salt-sensitive линии крыс, крыс с реноваскулярной гипертензией), но не у нормотензивных крыс [28–31].

Причина этого эффекта до конца не установлена. Одна из возможностей заключается в том, что нейроны РВЛПМ более активны при АГ в результате более обширных глутаматергических входов. Это может быть обусловлено повышенным выделением из гипоталамических нейронов вазопрессина или орексина, которые могут прямо или косвенно усиливать высвобождение глутамата. Орексин представляет собой недавно идентифицированный нейромедиатор, выделяющийся, в частности, из нейронов гипоталамуса при эмоциональном стрессе. Исследования показывают, что фармакологическая блокада рецепторов орексина снижает АД у крыс линии SHR, но не у крыс линии Wistar-Kyoto. Крысы линии Sprague Dawley с гипертензией, вызванной стрессом, демонстрируют гиперактивную центральную орексиновую систему [32].

При метке нейронов в паравентрикулярном ядре крысы антероградным аксональным индикатором

лейкоагглютинином *Phaseolus vulgaris* и последующем изучении их проекций в стволе мозга было обнаружено, что в среднем мозге нейроны паравентрикулярного ядра проецируются на большое количество ретикулярных ядер, причем плотные аксональные проекции обнаружены в области нейронов, определяемых как «вазомоторный центр». Таким образом, паравентрикулярное гипоталамическое ядро и «вазомоторный центр» ствола мозга формируют единую нейрональную систему. Следовательно, паравентрикулярное ядро гипоталамуса может модулировать целый ряд гомеостатических функций организма, обеспечивая и постоянный подъем АД [33].

Как показали экспериментальные наблюдения, причина длительного повышения АД при активации структур среднего мозга обусловлена не только нарушением нейрохимических процессов. Изучение особенностей метаболизма в нейронах мозгового ствола при АГ у крыс гипертензивных линий (крысы линии SHR, склонные к SHR-инсульту при диете с высоким содержанием соли, крысы с реноваскулярной гипертензией) показало наличие повышенного окислительного стресса при длительной перфузии ангиотензина. То же явление наблюдается в мозговом веществе надпочечников. АД у гипертензивных крыс частично нормализуется путем внутримозгового введения антиоксиданта темпола. По мнению авторов [34], интерпретация этих экспериментов заключается в том, что повышение активных форм кислорода в РВЛПМ способствует увеличению активности локальной нейрональной сети. Возможно, в повышении активных форм кислорода имеет значение ренин-ангиотензиновая система, а также экспрессия этих форм эндотелием сосудов и периваскулярными макрофагами. В частности, гипертензия, индуцированная инфузией ангиотензина II у мышей, приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, позволяя циркулирующему ангиотензину II проникать в паренхиму головного мозга.

Подводя итог вышеизложенному, нужно отметить, что активация структур мозгового ствола и, в частности, РВЛПМ обнаружена в большинстве животных моделей АГ [34]. Помимо изменения нейрохимических механизмов деятельности РВЛПМ, АГ связана и с повышенным окислительным стрессом в нейронах.

Сегментарный уровень центральной регуляции кровообращения

Выходным элементом центральной регуляции кровообращения являются ПСН. ПСН расположены в грудных и верхних отделах спинного мозга, образуя компактный клеточный столб. Тесные связи

ПСН с нейронами гипоталамуса и «вазомоторного центра» в продолговатом и среднем мозге определяют изменения этих нервных клеток при АГ. Поэтому анализ функциональных и структурных характеристик симпатических нейронов спинного мозга необходим для понимания роли ПСН в развитии заболевания.

Максимальное количество преганглионарных нейронов локализуется в латеральной части спинного мозга, формируя боковой рог, однако часть клеток расположена между задним и боковым рогами. Преганглионарные нейроны характеризуются функциональной гетерогенностью. Установлено наличие трех функционально различных групп ПСН — секретомоторные клетки, пиломоторные клетки и сосудосуживающие нейроны. Секрето-, пило- и вазомоторные нейроны имеют различные скорости аксональной проводимости (0,52, 0,20 и 0,10 м/с) и диаметры (33, 29 и 25 мкм), но неразличимы в отношении количества первичных дендритов (8,4–8,6) [35].

Для идентификации принадлежности ПНС к регуляции кровообращения их функциональная активность активируется рефлекторной стимуляцией бульбоспинальных нейрональных путей после гипотензии, вызванной нитропруссидом. Чувствительные к гипотензии нейроны, определяемые по иммунореактивности к продукту непосредственно раннего гена *c-fos* и к холинацетилтрансферазе, локализованы в интермедиолатеральной клеточной колонке грудного и верхнего поясничного отделов спинного мозга, особенно от среднего до нижнего грудного отдела. Обнаружены предполагаемые нейротрансмиттеры или их маркеры в сетях варикозного расширения вен вокруг преганглионарных нейронов. Почти все чувствительные к гипотензии нейроны снабжены варикозными волокнами, иммунореактивными для тирозингидроксилазы, серотонина, вещества P или энкефалина [36].

Для выявления и количественной оценки субпопуляций ПСН, которые содержат мРНК полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза или энкефалина, в экспериментах была использована иммуногистохимия с двойной меткой в сочетании с гибридизацией *in situ* [37]. Проведенная идентификация этих мРНК в спинном мозге и определение их количества у крыс линии Sprague-Dawley показали, что многие нейроны регулируют высвобождение адреналина и норадреналина, а субпопуляция энкефалинергических клеток контролирует популяцию хромоаффинных клеток.

В РВЛПМ локализовано большое количество адренергических нейронов, содержащих не только норадреналин, но и адреналин, а также его

биосинтетический фермент, фенилэтанолламин N-метилтрансферазу. Эти нейроны посылают аксоны к преганглионарным нейронам грудного и верхнего поясничного отделов спинного мозга. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения уровней катехоламинов и иммуноцитохимии изучен онтогенез адренергического бульбоспинального пути у эмбриональных, постнатальных и взрослых крыс. Эти наблюдения показали, что период адренергической гипериннервации симпатических ядер спинного мозга происходит в неонатальный период. Адренергические волокна в интермедиолатеральном ядре были особенно плотными в течение второй послеродовой недели как в среднем грудном, так и в верхнем крестцовом сегментах [38].

Хотя норадреналин и адреналин участвуют в организации нейрохимических механизмов деятельности ПНС, ультраструктурные исследования показывают, что аминокислоты являются основными быстродействующими передатчиками, контролирующими активность симпатических клеток, и указывают на то, что передатчик аминокислот присутствует в каждом синаптическом входе в симпатические клетки. Кроме того, аксоны супраспинальных нейронов, конвергирующие на преганглионарные нейроны, содержат нейропептиды, которые будут сосуществовать с аминокислотами и высвобождаются вместе с ними. Рецепторы и транспортеры для передатчиков локализованы на входах преганглионарных нейронов. Световые и электронно-микроскопические наблюдения показывают, что существуют качественные и/или количественные различия в нейрохимических типах и происхождении аксонов, которые обеспечивают синаптический вход в симпатические структуры, поставляющий различные цели или выполняющий различные функции [39].

Важную роль в функционировании ПСН играет глутамат. В исследовании, в котором определялось, какие субъединицы рецептора глутамата экспрессируются ПСН взрослых крыс, нейроны были ретроградно мечены флуороголдом, дважды мечены иммунофлуоресценцией холинацетилтрансферазы и исследованы с помощью конфокальной микроскопии на наличие признаков иммунореактивности. Количественный анализ показал, что 92, 63 и 85% преганглионарных клеток имеют гетеромерные глутаматные рецепторы [40].

Для определения роли окситоцинергических волокон в функционировании ПСН использованы методы ретроградной маркировки тела клеток и иммуногистохимии. Окситоцин-иммунореактивные волокна были обнаружены на соме и дендритах

преганглионарных нейронов. Авторы предполагают, что эти волокна являются аксонами паравентрикулярного ядра гипоталамуса [41].

Роль гистамина в регуляции возбудимости ПСН и экспрессии в них мРНК рецептора гистамина была исследована с использованием цельноклеточного патч-зажима в сочетании с одноклеточной полимеразной цепной реакцией обратной транскриптазы в поперечных срезах спинного мозга новорожденных крыс. Полученные данные показали экспрессию рецепторов H1 в ПСН и позволяют предположить, что гистамин регулирует возбудимость этих нейронов посредством прямого постсинаптического воздействия на рецепторы H1 [42].

При изучении роли ангиотензина II в активации ПСН внутриклеточно регистрировали 104 нейрона, используя метод цельного клеточного зажима в препаратах для среза спинного мозга [43]. Все нейроны были значительно деполяризованы ангиотензином II, и кандесартан (антагонист рецепторов ангиотензина) подавлял эту деполяризацию. Альдостерон значительно увеличивал количество возбуждающих постсинаптических потенциалов в нейронах. Сделан вывод о том, что ангиотензин II действует пресинаптически и постсинаптически в преганглионарных нейронах, в то время как альдостерон действует в основном пресинаптически. Таким образом, физиологические эффекты этих веществ, вероятно, будут передаваться через специфические мембранные рецепторы либо непосредственно преганглионарных нейронов или нейронов, отростки которых являются пресинаптическими по отношению к ним.

Активность ПСН регулируется как афферентацией по волокнам спинальных нервов, так и надсегментарными влияниями. Доказано, что волокна нейронов, локализованных в вентролатеральных отделах продолговатого мозга, имеют моносинаптические связи с ПСН [44]. В то же время пресимпатические интернейроны, локализованные в пластинках V, VII и X и в интермедиолатеральной клеточной колонке [45], являются гамкергическими и непосредственно ингибируют ПСН [46]. Доказательством этого положения являются наблюдения, показавшие, что биккуллин (антагонист ГАМК) снижает электрическую активность ПСН.

Для изучения связей пресимпатических нейронов в вентролатеральном отделе продолговатого мозга и моста с нейронами спинного мозга были использованы различные методы. Проведенные исследования показали, что проекции нейронов из «вазомоторного центра» являются преимущественно ипсилатеральными. Стимуляция вентральной поверхности ствола мозга будет возбуждать не только

моносинаптические, но и полисинаптические проекции к преганглионарным нейронам [47].

Как указано выше, аксоны нейронов паравентрикулярного ядра заканчиваются как в гипоталамических, так и в негипоталамических (включая средний мозг, продолговатый мозг и спинной мозг) ядрах головного мозга, при этом плотная терминальная маркировка наблюдается, в частности, в промежуточно-латеральной области спинного мозга. Варикозные нисходящие волокна паравентрикулярного ядра гипоталамуса тесно прилегают как к соме клеток, так и к дендритам ретроградно меченых клеток [48]. Такие результаты свидетельствуют о том, что нисходящие пути от паравентрикулярного ядра гипоталамуса могут оказывать прямое влияние на нейрогенный вазомоторный тонус и деятельность сердца.

ПСН имеют обширные дендритные древовидные образования, возникающие в среднем из шести первичных дендритов; средняя общая длина дендритов для этих клеток составляет 2343 мкм. Морфология преганглионарных нейронов различается в зависимости от расположения их клеточных тел. Преганглионарные нейроны, расположенные в интермедиомедиальном ядре, являются по существу двумерными: одни клетки имеют дендриты, которые проходят rostrocaudally на 300–500 мкм внутри ядра, другие — медиолатерально, простираясь до центрального канала. Аксоны этих клеток проходят вентрально от тела клетки [49].

При изучении структуры ПСН было показано, что имеются три типа синаптических контактов на соме и дендритах этих нейронов [50]. Отмечено, что предполагаемые ингибирующие синапсы расположены на значительно большем проценте сомы ($8,48 \pm 2,12\%$) и дендритах ($12,65 \pm 4,34\%$) клеток, чем возбуждающие синапсы, которые покрывали только $2,94 \pm 0,70\%$ соматических и $3,68 \pm 2,98\%$ дендритных мембран.

В настоящее время установлено, что ПСН при нормотензии и гипертензии отличаются морфологически. Исследование симпатических преганглионарных нейронов, иннервирующих верхний шейный ганглий, проведено у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR и сопоставимых по возрасту нормотензивных крыс линии Wistar-Kyoto. Различия наблюдались в максимальном и минимальном диаметрах нейронов между крысами обеих линий. Эти диаметры были уменьшены в нейронах SHR. Характер распределения дендритов также показал различия между крысами SHR и WKY. Аналогичные различия между крысами SHR и WKY также наблюдались при иммуногистохимическом исследовании веществ P-подобных волокон [51].

Заключение

Известно, что повторное эмоциональное напряжение может вызвать длительное повышение АД [52, 53]. Анализ результатов экспериментальных исследований, полученных за последние годы, позволяет обосновать этот феномен. Доказано, что при АГ наблюдаются не только функциональные, нейрохимические, но и морфологические изменения нейронов, имеющих отношение к регуляции кровообращения. Предполагается [21, 22], что в условиях эмоционального стресса происходит перевозбуждение глутаматергической интернейронной популяции (паравентрикулярное гипоталамическое ядро — латеральная вентральная область ствола мозга — ПСН), что приводит к усилению нейрогенного тонуса сосудов и норадренергической иннервации сосудистых гладких мышц. Повышенная иннервация сердца и сосудов, в свою очередь, приводит к изменению размеров, структуры и функциональных свойств всей сердечно-сосудистой системы [2]. Так как «ремоделирование» системы кровообращения (как доказано в экспериментальных условиях [2]) наблюдается до повышения АД, цепочка патологических процессов «эмоциональный стресс — активация симпатической нервной системы — ремоделирование сердечно-сосудистой системы» приводит к АГ. При этом первичным звеном, как и говорил Г. Ф. Ланг, являются изменения функциональных и нейрохимических процессов в гипоталамусе при эмоциональном стрессе.

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056–00109–21–02. / The work was funded from the funds of the State Task No. 056–00109–21–02.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 496 с. [Lang GF. Hypertension. L.: Medgiz, 1950. 496 p. In Russian].
2. Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб: Медицинское издательство, 2008. 312 с. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. Autonomic nervous system and arterial hypertension. St Petersburg: Meditsinskoe Izdatelstvo Publ., 2008. 312 p. In Russian].
3. Вальдман А. В. Нейрофармакология центральной регуляции сосудистого тонуса. Л.: Медицина, 1976. 326 с. [Valdman AV. Neuropharmacology of central vascular regulation tonus. L.: Meditsina, 1976. 326 p. In Russian].
4. Schlager G. Selection for blood pressure levels in mice. *Genetics* 1974;76(3):537–549.

5. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.* 1963;27:282–293.
6. Okamoto K. Spontaneous hypertensive in rats. *Exp Path.* 1969;7:27–269.
7. Saper CB, Loewy AD, Swanson LW, Cowan WM. Direct hypothalamo-autonomic connections. *Brain Res.* 1976;117(2):305–312. doi:10.1016/0006-8993(76)90738-1
8. Cechetto DF, Saper CB. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. *J Comp Neurol.* 1988;272(4):579–604. doi:10.1002/cne.902720410
9. Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB, Loewy AD. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Res.* 1989;491(1):156–162. doi:10.1016/0006-8993(89)90098-X
10. Coote JH. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney. *Exp Physiol.* 2005;90(2):169–173.
11. Hallbeck M, Larhammar D, Blomqvist A. Neuropeptide expression in rat paraventricular hypothalamic neurons that project to the spinal cord. *J Comp Neurol.* 2001;433(2):222–238. doi:10.1002/cne.1137
12. Benarroch EE. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res.* 2005;15(4):254–263. doi:10.1007/s10286-005-0290-7
13. Pyner SJ. Neurochemistry of the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for cardiovascular regulation. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):197–208. doi:10.1016/j.jchemneu.2009.03.005
14. Motawei K, Pyner S, Ranson RN, Kamel M, Coote JH. Terminals of paraventricular spinal neurones are closely associated with adrenal medullary sympathetic preganglionic neurones: immunocytochemical evidence for vasopressin as a possible neurotransmitter in this pathway. *Exp Brain Res.* 1999;126(1):68–76. doi:10.1007/s002210050717
15. Сентаготаи Я., Флерко Б., Меш Б., Халас Б. Гипоталамическая регуляция передней части гипофиза. Будапешт: АН Венгрии, 1968. 353 с. [Sentagotai Ya, Flerko B, Mesh B, Halas B. Hypothalamic regulation of the anterior pituitary gland. Budapest: Hungarian Academy of Sciences, 1968. 353 p.]
16. Dampney RA, Michelini LC, Li DP, Pan HL. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(5): H1200–H1214. doi:10.1152/ajpheart.00216.2018
17. Kunkler PE, Hwang BH. Lower GABAA receptor binding in the amygdala and hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. *Brain Res Bull.* 1995;36(1):57–61. doi:10.1016/0361-9230(94)00164-v
18. Qiao X, Zhou JJ, Li DP, Pan HL. Src kinases regulate glutamatergic input to hypothalamic presympathetic neurons and sympathetic outflow in hypertension. *Hypertension.* 2017;69(1):154–162. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07947
19. Gabor A, Leenen FH. Central neuromodulatory pathways regulating sympathetic activity in hypertension. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(8):1294–303. doi:10.1152/jappphysiol.00553.2012
20. Koba S, Hanai E, Kumada N, Kataoka N, Nakamura K, Watanabe T. Sympathoexcitation by hypothalamic paraventricular nucleus neurons projecting to the rostral ventrolateral medulla. *J Physiol.* 2018;596(19):4581–4595. doi:10.1113/JP276223
21. Basting T, Xu J, Mukerjee S, Epling J, Fuchs R, Sriramula S et al. Glutamatergic neurons of the paraventricular nucleus are critical contributors to the development of neurogenic hypertension. *J Physiol.* 2018;596(24):6235–6248. doi:10.1113/JP276229
22. Soriano JE, Scott BA, Rosentreter RE, Vaseghi B. The sympathetic role of glutamatergic paraventricular nucleus neurons

- in blood pressure regulation. *J Physiol.* 2019;597(6):1433–1434. doi:10.1113/JP277558
23. Ali DW, Salter MW. NMDA receptor regulation by Src kinase signalling in excitatory synaptic transmission and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(3):336–342. doi:10.1016/s0959-4388(00)00216-6
24. Allen AM. Inhibition of the hypothalamic paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats dramatically reduces sympathetic vasomotor tone. *Hypertension.* 2002;39(2):275–280. doi:10.1161/hy0202.104272
25. Li DP, Yang Q, Pan HM, Pan HL. Pre- and postsynaptic plasticity underlying augmented glutamatergic inputs to hypothalamic presympathetic neurons in spontaneously hypertensive rats. *J Physiol.* 2008;586(6):1637–1647. doi:10.1113/jphysiol.2007.149732
26. Li DP, Pan HL. Increased group I metabotropic glutamate receptor activity in paraventricular nucleus supports elevated sympathetic vasomotor tone in hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(2): R 552–R 561. doi:10.1152/ajpregu.00195.2010
27. Ye ZY, Li DP, Li L, Pan HL. Protein kinase CK2 increases glutamatergic input in the hypothalamus and sympathetic vasomotor tone in hypertension. *J Neurosci.* 2011;31(22):8271–8279. doi:10.1523/JNEUROSCI.1147-11.2011
28. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Sved AF. Excitatory amino acids in the rostral ventrolateral medulla support blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;35(1 Pt 2):413–417. doi:10.1161/01.hyp.35.1.413
29. Ito S, Komatsu K, Tsukamoto K, Sved AF. Tonic excitatory input to the rostral ventrolateral medulla in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension.* 2001;37(2):687–691.
30. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR, Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2):549–554. doi:10.1161/01.hyp.38.3.549
31. Bergamaschi C, Campos RR, Schor N, Lopes OU. Importance of rostral ventrolateral medulla in rats with Goldblatt hypertension. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997;11:92S–93S.
32. Huber MJ, Chen QH, Shan Z. The orexin system and hypertension. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38(2):385–391. doi:10.1007/s10571-017-0487-z
33. Geerling JC, Shin JW, Chimenti PC, Loewy AD. Paraventricular hypothalamic nucleus: axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol.* 2010;518(9):1460–1499. doi:10.1002/cne.22283
34. Guyenet PG, Stornetta RL, Holloway BB, Souza GMP, Abbott SBG. Rostral ventrolateral medulla and hypertension. *Hypertension.* 2018;72(3):559–566. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10921
35. Li C, Horn JP. Physiological classification of sympathetic neurons in the rat superior cervical ganglion. *J Neurophysiol.* 2006;95(1):187–195. doi:10.1152/jn.00779.2005
36. Minson JB, Arnolda LF, Llewellyn-Smith IJ. Neurochemistry of nerve fibers apposing sympathetic preganglionic neurons activated by sustained hypotension. *J Comp Neurol.* 2002;449(4):307–318. doi:10.1002/cne.10282
37. Kumar NN, Allen K, Parker L, Damanhuri H, Goodchild AK. Neuropeptide coding of sympathetic preganglionic neurons; focus on adrenally projecting populations. *Neuroscience.* 2010;170(3):789–799. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.07.047
38. Bernstein-Goral H, Bohn MC. Ontogeny of adrenergic fibers in rat spinal cord in relationship to adrenal preganglionic neurons. *J Neurosci Res.* 1988;21(2–4):333–351. doi:10.1002/jnr.490210226
39. Llewellyn-Smith IJ. Anatomy of synaptic circuits controlling the activity of sympathetic preganglionic neurons. *J Chem Neuroanat.* 2009;38(3):231–239. doi:10.1016/j.jchemneu.2009.06.001
40. McNair CJ, Baxter GJ, Kerr R, Maxwell DJ. Glutamate receptor subunits associated with rat sympathetic preganglionic neurons. *Neurosci Lett.* 1998;256(1):29–32. doi:10.1016/s0304-3940(98)00747-2
41. Hosoya Y, Matsukawa, Okado N, Sugiura Y, Kohno K. Oxytocinergic innervation to the upper thoracic sympathetic preganglionic neurons in the rat. A light and electron microscopical study using a combined retrograde transport and immunocytochemical technique. *Exp Brain Res.* 1995;107(1):9–16. doi:10.1007/BF00228011
42. Whyment AD, Blanks AM, Lee K, Renaud LP, Spanswick D. Histamine excites neonatal rat sympathetic preganglionic neurons in vitro via activation of H1 receptors. *J Neurophysiol.* 2006;95(4):2492–500. doi:10.1152/jn.01135.2004
43. Minoura Y, Onimaru H, Igaya K, Homma I, Kobayashi Y. Electrophysiological responses of sympathetic preganglionic neurons to ANG II and aldosterone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(3): R 699–R 706. doi:10.1152/ajpregu.00041.2009
44. McAllen RM, Häbler HJ, Michaelis M, Peters O, Jänig W. Monosynaptic excitation of preganglionic vasomotor neurons by subretrofacial neurons of the rostral ventrolateral medulla. *Brain Res.* 1994;634(2):227–234. doi:10.1016/0006-8993(94)91925-9
45. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol.* 1954;100(2):297–379. doi:10.1002/cne.901000205
46. Deuchars SA. How sympathetic are your spinal cord circuits? *Exp Physiol.* 2015;100(4):365–371. doi:10.1113/EP085031
47. Moon EA, Goodchild AK, Pilowsky PM. Lateralisation of projections from the rostral ventrolateral medulla to sympathetic preganglionic neurons in the rat. *Brain Res.* 2002;929(2):181–190. doi:10.1016/s0006-8993(01)03388-1
48. Ranson RN, Motawei K, Pyner S, Coote JH. The paraventricular nucleus of the hypothalamus sends efferents to the spinal cord of the rat that closely appose sympathetic preganglionic neurones projecting to the stellate ganglion. *Exp Brain Res.* 1998;120(2):164–172. doi:10.1007/s002210050390
49. Forehand CJ. Morphology of sympathetic preganglionic neurons in the neonatal rat spinal cord: an intracellular horseradish peroxidase study. *J Comp Neurol.* 1990;298(3):334–342. doi:10.1002/cne.902980306
50. Wu L, Chang HH, Havton LA. The soma and proximal dendrites of sympathetic preganglionic neurons innervating the major pelvic ganglion in female rats receive predominantly inhibitory inputs. *Neuroscience.* 2012;217:32–45. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.05.005
51. Tang FR, Tan CK, Ling EA. A comparative study by retrograde neuronal tracing and substance P immunohistochemistry of sympathetic preganglionic neurons in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *J Anat.* 1995;186(Pt 1):197–207.
52. Folkow B, Rubinstein EH. Cardiovascular effects of acute and chronic stimulations of the hypothalamus defence area in the rat. *Acta Physiol Scand.* 1966;68:48–57.
53. Судаков К.В. Эмоциональный стресс как ведущий фактор патогенеза артериальной гипертензии. Патол. физиол. Экспер. терап. 1975;1:3–12. [Sudakov KV. Emotional stress as a leading factor of pathogenesis arterial hypertension. *Pathol Physiol Exp Ther.* 1975;1:3–12. In Russian].

Информация об авторах

Шлякто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2929–0980, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru;

Цырлин Виталий Александрович — главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Кузьменко Наталия Владимировна — старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Плисс Михаил Геннадиевич — заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения Научно-образовательного института биомедицины ГБОУ ВПО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

Author information

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2929-0980, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, Ph D. DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Natalia V. Kuzmenko, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher, Blood Circulation Biophysics Laboratory, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Head, Blood Circulation Biophysics Laboratory, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1:616.8

Нейрогенные сердечно-сосудистые нарушения при α -синуклеинопатиях: сложные вопросы диагностики и терапии

И. В. Литвиненко¹, П. С. Дынин¹, С. Н. Янишевский^{1, 2},
В. Ю. Лобзин¹, К. М. Наумов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail:
yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
05.10.20 и принята к печати 03.03.21.

Резюме

Трудности выявления и диагностики нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях обусловлены возможным ранним изолированным дебютом вегетативного дефицита при данной группе заболеваний, маскированием под другие нозологические формы. В настоящей статье отражены особенности механизмов развития и прогрессирования патологических и клинических проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой патологии. Указаны основные формы ее проявлений: нейрогенная ортостатическая гипотензия, нейрогенная гипертензия горизонтального положения, ее отдельный вариант — ночная гипертензия горизонтального положения. Описаны основные существующие и перспективные диагностические возможности выявления сердечно-сосудистых нарушений нейрогенной природы. Отражены основные трудности, возникающие перед специалистом при проведении дифференциальной диагностики данных проявлений. Обращено внимание на возможную взаимосвязь сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях и проявлений данной группы заболеваний. Представлены возможный диагностический алгоритм и возможные немедикаментозные и медикаментозные способы коррекции и профилактики нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита при α -синуклеинопатиях. Показана важность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: нейрогенная ортостатическая гипотензия, нейрогенная гипертензия, нейрогенная ночная гипертензия горизонтального положения, α -синуклеинопатии, вегетативные нарушения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, мультисистемная атрофия, истинная вегетативная недостаточность

Для цитирования: Литвиненко И. В., Дынин П. С., Янишевский С. Н., Лобзин В. Ю., Наумов К. М. Нейрогенные сердечно-сосудистые нарушения при α -синуклеинопатиях: сложные вопросы диагностики и терапии. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):509–521. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-509-521

Neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies: diagnostic and therapy issues

I. V. Litvinenko¹, P. S. Dynin¹, S. N. Yanishevsky^{1, 2},
V. Yu. Lobzin¹, K. M. Naumov¹

¹ Military-Medical Academy named author S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail:
yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

Received 5 October 2021;
accepted 3 March 2021.

Abstract

Diagnostics and treatment of the neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies are difficult due to the early-onset of autonomic deficiency and masking under other diseases. The paper discusses the development and progression mechanisms of manifestations of neurogenic cardiovascular pathology. The main forms include neurogenic orthostatic hypotension, neurogenic hypertension in supine position (recumbent neurogenic hypertension) and its nocturnal variant. The existing and promising diagnostic approaches and related difficulties are presented. The possible relationship of cardiovascular disorders in α -synucleinopathies and their manifestations is shown. A possible diagnostic algorithm and possible non-drug and drug treatment and prevention approaches in neurogenic cardiovascular deficiency in α -synucleinopathies are presented. The importance of a multidisciplinary approach is emphasized.

Key words: neurogenic orthostatic hypotension, recumbent neurogenic hypertension, nocturnal neurogenic hypertension, α -synucleinopathies, autonomic disorders, Parkinson's disease, Lewy bodies dementia, multisystem atrophy, pure autonomic failure

For citation: Litvinenko IV, Dynin PS, Yanishevsky SN, Lobzin VYu, Naumov KM. Neurogenic cardiovascular disorders in α -synucleinopathies: diagnostic and therapy issues. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):509–521. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-509-521

Введение

Актуальность ранней диагностики нейрогенного поражения сердечно-сосудистой системы обусловлена ранней манифестацией симптомов в структуре ряда нейродегенеративных заболеваний, в частности обусловленных накоплением в нейронах и их отростках включений белка α -синуклеина — α -синуклеинопатий [1]. На сегодняшний день α -синуклеинопатии представлены тремя нозологическими вариантами: болезнь Паркинсона (БП), болезнь диффузных телец Леви или деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и мультисистемная атрофия (МСА) [3]. Каждое из перечисленных

заболеваний характеризуется симптомокомплексом, затрагивающим моторные и немоторные функции организма. Исследования за последние несколько десятков лет показывают, что характерной особенностью структуры течения синуклеинопатий является более раннее развитие ряда немоторных симптомов и последующее присоединение двигательного дефицита [4, 5]. Исходя из этого, более ранняя верификация диагноза на домотормном периоде позволяет оптимизировать спектр диагностических и лечебных мероприятий, что положительно влияет на качество жизни пациента и социально-экономический аспект.

Кроме вышеперечисленного, актуальность исследования роли нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений подтверждается существованием спорной нозологической формы — изолированной (чистой, первичной) вегетативной недостаточности (ИВН). ИВН, или синдром Бредбери–Эгглстона, была впервые описана в середине XX века как синдром изолированного вегетативного дефицита, представленного преимущественно в виде нейрогенной ортостатической гипотензии и не характеризующегося присоединением моторных и других немоторных симптомов [6]. Впоследствии к симптоматике может присоединяться постпрандиальная гипотензия, нарушения мочеполовой сферы, запоры. При этом немногочисленные патоморфологические исследования таких больных показывают периферическое накопление α -синуклеина, а в ряде случаев — все же присоединение моторных и других немоторных синдромов и формирование симптомокомплекса БП или ДТЛ [7]. Таким образом, вопрос установки диагноза ИВН имеет 2 основных дискуссионных аспекта:

- рассмотрение ИВН как отдельной нозологической формы α -синуклеинопатии;
- существование фенотипического варианта БП и ДТЛ с нетипично долгим отсроченным присоединением к начальным вегетативным проявлениям другого моторного и немоторного дефицита.

Относительная предпочтительность второго варианта возможна с учетом ранее выделявшегося синдрома Шая–Дрейжера как отдельного варианта мультисистемной атрофии. Впоследствии такая фенотипическая форма была упразднена, поскольку по результатам большого количества исследований было показано неизбежное присоединение моторного дефицита (с преимущественным преобладанием синдрома паркинсонизма или мозжечковой симптоматики) [5].

Основные проявления нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита в структуре синуклеинопатий

Поражение вегетативных структур, в частности нейрогенные сердечно-сосудистые проявления, — неотъемлемый домоторный этап синуклеинопатий. К основным проявлениям сердечно-сосудистых нарушений нейрогенного генеза относятся ортостатическая гипотензия (ОГ) и гипертензия горизонтального положения (ГП), более выраженная в ночные часы, или ночная гипертензия горизонтального положения (НГП) [8]. Диагноз ОГ имеет различные подтверждающие критерии снижения артериального давления (АД) при БП, ДТЛ и МСА соответственно, представленные в таблице 1 [8, 10, 11].

Чаще всего ОГ возникает при переходе из положения лежа в положение стоя. При этом переход из положения стоя (сидя) в положение лежа уменьшает соответствующие проявления [5, 8]. На более развернутых стадиях заболевания это может наблюдаться при переходе из положения лежа в положение сидя. Интерес представляет связь прогрессирования вегетативных расстройств с возникновением и нарастанием когнитивных нарушений на разных стадиях БП [9].

В этом периоде более характерно присоединение ГП и НГП, которые характеризуются повышением АД в положении лежа, чаще возникающем в ночное время [1, 10].

Вегетативная недостаточность при МСА имеет более выраженные клинические проявления, чем при двух вышеперечисленных СП. Вследствие этого показатели уровня АД при постановке диагноза ОГ при МСА являются более строгими. В частности, снижение систолического АД на 30 мм рт. ст. и более, а диастолического АД — на 15 мм рт. ст. и более в положении стоя являются в данном случае диагностическими критериями [5]. Яркость (выраженность) вегетативных расстройств при МСА, по данным ряда исследователей, подтверждается тем, что даже в соответствии с более строгими критериями у 70–80% пациентов с МСА диагностируется нейрогенная ОГ [1, 2, 5].

Раннее развитие нейрогенного сердечно-сосудистого дефицита может ставить перед врачами-специалистами ряд трудностей. К основным из них можно отнести следующие:

- дифференциальная диагностика с другими причинами: сердечно-сосудистой, эндокринной, психопатологией;
- возможная стертая клиническая картина или полное отсутствие симптоматики в силу компенсаторных способностей организма;
- следующие из предыдущего пункта низкие обращаемость пациентов и выявляемость патологии;
- затруднения определения этиопатологических факторов имеющих у пациентов жалоб и симптомов;
- объективизация жалоб пациента, грамотное и своевременное выявление их нозологической принадлежности;
- назначение медикаментозной и немедикаментозной терапии, адекватной имеющимся клиническим и патофизиологическим проявлениям;
- положительное и/или отрицательное влияние принимаемой пациентом терапии на проявления сердечно-сосудистого дефицита.

Таким образом, на сегодняшний день проблема понимания патогенеза, своевременной диагностики

и адекватной терапии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений является, безусловно, актуальной.

Патогенез нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности при различных формах синуклеинопатий

Кроме вышеперечисленных, дополнительную сложность диагностики нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях представляет, в частности, преимущественно пожилой возраст пациентов, особенно в случаях БП и ДТЛ [1, 11]. Зачастую в таких случаях и при более раннем развитии, при наличии колебаний показателей АД, пациенты обращаются к специалистам кардиологического, эндокринного, психиатрического профилей, могут осуществлять бесконтрольный прием препаратов. Кроме того, при обращении к неврологу также не всегда в первую очередь может рассматриваться возможный нейрогенный генез предъявляемых пациентом жалоб — таким образом больной направляется к смежным специалистам. Так, в частности, ОГ и ГП могут возникать и усугубляться приемом антигипертензивных препаратов, ряда антидепрессантов, противопаркинсонических средств, гормональных препаратов и другого [11].

Рацион питания, в частности употребление алкоголя и углеводов, также способствует развитию ОГ [11]. Также возможно формирование резистентности к приему ряда антигипертензивных средств, в частности блокаторов кальциевых каналов, что может провоцировать НГП. Таким образом, подробный сбор анамнеза, оценка состояния пациента, выявление значимой сопутствующей патологии и применяемой терапии играют ведущую роль в дифференциальной диагностике нейрогенных и других причин формирования сердечно-сосудистой недостаточности.

Основным отличием нейрогенной ОГ (с учетом отсутствия выявленных факторов, указанных ранее) является сохранение текущей или незначительное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в положении больного стоя [12]. При наличии иных причин формирования ОГ в положении стоя чаще всего наблюдается выраженная тахикардия [10].

По современным данным, специалистами предпринимаются попытки разработать четкие критерии дифференциальной диагностики нейрогенной и ОГ иной этиологии на различных этапах прогрессирования каждой конкретной α -синуклеинопатии, основанные на оценке уровня ЧСС [12–14].

Механизм адекватной реакции на изменение положения тела (лежа → стоя) предполагает высвобождение норадреналина из симпатических постганглионарных волокон как ответ на нагрузку барорецеп-

торов. Таким образом, происходят вазоконстрикция, изменение и поддержание адекватного уровня АД в положении стоя или сидя. Патологический процесс накопления α -синуклеина в синаптических терминалях приводит к снижению (вплоть до полного исчезновения) сократительной функции сосудов у пациентов с синуклеинопатиями, что провоцирует ОГ [15, 16]. Таким образом, основной причиной формирования ОГ при БП и ДТЛ является нарушение синаптической передачи норадреналина — периферическая вегетативная денервация [15–17]. Причиной указанных изменений являются ранняя дегенерация симпатических аксонов дистального отдела сердца и последующая потеря нейронов зоны паравертебрального сердечного ганглия при БП. Исследования при ДТЛ показали наличие большей выраженности аксональной денервации вследствие образования нейритов Леви [17].

Для ИВН, как было указано ранее, характерно обнаружение телец и нейритов Леви в симпатических нервах кожи и других периферических тканях при данной клинической форме [6, 7, 14]. Исходя из этого, дегенеративные изменения вегетативных структур при ИВН соответствуют патофизиологическим вариантам БП и ДТЛ.

Таким образом, при периферическом варианте накопления α -синуклеина уменьшение, вплоть до полного исчезновения, компенсаторной тахикардии на фоне резкого снижения АД обусловлено симпатической денервацией синусового узла [18]. Совокупность постганглионарной симпатической денервации и значимого снижения уровня циркулирующего норадреналина являются причинами нейрогенных ОГ и ГП при БП, ДТЛ, ИВН [1, 2].

В отличие от БП, ДТЛ и ИВН, обе формы МСА характеризуются выраженными дегенеративными изменениями преимущественно центральных структур [1, 2, 5]. Патогенез развития сердечно-сосудистых нарушений обусловлен вовлеченностью в процесс участков головного мозга с высоким содержанием норадреналина или так называемых А-групп нейронов. Скопления таких нейронов расположены в ретикулярной формации, голубом пятне, дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва, а также в верхних оливах и крышке моста или А5-области. Эта область является центром норадренергической иннервации преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга [19]. Такие же группы нейронов расположены в зоне голубого пятна (А6-область) [19]. Наряду с дегенеративными изменениями норадренергических центров, относительно сохранными остаются участки магнотеллюлярных нейронов гипоталамуса при МСА, центры выработки вазопрессина. Такие изменения

норадреналин/вазопрессиновой регуляции способствуют увеличению рефлекторного высвобождения вазопрессина на фоне развития гипотензии или гиповолемии при МСА [20].

С учетом особенностей клинической картины остаточный симпатический тонус, возникающий вследствие наличия неповрежденных постганглионарных норадренергических волокон (сохранение симпатической постганглионарной иннервации сердца при МСА), не компенсирует выраженные центральные дегенеративные изменения. Нарушение вазопрессин/норадреналиновой регуляции приводит к значимо более выраженным проявлениям сердечно-сосудистой недостаточности, чем при других α -синуклеинопатиях [5]. Роль нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений в клинической картине МСА подчеркивается тем, что нейрогенная ОГ с критериями снижения АД на 30/15 мм рт. ст. является одним из неотъемлемых признаков заболевания [5, 15].

Исходя из топической локализации изменений, биохимическим эквивалентом является определение уровня норадреналина в плазме крови. При БП, ДТЛ и ИВН, сопровождающихся нейрогенной ОГ, уровень норадреналина снижается более выраженно, чем при МСА, таким образом, локально не компенсируя изменения тонуса сосудов при периферическом варианте накопления α -синуклеина [15]. При этом норадреналиновая регуляция из сохранных постганглионарных симпатических волокон на фоне выраженных центральных дегенеративных изменений при МСА не компенсирует ярко выраженную преганглионарную симпатическую денервацию, что приводит к угнетению барорефлекса, дисбалансу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [2, 20]. Таким образом, формируется как выраженная нейрогенная ОГ, так и ГП при МСА.

Вышеуказанные различия патогенеза также отражаются в реакции пациентов на препараты, влия-

ющие на вегетативную нервную систему (ВНС). Например, α_2 -антагонист йохимбин преимущественно селективно блокирует центральные и периферические пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Применение данного препарата влияет в большей степени на повышение АД при МСА. Препарат атомоксетин, ингибитор обратного захвата норадреналина, в норме не приводит к избыточному повышению АД, поскольку периферическая норадренергическая вазоконстрикция сочетается с увеличением количества норадреналина в церебральных структурах, коррекцией симпатического влияния (клонидиноподобный эффект). Однако у пациентов с вегетативной недостаточностью и менее поврежденными периферическими норадренергическими волокнами проявляется только периферическая вазоконстрикция (как например, при МСА). Сохранность периферического звена может способствовать большему предпочтению агонистам преимущественно α_1 -адренорецепторов, например, препарата мидодрин, являющегося пролекарством и преобразующегося в активный метаболит десглимидодрин, который сужает артериальную и венозную сосудистую сеть, создавая увеличение АД. В свою очередь, препараты для лечения нейрогенных гипертензивных нарушений с доказанным влиянием на центральные α -адренорецепторы, в частности пророксан, более эффективны при относительной сохранности центральных структур, в частности при формировании ГП при БП, ДТЛ, нежели при МСА.

Таким образом, определение особенностей локализации звена поражения ВНС может значительно помогать диагностике и лечению ОГ и ГП.

Клинические особенности нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений

Представленные ранее критерии снижения АД для постановки диагноза ОГ (табл. 1) на сегодняшний день не дополнены конкретными критериями

Таблица 1

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА «ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ» ПРИ А-СИНУКЛЕИНОПАТИЯХ

Проводимая провокационная проба	Патология	Уменьшение САД	Уменьшение ДАД
Переход из положения тела лежа в положение тела стоя в течение трех минут после вертикализации или при проведении тилт-пробы под углом не менее 60 градусов	Болезнь Паркинсона	20 мм рт. ст. и более	10 мм рт. ст. и более
	Деменция с тельцами Леви	20 мм рт. ст. и более	10 мм рт. ст. и более
	Мультисистемная атрофия	30 мм рт. ст. и более	15 мм рт. ст. и более

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

изменений ЧСС при различных вариантах синуклеинопатий. Вопрос об оценке компенсаторной способности ЧСС с учетом разницы патогенеза в случаях центральной и периферической вегетативной недостаточности и возможном диагностическом стандарте остается на сегодняшний день дискуссионным [14].

По различным данным, встречаемость нейрогенной ОГ при СП колеблется от 30 до 50% [8]. Для БП характерно увеличение обнаружения ОГ пропорционально возрасту и прогрессированию болезни [10]. Встречаемость ОГ при ДТЛ составляет 50–60% случаев, однако ее обнаружение может вызывать трудности вследствие частого наличия у таких пациентов выраженного когнитивного дефицита и ярких галлюцинаторных феноменов, так же, но в меньшей степени наблюдаемых при БП [17, 24]. Такие проявления заболевания, также характерные и для поздних стадий БП, могут вызывать трудности в сборе анамнеза, систематизации и объективизации жалоб пациентов. Постановка диагноза в случаях МСА, особенно на развернутых стадиях, сравнимо проще, поскольку встречаемость в подавляющем большинстве случаев, несмотря строгость критериев в сравнении с другими СП, является одним из маркеров, позволяющих установить диагноз [5]. Однако быстро формирующийся клинический эквивалент патофизиологических изменений, безусловно, затрудняет постановку диагноза и возможность назначения терапии на доклинической стадии.

На начальных этапах развития формирующаяся нейрогенная ОГ может носить бессимптомный характер. Так, по данным литературы, менее половины пациентов с БП предъявляют жалобы, характеризующие наличие ОГ у пациентов с БП [1, 2, 8]. Этот факт предполагает обязательное обследование на возможное наличие ОГ нейрогенного или смешанного генеза при ведении пациента с СП.

Клинические проявления гипоперфузии головного мозга манифестируют, когда показатели АД в положении стоя перестают компенсировать возможности нижнего предела ауторегуляции мозгового кровотока — защитного механизма, поддерживающего постоянство мозгового кровотока в ответ на изменения церебрального перфузионного давления и цереброваскулярной резистентности [21]. Для пациентов с БП симптоматика появляется при падении АД в положении стоя в среднем менее уровня 75 мм рт. ст. (или 90 и 60 мм рт. ст. соответственно) [8, 22, 23, 26].

Обратный переход в сидячее или лежащее положение приводит к снижению или полному исчезновению симптомов ОГ, так как происходит восстановление объема церебрального кровотока выше

уровня нижней границы ауторегуляции мозгового кровотока. Однако по данным исследований доплерографии пластичность физиологических процессов головного мозга способствует выработке адаптивной способности ауторегуляторных механизмов головного мозга и компенсаторному снижению выраженности клинических проявлений [26]. Такой адаптивный механизм позволяет пациентам легче переносить выраженные колебания АД и оставаться в сознании. Эпизодические перепады АД без сформированного компенсаторного механизма или при его истощении в большинстве случаев приводят к развитию синкопального состояния, порой ошибочно расцениваемого как эпилептический приступ.

При наличии ОГ пациенты чаще всего предъявляют жалобы на головокружение, шаткость при ходьбе, нечеткость зрения, визуальные «плавающие включения», ощущение общей слабости, иногда чувство эйфоричности, «легкости» головы, вплоть до нарушения восприятия собственного тела [1, 2, 5, 8]. Наиболее значимыми являются нарастание слабости, возникновение «потемнения» перед глазами, неустойчивость при ходьбе, возникающие и усиливающиеся после изменения положения тела (лежа → стоя или сидя, в ряде случаев). Менее часто ОГ может проявляться разлитой головной болью, ощущением постоянной усталости, снижением концентрации внимания, ухудшением кратковременной памяти, одышкой, чувством диффузного мышечного напряжения и постоянной боли ноющего характера, более выраженных в затылочной и шейно-воротниковой зонах, эпизодов загрузинной боли, онемения участков тела и конечностей, транзиторного снижения слуха [1, 2, 8].

Как было указано ранее, ОГ может индуцироваться рядом дополнительных факторов:

- прием пищи, богатой быстрыми углеводами;
- сопутствующая патология иного генеза (кардиогенного, эндокринного, психогенного и другого);
- частое и/или чрезмерное употребление алкоголя;
- жаркая погода, обезвоживание;
- ряд лекарственных средств с основным или побочным эффектом в виде снижения АД и ЧСС.

Важно учитывать, что нейрогенно обусловленная потеря сознания отличается от синкопальных состояний вазовагальной природы и развивается в отсутствие иных вегетативных проявлений (повышенная потливость, тошнота, усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта). Критерием «нейрогенности» является также отсутствие компенсаторного увеличения ЧСС.

Особенность утраты сознания или пресинкопе в случае наличия ОГ характеризуется улучшением

состояния и полным восстановлением сознания в положении лежа (иногда даже сидя). Кроме того, больные сами не всегда объективизируют наличие утраты сознания. Тяжесть проявлений ОГ может варьировать в различное время суток. Утренние часы обладают в этом смысле наибольшим риском, так как усугубление ОГ возможно вследствие снижения внутрисосудистого объема в ночные часы [1, 2]. Частое и повышенное употребление пищи, содержащей большое количество углеводов, последующее увеличение выработки инсулина приводят к расширению просвета сосудов малого калибра и развитию постпрандиальной гипотензии (падение АД в течение 2 часов после еды), которая может «наслаиваться» на ортостатическую. Нужно отметить, что одним из неблагоприятных следствий этого может стать повышенная осторожность пациента. Это проявляется в преимущественном времяпрепровождении в положении лежа или сидя, снижении количества физических нагрузок. Малоактивный образ жизни формирует порочный круг, усугубляя выраженность проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности, а также является фактором риска развития других заболеваний.

Учитывая вышеизложенное, несомненно актуальной является дифференциальная диагностика симптоматически противоположной нейрогенной сердечно-сосудистой патологии — выраженным повышением АД в положении лежа или гипертензии горизонтального положения, более проявляющейся в ночное время (НГП) [9]. По данным литературы, около половины случаев подтвержденной нейрогенной ОГ сопровождается последующим развитием ГП и НГП [9, 26]. В 2018 году международным консорциумом разработаны критерии постановки и степени тяжести ГП (табл. 2) [27].

Нейрогенное повышение АД в покое предполагает свое развитие на фоне уже имеющейся ОГ. С учетом этого провоцирующие гипотензивные факторы, такие как положение сидя и положение стоя (ортостаз), способствуют снижению АД в отличие от других причин гипертензии.

Нейрогенная НГП характеризуется повышением АД во время сна на уровень до 10% и более от дневного в положении лежа на спине.

Можно выделить два основных патологических варианта изменения АД в ночное время:

- средний ночной уровень АД, снижающийся не более чем на < 10% по отношению к средним дневным значениям АД — недостаточное снижение АД;
- средний уровень АД не уменьшается или даже увеличивается в течение ночи по отношению к дневному времени суток, отсутствие снижения или повышение уровня АД [24, 25].

Одним из неблагоприятных патологических компонентов НГП является увеличение натрийуреза и, как следствие, никтурия, нарушение сна, истощение ночного внутрисосудистого объема [29]. Симптомы при этом состоянии весьма неспецифические: головная боль, слабость, головокружение. При этом может возникать порочный круг в виде нарастания утренних явлений ОГ и, как следствие, расширение полярных показателей дисбаланса АД [30].

Как было указано ранее, бесконтрольный прием препаратов может усугублять развитие ОГ. Справедливо это и для гипертензии горизонтального положения и НГП. Несмотря на это, нужно учитывать, что нейрогенная гипертензия горизонтального положения способна развиваться вне связи с приемом препаратов. Причинами этого являются усиление барорефлекторной недостаточности, нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

Таблица 2

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НЕЙРОГЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ГОРИЗОНТАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ

Критерии постановки диагноза	Степень тяжести	Уровень САД, мм рт. ст.	Уровень ДАД, мм рт. ст.	Отличие от других причин гипертензии
Уровень САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст., измеренного как минимум после 5 минут отдыха в положении лежа на спине	Легкая	140–159	90–99	Нормотензивный уровень АД в положении сидя и гипотензивный уровень АД в положении стоя
	Умеренная	160–179	100–109	
	Тяжелая	\geq 180	\geq 110	

Приложение: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление.

мы и вазоадренергическая, психогенные причины повышения АД, особенно при наличии галлюцинозных феноменов, как при ДТЛ [20, 25, 26].

При МСА одним из ведущих патогенетических факторов развития НГП является остаточный симпатический нейроваскулярный тонус. Однако при других СП изменение симпатической регуляции является недостаточным объяснением механизма формирования нейрогенной НГП. Клинической особенностью развития и прогрессирования НГП, как и в случае с ОГ, является адаптационная способность организма компенсировать выраженный дисбаланс АД, не только повышенных, но и пониженных значений [29]. Парадоксально, но при усугублении дисбаланса АД возрастает компенсаторная способность организма, что, в частности, снижает риск развития ортостатического синкопального состояния или пресинкопе. Из этого следует, что уровень АД у таких пациентов в положении стоя находится выше нижнего уровня ауторегуляции мозгового кровотока, сохраняется церебральная вазомоторная реактивность (в частности, при БП).

Указанные ранее диагностические трудности, способные возникнуть при выявлении нейрогенной природы имеющихся у пациента сердечно-сосудистых нарушений, могут приводить к следующим возможным терапевтическим рискам:

- назначение антигипертензивной терапии препаратами, влияющими на ночную коррекцию АД, в частности блокаторами «медленных» кальциевых каналов, что может потенцировать ОГ;

- коррекция терапии без учета вегетативной недостаточности, ассоциированной с накоплением α -синуклеина, может приводить к усугублению симптомов;

- длительный прием и повышение дозировок антигипертензивных препаратов может способствовать развитию и усугублению резистентности и, как следствие, формированию трудно контролируемых эпизодов повышения и понижения АД;

- вышеуказанные факторы могут приводить к усилению симптоматики, развитию возможных ортостатических синкопальных состояний, плохо корригируемых гипертонических кризов и так далее. В свою очередь, это приводит к развитию полиорганных изменений, хронической органной (чаще сердечной) недостаточности.

Кроме того, важно отметить, что неспецифичность клинических проявлений нейрогенной сердечно-сосудистой недостаточности для специалиста может маскироваться вероятным симптомом имеющегося заболевания при уже установленном диагнозе СП. Так, например, слабость может быть отнесена к феномену «выключения» при БП, бес-

покойство в ночное время — к иллюзорно-галлюцинозорным феноменам и нарушениям сна при ДТЛ, а неустойчивость — к атактическим проявлениям при мозжечковой форме МСА. Таким образом, важнейшим аспектом являются своевременные диагностические мероприятия, направленные на выявление вегетативного сердечно-сосудистого дефицита нейрогенной природы.

Диагностика нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях

Основными диагностическими целями при развитии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений в структуре α -синуклеинопатий являются выявление уровня, степени поражения вегетативных структур, установление сопутствующих факторов поражения сердечно-сосудистой системы, оценка изменений сердечного ритма и АД в зависимости от ряда факторов: положение тела, время суток, прием антигипер- и антигипотензивных препаратов, немедикаментозные способы коррекции АД, а также определение взаимосвязи с прогрессированием симптоматики и заболевания в целом.

Сбор жалоб можно назвать одним из ключевых аспектов выявления данной симптоматики. Раннее развитие ярких вегетативных проявлений наиболее типично для МСА [5]. Существует ряд шкал, таких как SCOPA-AUT, вегетативные разделы в UPDRS, UMSARS для объективизации имеющихся у пациентов вегетативных нарушений [5, 30, 31]. При ДТЛ наличие вегетативных проявлений является дополнительным критерием заболевания, но в большей части случаев преобладают кардиальные дизавтономические проявления, сухость кожных покровов и другое [32]. Изолированность вегетативных проявлений ИВН описана выше.

Вариабельность уровня церебральной перфузии при резком повышении и понижении АД структур головного мозга вследствие ОГ и ГП может, по данным литературы, способствовать развитию когнитивного дефицита, что может повлиять на результаты исследования интеллектуально-мнестических функций [33]. Кроме того, риск развития взаимосвязанных сердечно-сосудистых и когнитивных нарушений повышается у пожилых людей, что напрямую связано со снижением адаптации церебральных ауторегуляторных механизмов [13]. При этом на сегодняшний день не разработано четких диагностических критериев нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений и когнитивного дефицита при α -синуклеинопатиях, что обуславливает необходимость дальнейшего исследования. Таким образом, с учетом вышесказанного, неотъемлемым, на наш взгляд, является проведение у таких пациентов

тестов, направленных на выявление когнитивного дефицита классическими методиками (MMSE, FAB, MoCA, FCSRT и другие), совместно с оценкой вегетативных функций.

ВНС анатомо-физиологически связана в первую очередь с сердечно-сосудистой и эндокринной системами. Этот факт обуславливает целесообразность исследования variability ритма сердца (VРС) при неврологической патологии. Исследование VРС при α -синуклеинопатиях позволяет не только диагностировать нейрогенный вегетативный дефицит, но и выявить, предупредить возможные сопутствующие сердечно-сосудистые нарушения соматического генеза, своевременно подобрать адекватную терапию. Перспективным видится исследование ЧСС при каждой отдельно взятой СП для определения возможных критериев данного показателя в зависимости от фенотипа заболевания, его длительности и тяжести. Так, описаны специфические изменения VРС у пациентов с БП в зависимости от наличия/отсутствия поведенческих нарушений в REM-фазу сна: описана значительная и положительная корреляция между показателями парасимпатической системы и когнитивными и аффективными поведенческими симптомами [34]. Спектральный анализ нарушений ритма сердца при БП и МСА может проводиться лежа и в момент проведения орто- и клиностатической пробы [29].

Важным является факт того, что особенности патогенеза именно нейрогенной ОГ предполагают неэффективность проведения маневра Вальсальвы, в отличие от других форм данной патологии [13].

Как было указано ранее, по данным современной литературы основным механизмом развития вегетативных нарушений при БП и ДТЛ считается дегенерация постганглионарных симпатических волокон в отличие от МСА, несмотря на постмортальные находки дегенеративных изменений в периферических волокнах ВНС и при данной α -синуклеинопатии. Нарушение постганглионарной кардиальной симпатической иннервации возможно оценить путем проведения сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ (метайодбензилгуанидином). ^{123}I -МИБГ аналогичен норадреналину, что обуславливает ценность данной методики [35]. После внутривенного введения ^{123}I -МИБГ при помощи специализированной гамма-камеры фиксируется поглощение препарата в сердце и средостении, после чего проводится сравнительный анализ и высчитывается соотношение поглощения препарата в данных зонах. Полученный показатель — так называемый C/Sp индекс (H/M ratio), для каждого пациента он индивидуален [36]. При этом рассчитать можно как раннее, так и позднее (в динамике)

накопление препарата. Снижение индекса обоих параметров показывает нарушение поглощения ^{123}I -МИБГ тканью миокарда, что отражает нарушение симпатической иннервации.

С учетом вышесказанного ниже предложен начальный алгоритм выявления нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений:

- сбор жалоб, анамнеза, проведение нейропсихологического исследования с использованием шкал;
 - клиноортостатическая проба, тилт-тест;
 - маневр Вальсальвы;
 - для выявления возможной нейрогенной ГП, в том числе в ночное время, проведение суточного мониторирования ЭКГ и АД по Холтеру;
 - исследование ночного диуреза (определение наличия натрийуреза) и снижения общего внутрисосудистого объема крови в ночное время. Низкий уровень натрия, в свою очередь, может приводить к ухудшению состояния, в частности, при болезни Паркинсона, вплоть до картины псевдоакинетического криза при выражено низких значениях [37];
 - клинический анализ крови и дополнительные исследования при подозрении на анемию. Коррекция анемии при ее наличии (поскольку уровень гемоглобина влияет на количество оксида азота — мощного вазодилататора);
 - исследование уровня норадреналина крови;
 - по результатам осмотра и исследований — уточнение наличия значимой сопутствующей патологии.
- Более высокотехнологичные и, возможно, менее доступные методы диагностики целесообразно применять впоследствии, при сохранении трудности в постановке диагноза после проведения вышеуказанного алгоритма.

Способы профилактики и лечения нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях

Немедикаментозные методы

Вследствие зачастую сложного подбора медикаментозной терапии, преимущественно длительной (3–4 недели) необходимости оценки эффекта терапии немедикаментозные методы лечения играют ведущую роль в терапии нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений при α -синуклеинопатиях. Важно донести до пациента особенности имеющих у него изменений, влияния различных бытовых факторов на усиление или уменьшение выраженности тех или иных симптомов, в частности информирование пациента о рисках в ночное время (ночная нейрогенная гипертензия горизонтального положения, подъем с кровати в ночное время, использование препаратов для лечения сопутствующих заболеваний и другое).

1. Рацион питания

Особенности влияния различных продуктов питания на уровень АД делают диету одним из важнейших аспектов немедикаментозной коррекции нейрогенных сердечно-сосудистых нарушений.

Целесообразно соблюдение следующих принципов рациона питания:

- снижение (вплоть до отказа) употребления кофеина и алкоголя, бутылочных соков, газированных напитков;

- снижение (вплоть до отказа) употребления продуктов, богатых углеводами с высоким гликемическим индексом;

- увеличение потребления жидкости до 2–2,5 л воды в день, преимущественно в утреннее и дневное время. С учетом большего влияния ортостатических нарушений в утреннее время и возможного развития постпрандиальной гипотензии после завтрака наибольшую долю объема суточного употребления жидкости целесообразно употреблять после пробуждения (до принятия вертикального положения и под контролем АД) и во время завтрака;

- при отсутствии противопоказаний возможно рекомендовать увеличение употребления соли (+1–2 чайные ложки в день) или употребление таблетированной соли.

2. Физическая активность и режим дня

- вследствие негативного влияния перегрева на физиологические свойства сосудистой стенки нежелательно посещение бани, сауны, длительные инсоляции;

- соблюдение осторожности при купании в водоемах и бассейне, особенно при входе и выходе (причина аналогична предыдущему пункту);

- соблюдение осторожности после приема пищи (в течение двух часов) в связи с возможным риском развития постпрандиальной гипотензии;

- выполнение физических упражнений следует выполнять в сидячем или лежащем положении, это позволяет избежать «порочного круга» ОГ;

- не увеличивать самостоятельно физической активности, делать упражнения под контролем врачей-специалистов (невролога, кардиолога, врача лечебной физкультуры). Примеры упражнений, выполняемых в горизонтальном или сидячем положении: имитация езды на велосипеде, гребли на лодке, повороты туловища, движения конечностями и тому подобное;

- строгое ограничение пребывания в горизонтальном положении в дневное время (профилактика развития и усиления нейрогенной ГП).

3. Дополнительные рекомендации

- использование компрессионного трикотажа и абдоминальных бандажей, ношение чулок с вы-

сокой талией с уровнем венозной компрессии 10–15 мм рт. ст. (при выраженных ортостатических изменениях);

- использование абдоминального бандажа с уровнем венозной компрессии до 40 мм рт. ст. при нарушениях движения в нижних конечностях;

- наклон (подъем) головного конца кровати до угла 30 градусов для профилактики ночной ГП;

- возможность использования провокационных факторов ОГ для снижения ночного натрийуреза и профилактики ночной нейрогенной ГП: употребление на ночь закусок, содержащих углеводы, небольшого количества алкоголя (при отсутствии противопоказаний).

Медикаментозное лечение

1. Ортостатическая гипотензия

Медикаментозная терапия при ОГ должна быть направлена на увеличение периферического сосудистого сопротивления и расширения внутрисосудистого объема с помощью препаратов с вазопрессорной активностью (α 1- и α 2-адреномиметики, минералокортикоиды). Тактика предпочтения выбора того или иного препарата описана выше. Однако медикаментозное лечение нейрогенной ОГ, безусловно, должно быть индивидуальным, поскольку подтвержденных данных о большей эффективности при начальном выборе одного или другого препарата на сегодняшний день нет. В зависимости от ситуации (степень выраженности, сопутствующая патология) возможна как монотерапия, так и совместное применение препаратов. В связи с риском развития и прогрессирования ночной ГП прием препаратов с вазопрессорным эффектом перед сном строго не рекомендован.

Для расширения внутрисосудистого объема возможно использование синтетического минералокортикоида флудрокортизона. Это синтетический минералокортикоид, увеличивающий реабсорбцию натрия и воды в почках, действием которого является увеличение внутрисосудистого объема и повышения АД независимо от положения тела. Необходим постепенный подбор дозы, не превышающей 0,1 или 0,2 мг/сут. Более высокая дозировка способствует меньшей эффективности и риску токсического эффекта (нефротоксический эффект, гипертрофия левого желудочка сердца, гипокалиемия, отек дистальных отделов ног). Максимальный терапевтический эффект достигается через 1–2 недели после начала лечения [38].

Увеличение периферического сосудистого сопротивления с помощью препаратов с вазопрессорной активностью, например, мидодрина. Мидодрин преобразуется в активный метаболит десглимидо-

дрин, агонист α 1-адренорецепторов, таким образом сужая артериальную и венозную сосудистую сеть, создавая увеличение АД [39]. Целесообразно использование в лечении патологий со стабильным снижением АД не менее чем на 15 мм рт. ст. Прием мидодрина нужно осуществлять не менее чем за 3–4 часа до сна. К его преимуществам относится отсутствие влияния на ЧСС, так как мидодрин не стимулирует сердечные бета-адренергические рецепторы. Вследствие слабой диффузии через гематоэнцефалический барьер он не имеет побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. К побочным действиям мидодрина относятся ночная нейрогенная гипертензия покоя, парестезии, зуд кожи головы, задержка мочеиспускания.

2. Гипертензия горизонтального положения

Медикаментозное лечение нейрогенной ГП предполагает использование антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II) преимущественно в вечернее время под контролем АД. Каптоприл — 25 мг перед сном, небиволол — 5 мг перед сном, лозартан — 50 мг перед сном. Возможно использование нитроглицеринового пластыря — 0,1 мг/час на ночь (снять пластырь утром).

Важно учитывать возможное влияние препаратов «длинного» ночного действия, таких как блокаторы кальциевых каналов, на усиление ОГ в утреннее время.

Важна также долгосрочная оценка реакции как на применяемую лекарственную терапию, так и на рекомендованные немедикаментозные мероприятия изменения образа жизни: режима, питания, проводимые пациентом, родственниками, специалистами. На наш взгляд, с учетом необходимости мониторинга ряда факторов для ведения пациентов, особенно с выраженными и трудно корригируемыми нарушениями, по аналогии с реабилитационными мероприятиями целесообразно введение мультидисциплинарного подхода. Такая бригада специалистов может включать врача-невролога, врача-кардиолога, специалиста по лечебной физической культуре, а в ряде случаев — врача-эндокринолога и врача-психиатра (при необходимости — психотерапевта, психолога). Мультидисциплинарный подход к терапии обеспечивает полноценную оценку имеющихся патологических изменений, максимально возможное влияние на факторы риска, оптимизацию немедикаментозной и медикаментозной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Mendoza-Velázquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BMW et al. Autonomic dysfunction in α -synucleinopathies. *Front Neurol*. 2019;10:363. doi:10.3389/fneur.2019.00363
- Coon EA, Cutsforth-Gregory JK, Benarroch EE. Neuro-pathology of autonomic dysfunction in synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):349–358. doi:10.1002/mds.27186
- Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1): S51–S69. doi:10.3233/JPD-179005
- Peelaerts W, Baekelandt V. α -Synuclein strains and the variable pathologies of synucleinopathies. *J Neurochem*. 2016;139(Suppl. 1):256–274. doi:10.1111/jnc.13595
- Jellinger KA, Wenning GK. Multiple system atrophy: pathogenic mechanisms and biomarkers. *J. Neural Transm*. 2016;123(6):555–572. doi:10.1007/s00702-016-1545-2
- Brown TP. Pure autonomic failure. *Pract Neurol*. 2017;17(5):341–348. doi:10.1136/practneurol-2016-001559
- Arai K, Kato N, Kashiwado K, Hattori T. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy. *Neurosci Lett*. 2000;296(2–3):171–173. doi:10.1016/s0304-3940(00)01623-2
- Palma J-A, Kaufmann H. Epidemiology, diagnosis, and management of neurogenic orthostatic hypotension. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(3):298–308. doi:10.1002/mdc3.12478
- Литвиненко И. В., Одинак М. М., Шатова А. В., Сологуб О. С. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007;3(19):43–49. [Litvinenko IV, Odnak MM, Shatova AV, Sologub OS. The structure of cognitive disorders at different stages of Parkinson's disease. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Meditsinskoi Akademii = Bulletin of the Military Medical Academy*. 2007;3(19):43–49. In Russian]
- Espay AJ, LeWitt PA, Hauser RA, Masellis M, Lang AE. Neurogenic orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson's disease and related synucleinopathies: prioritisation of treatment targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):954–966. doi:10.1016/S1474-4422(16)30079-5
- Low PA, Tomalia VA. Orthostatic hypotension: mechanisms, causes, management. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):220–226. doi:10.3988/jcn.2015.11.3.220
- Турушева А. В., Котовская Ю. В., Фролова Е. В. Ассоциация между изменением частоты сердечных сокращений при выполнении ортостатической пробы и падениями у полиморбидных пациентов старше 60 лет. Артериальная гипертензия. 2019;4(2):433–441. doi:0.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441 [Turusheva A. V., Kotovskaya Yu. V., Frolova E. V. Association between heart rate response during orthostatic test and falls in polymorbid patients aged 60 years and older. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(4):433–441. doi:0.18705/1607-419X-2019-25-4-433-441. In Russian]
- Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Exp Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(11):1263–1276. doi:10.1586/14779072.2015.1095090
- Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma J-A. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol*. 2018;83(3):522–531. doi:10.1002/ana.25170
- Palma J-A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and other synucleinopathies: introduction to the series. *Mov Disord*. 2018;33(3):347–348. doi:10.1002/mds.27347

16. Ma LY, Liu GL, Wang DX, Zhang MM, Kou W-Y, Feng T. Alpha-Synuclein in peripheral tissues in Parkinson's Disease. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(2):812–823. doi:10.1021/acscchemneuro.8b00383
17. Donadio V, Incensi A, Rizzo G, Capellari S, Pantieri R, Maserati MS et al. A new potential biomarker for dementia with Lewy bodies: Skin nerve α -synuclein deposits. *J Neurol*. 2017;89(4):318–326. doi:10.1212/WNL.0000000000004146
18. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):572–580.
19. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Verberne AJ, Riley TA. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 2):1035–1044. doi:10.1152/ajpregu.1993.264.6.R1035
20. Deguchi K, Sasaki I, Touge T, Tsukaguchi M, Takeuchi H, Kuriyama S. Abnormal baroreceptor-mediated vasopressin release as possible marker in early diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):110–115.
21. Duffin J, Sobczyk O, McKetton L, Crawley A, Poulblanc J, Venkatraghavan L et al. Cerebrovascular resistance: the basis of cerebrovascular reactivity. *Front Neurosci*. 2018;12:409. doi:10.3389/fnins.2018.00409. PMID: 29973862; PMCID: PMC6020782
22. Robertson AD, Messner MA, Shirzadi Z, Kleiner-Fisman G, Lee J, Hopyan J et al. Orthostatic hypotension, cerebral hypoperfusion, and visuospatial deficits in Lewy body disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22:80–86. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.019
23. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):724–729. doi:10.1016/j.parkreldis.2011.04.016
24. Киртаев С. Ю. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона и синдромах паркинсонизма: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13. СПб., 2004. 22 с. [Kirtaev SYu. Autonomic disorders in Parkinson's disease. PhD Thesis. SPb., 2004. 22 p. In Russian].
25. Литвиненко И. В., Дынин П. С., Труфанов А. Г. и др. Орган зрения как объект изучения нарушений когнитивных функций при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. 2019;6(2):105–114. doi:10.17116/jnevro2018118062105 [Litvinenko IV, Dynin PS, Trufanov AG, Gimadutdinov RF, Maltsev DS. Eye as an object of investigation of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018;118(6–2):105–114. doi:10.17116/jnevro2018118062105. In Russian].
26. Haubrich C, Pies K, Dafotakis M, Block F, Kloetzsch C, Diehl RR. Transcranial doppler monitoring in Parkinson's disease: cerebrovascular compensation of orthostatic hypotension. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(10):1581–1587. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.06.016
27. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS): Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res*. 2018;28(4):355–362. doi:10.1007/s10286-018-0529-8
28. Di Stefano C, Maule S. Treatment of supine hypertension in autonomic failure: a case series. *Clin Auton Res*. 2018;28(2):245–246. doi:10.1007/s10286-017-0479-6
29. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47(4):370–379. doi:10.1111/imj.13171
30. Palma J-A, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Tijero B, Berganzo K et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: how much you fall or how low you go? *Mov Disord*. 2015;30(5):639–645. doi:10.1002/mds.26079
31. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2003;18(7):738–750.
32. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88–100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
33. Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. *Eur Heart J* 2018;39(33):3135–3143. doi:10.1093/eurheartj/ehy418
34. Bugalho P, Mendonça M, Lampreia T, Miguel R, Barbosa R, Salavisa M. Heart rate variability in Parkinson disease and idiopathic REM sleep behavior disorder. *Clin Auton Res*. 2018;28(6):557–564. doi:10.1007/s10286-018-0557-4
35. Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord*. 2009;24(Suppl. 2):732–741. doi:10.1002/mds.22499
36. Jacobson AF, White S, Travin MI, Tseng C. Impact of concomitant medication use on myocardial 123I-mIBG imaging results in patients with heart failure. *Nucl Med Commun*. 2017;38(2):141–148. doi:10.1097/MNM.0000000000000619
37. Литвиненко И. В., Андреев П. В., Дынин П. С., Истомин В. В. Случай острой гипонатриемии при болезни Паркинсона, имитировавшей акинетический криз. *Неврологический журнал*. 2016;21(3):168–172. doi:10.18821/1560-9545-2016-21-3-168-172 [Litvinenko IV, Andreev RV, Dynin PS, Istomin VV. A case of acute hyponatremia simulating akinetic crisis in a Parkinson's disease patient. *Nevrologicheskiy Zhurnal = Neurological Journal*. 2016;21(3):168–172. doi:10.18821/1560-9545-2016-21-3-168-172. In Russian].
38. Quarracino C, Otero-Losada M, Capani F, Pérez-Lloret S. State-of-the-art pharmacotherapy for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(4):445–457. doi:10.1080/14656566.2020.1713097
39. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020;36(1):53–67. doi:10.1016/j.cger.2019.09.002

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович — начальник кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000–0001–8988–3011, e-mail: litvinenkoiv@gambler.ru;

Дынин Павел Сергеевич — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000–0001–5006–8394, e-mail: pavydinin@yandex.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: stasya71@yandex.ru;

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0003-3109-8795, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Наумов Константин Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-7039-2423, e-mail: naumov_k@list.ru.

Author information

Igor V. Litvinenko, MD, Head, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsurov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Pavel S. Dynin, MD, PhD, Academic Lecturer, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-5006-8394, e-mail: pavdynin@yandex.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Vladimir Yu. Lobzin, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0003-3109-8795, e-mail: vladimirlobzin@mail.ru;

Konstantin M. Naumov, MD, PhD, Senior Academic Lecturer, Department of Neurology Diseases, Kirov Military Medical Academy, ORCID: 0000-0001-7039-2423, e-mail: naumov_k@list.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.4:612.821.75

Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения

Е. Д. Спектор¹, К. А. Магомедова², М. Г. Полуэктов¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Россия

Контактная информация:

Спектор Екатерина Дмитриевна,
ФГАОУ ВО ПМГМУ
им. И. М. Сеченова,
д. 8, стр. 2, ул. Трубная, Москва,
Россия, 119991.
E-mail: Ekaterina.d.spektor@gmail.com

Статья поступила в редакцию
23.09.21 и принята к печати 24.10.21.

Резюме

Цель исследования — оценить влияние периодических движений конечностей во сне на вероятность развития острых сердечно-сосудистых событий. **Материалы и методы.** В исследование было включено 56 пациентов от 60 до 75 лет, не имеющих в анамнезе перенесенных острых сердечно-сосудистых событий. Всем испытуемым были проведены ночная актиграфия и кардиореспираторный мониторинг. Пациенты с индексом апноэ/гипопноэ более 5 в час сна были исключены из исследования ($n = 6$). На основании индекса периодических движений конечностей (ИПДК) были сформированы основная (ИПДК $\geq 15/ч$, $n = 26$) и контрольная (ИПДК $< 15/ч$, $n = 24$) группы, которые сравнивались между собой по распространенности и тяжести сердечно-сосудистой патологии и оценивались проспективно в течение 1 года на предмет развития острых сердечно-сосудистых событий. **Результаты.** Несмотря на равную представленность факторов риска сердечно-сосудистой патологии в двух исследуемых группах, пациенты из основной группы имеют большую вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в течение первого года (отношение шансов 1,07). **Заключение.** Повышенный ИПДК во сне можно рассматривать как потенциальный предиктор повышенного риска развития инфаркта мозга или транзиторной ишемической атаки. Тем не менее требуются дополнительные исследования для уточнения механизма данной связи.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, возраст, инфаркт мозга, транзиторная ишемическая атака, периодические движения конечностей, сон

Для цитирования: Спектор Е. Д., Магомедова К. А., Полуэктов М. Г. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):522–529. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-522-529

Incidence of ischemic stroke in patients with periodic limb movements in sleep: one-year follow-up

E. D. Spektor¹, K. A. Magomedova², M. G. Poluektov¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Corresponding author:

Ekaterina D. Spektor,
I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University,
8/2 Trubetskaya street, Moscow,
119991 Russia.
E-mail: Ekaterina.d.spektor@gmail.com

Received 23 September 2021;
accepted 24 October 2021.

Abstract

Objective. To assess the influence of periodic limb movements in sleep on the incidence of acute cardiovascular events. **Design and methods.** Fifty-six participants aged 60–75 years were included in the study. Eligibility criteria included no history of acute cardiovascular events and the presence of 1 or more risk factors for cardiovascular diseases. Nocturnal actigraphy and cardiorespiratory monitoring were performed. Patients with apnea/hypopnea index $> 5/h$ were excluded ($n = 6$). Based on periodic limb movements index (PLMI) two groups were formed: main (PLMI $\geq 15/h$, $n = 26$) and controls (PLMI $< 15/h$, $n = 24$). The groups were prospectively observed during 1 year. The endpoints of the study were cases of acute cardiovascular events. **Results.** Despite the similar prevalence of common risk factors for cardiovascular diseases in two groups, the patients with PLMI $\geq 15/h$ have a higher incidence of ischemic stroke within 1 year (odds ratio 1,07). **Conclusions.** Elevated PLMI might be regarded as a potential predictor for higher risk for ischemic stroke. Nevertheless, further investigations in the field are needed.

Key words: hypertension, age, stroke, transient ischemic attack, periodic limb movement, sleep

For citation: Spektor ED, Magomedova KA, Poluektov MG. Incidence of ischemic stroke in patients with periodic limb movements in sleep: one-year follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):522–529. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-522-529

Введение

Распространенность цереброваскулярных болезней и их роль как медико-социальной проблемы непрерывно растет, что объясняется таким общемировым трендом, как старение населения и увеличение в популяции числа лиц с факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения, цереброваскулярные заболевания занимают второе место в мире среди причин смертности [1]. В этой связи представляется актуальным выявление и изучение новых ФР ССЗ и, соответственно, точек приложения профилактического лечения.

Роль нарушений ночного сна в отношении сердечно-сосудистого риска активно изучается в по-

следние годы, и наиболее изученным в этом отношении является синдром обструктивного апноэ во время сна [2, 3]. При этом накапливаются данные о возможном влиянии периодических движений конечностей во сне (ПДК) на тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы и, как следствие, на уровень артериального давления (АД) во время ночного сна [2–6]. Связь ПДК и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, в том числе развития сердечно-сосудистых катастроф, изучена мало. Крупные проспективные исследования на эту тему в основном касаются сочетания синдрома беспокойных ног и ПДК, в то время как данные по влиянию изолированных ПДК в отсутствие клинических признаков синдрома беспокой-

ных ног представлены в литературе гораздо более скудно [7].

Патофизиологические механизмы ПДК изучены недостаточно полно, однако на сегодняшний день принято считать, что данное состояние выходит за рамки чисто двигательного феномена и включает в себя также вегетативную дисфункцию, а именно изменение variability сердечного ритма с увеличением тонуса симпатического звена автономной нервной системы [8–10], что проявляется повышением частоты сердечных сокращений [11–13] и уровня АД [12, 14–16]. При этом показано, что базальный тонус вегетативной нервной системы между сериями ПДК у таких пациентов остается неизменным [17], а выраженность данных транзиторных кардиоваскулярных эффектов коррелирует с индексом периодических движений конечностей (ИПДК) [4]. Как продемонстрировано М. Manconi и соавторами (2011), фазические изменения симпатического тонуса, сопровождающие эпизоды ПДК, нивелируются назначением агонистов дофаминовых рецепторов и, соответственно, сокращением ИПДК [18]. Данные результаты указывают на потенциальную возможность влиять на кардиоваскулярный риск, связанный с ПДК.

Современный взгляд на проблему ПДК подразумевает, что регулярное повышение симпатического тонуса во сне у пациентов с ПДК, приводящее к эпизодам подъема АД и частоты сердечных сокращений, может являться потенциальным ФР и фактором прогрессирования для кардиологических и цереброваскулярных заболеваний [2, 7, 19]. Так, продемонстрирована ассоциация ПДК с риском возникновения сердечно-сосудистых событий и/или смерти вследствие них [7], риском развития артериальной гипертензии [20] и фибрилляции предсердий у пожилых лиц [5], с гипертрофией левого желудочка и риском фатальных кардиоваскулярных событий [19], с морфологическими проявлениями церебральной микроангиопатии [21], с увеличением смертности среди пациентов с уменьшенной фракцией выброса левого желудочка [22] и среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью [6].

Таким образом, исследуемая тема является актуальной с точки зрения выявления новых подходов к ведению пациентов с ФР ССЗ, а также с учетом отсутствия общепринятой позиции в отношении клинического значения ПДК во сне.

Цель исследования — оценка влияния ПДК во сне на вероятность развития острых сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Коженикова Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова. В исследование были включены 56 пациентов, находящихся на стационарном лечении с диагнозом «Церебральная микроангиопатия», выставленном в соответствии с клиническими и нейровизуализационными критериями в соответствии со следующими критериями включения:

- возраст от 60 до 75 лет;
- возраст 1 и более ФР ССЗ.

Критериями невключения в исследование были:

- выраженная степень церебральной микроангиопатии (оценка по шкале Fazekas 3 балла);
- наличие нейродегенеративного заболевания;
- когнитивный нарушения степени деменции;
- наличие острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе;
- наличие системных заболеваний соединительной ткани;
- текущий прием препаратов, оказывающих влияние на движения конечностей во сне, — бензодиазепины, нейролептики, антидепрессанты.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова (№ 15–19/ 25.11.2019), всеми участниками до включения в исследование была подписана форма информированного согласия.

Со всеми пациентами проведена клиническая беседа. Оценка ФР ССЗ включала в себя вычисление индекса массы тела пациента, исследование уровня гликемии и общего холестерина натощак, сбор сведений о длительности и течении артериальной гипертензии, показателях АД, к которым пациент адаптирован на момент беседы, о наличии ишемической болезни и нарушений ритма сердца, стаже курения (в том числе при отказе от курения на момент исследования), злоупотреблении алкоголем. Все пациенты получали базисную терапию для коррекции модифицируемых ФР ССЗ в соответствии с текущими международными рекомендациями по первичной профилактике ССЗ [23]. Во время стационарного лечения ежедневно измерялось АД.

С целью определения параметров ночного сна всем испытуемым проводились ночная актиграфия и кардиореспираторный мониторинг. Актиграфия проводилась с помощью актиграфов SOMNOwatch™, полученные с каждой конечности данные были проанализированы отдельно с использованием программного обеспечения DOMINO® Light 4.0 (SOMNOmedics GmbH, Германия) с последующим вычислением следующих показателей: общее количество движений конечностей, коли-

чество движений ног в 1 час сна — индекс движений ног, ИПДК. На основании ИПДК (количество движений в 1 час сна) сформированы основная (ИПДК $\geq 15/ч$) и контрольная (ИПДК $< 15/ч$) группы пациентов. Кардиореспираторный мониторинг проводился с помощью портативного прибора Model Somnocheck Micro (Loewenstein Medical, Weinmann Medical Technology, Гамбург, Германия). Анализ данных осуществлялся в ручном режиме для вычисления индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Пациенты, имеющие индекс апноэ/гипопноэ более 5 эпизодов в час сна, исключались из исследования как подозрительные в отношении синдрома обструктивного апноэ во время сна ($n = 6$).

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 1 года наблюдения. Также в качестве вторичных конечных точек оценивались исходы: 1) развитие острого инфаркта миокарда в течение 1 года наблюдения; 2) госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или нарушений ритма сердца в течение 1 года наблюдения.

Проспективная оценка состояния пациента через 1 год наблюдения осуществлялась с помощью телефонной беседы о наличии вышеуказанных событий в течение последнего года, а также путем анализа базы данных единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (ЕМИАС).

Статистическая обработка данных производилась с помощью языка программирования R, версия 4.0.3 (использованы пакеты: базовый, “psych”, “stats”, “ggplot2”). Описательные статистики для количественных переменных представлялись в виде простого среднего арифметического и стандартного отклонения. Описательные статистики для номинальных переменных были представлены в виде ча-

стот и долей в выборке. Проверка распределения на нормальность производилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение групп по количественным показателям, с учетом малого количества наблюдений и отсутствия нормального распределения, производилось с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Анализ номинальных показателей осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Для оценки влияния параметров ПДК на уровень АД в различных подгруппах пациентов применялся двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Для оценки влияния ПДК на конечные точки исследования был применен метод логистической регрессии. Различия считались значимыми при величине уровня значимости p менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

Полученные группы (табл. 1) значимо не различались по половому составу, возрасту, модифицируемым ФР ССЗ (индекс массы тела, уровень АД, гликемии, холестерина, курение, злоупотребление алкоголем).

При оценке влияния параметров двигательной активности во сне (общее количество движений ног, индекса неперидических движений ног и ИПДК) на сердечно-сосудистую патологию (уровень АД, распространенность ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, гиперхолестеринемии) без учета каких-либо демографических факторов не получено статистически значимых результатов. При применении двухфакторного дисперсионного анализа с целью проверки гипотезы о неодинаковом влиянии наличия ПДК в различных подгруппах пациентов было получено статистически значимое ($p = 0,03$) взаимодействие возраста и ИПДК (рис. 1):

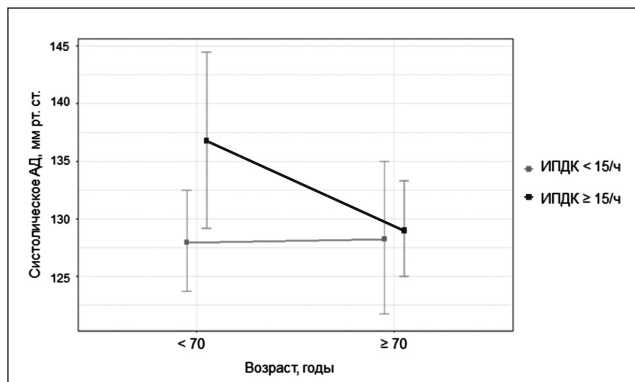
Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p-значение
n, чел.	26	24	—
Пол (м: ж)	13:13	9:15	0,407
Возраст, годы, Me (Iqr)	66,5 (8,8)	67 (5,5)	0,792
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Iqr)	26 (3,7)	25,5 (6,9)	0,683
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (Iqr)	133,3 (16,3)	128,8 (13)	0,109
Уровень гликемии натощак, ммоль/л, Me (Iqr)	5,7 (1,7)	5,8 (1,2)	0,954
Уровень общего холестерина, ммоль/л, Me (Iqr)	5,4 (1,9)	5,6 (2,5)	0,93
Наличие ИБС, количество человек (%)	12 (46,2)	8 (33,3)	0,399
Злоупотребление алкоголем в анамнезе, количество человек (%)	3 (11,4)	0 (0)	0,235
Курение в анамнезе, количество человек (%)	5 (19,2)	5 (20,8)	1

Примечание: Me — медиана; Iqr — межквартильный размах; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 1. Взаимосвязь индекса периодических движений конечностей во сне и уровня систолического артериального давления



Примечание: АД — артериальное давление; ИПДК — индекс периодических движений конечностей; по оси x — возрастные группы пациентов; по оси y — среднее систолическое артериальное давление, измеренное за время нахождения на стационарном лечении.

так, в более молодой группе пациентов (до 70 лет, $n = 35$) наличие повышенного ИПДК оказывает значимое влияние на уровень АД, в то время как в подгруппе от 70 лет ($n = 15$) такого эффекта не наблюдается. Медиана и межквартильный размах систолического АД за время стационарного лечения в подгруппе пациентов моложе 70 лет составили 135 (20) мм рт. ст. в основной группе и 128 (13) мм рт. ст. в контрольной группе, в подгруппе пациентов 70 лет и старше — 128 (8,3) и 130 (12) мм рт. ст. в основной и контрольной группе соответственно.

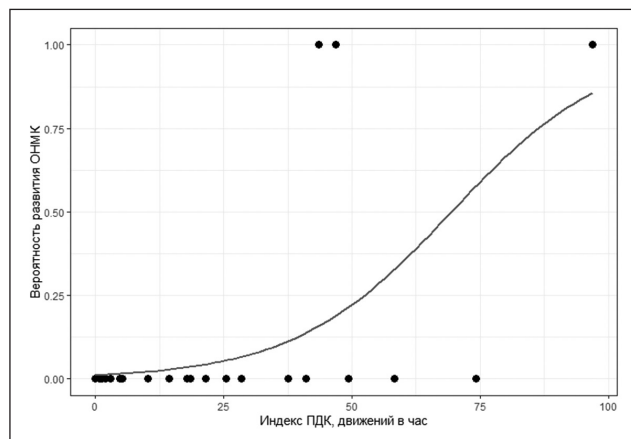
Был произведен анализ данных проспективного наблюдения с оценкой конечных точек исследования, результат которого отображен в таблице 2. Срок наблюдения длительностью 1 год прошли 27 человек (14 из основной группы, 13 из контрольной группы), из оставшихся 29 человек 6 были исключены из исследования по причине наличия синдрома обструктивного апноэ сна, оставшиеся 23 челове-

ка продолжают наблюдаться (срок наблюдения на момент написания статьи составил менее 1 года).

С учетом отсутствия наступления части конечных точек (табл. 2) оценке подлежало влияние ПДК на развитие ОНМК по ишемическому типу (в том числе транзиторной ишемической атаки) и на госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. С данной целью был использован метод логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступала вероятность интересующего события, а в качестве независимых — общее количество движений конечностей и ИПДК.

Значимого влияния движений во сне на развитие нестабильной стенокардии выявлено не было

Рисунок 2. Вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в течение 1 года в зависимости от индекса периодических движений конечностей во сне



Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; индекс ПДК — индекс периодических движений конечностей; по оси x — индекс периодических движений конечностей во сне (количество движений в 1 час сна); по оси y — вероятность развития острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу (инфаркта головного мозга, транзиторной ишемической атаки) в течение 1 года наблюдения.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Событие	Основная группа	Контрольная группа
Всего прошедших 1 год наблюдения, n	14	13
ОНМК по ишемическому типу, n (инфаркт мозга, ТИА)	3 (2 инфаркта мозга, 1 ТИА)	0
Внутричерепное кровоизлияние, n	0	0
ОИМ, n	0	0
Госпитализация по поводу нарушений ритма сердца или нестабильной стенокардии, n	1 (нестабильная стенокардия)	0

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторно-ишемическая атака; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

($p = 0,97$), что ожидаемо ввиду малого числа наблюдений.

Было выявлено статистически значимое влияние как общего количества движений ног во сне ($p = 0,04$), так и ИПДК ($p = 0,039$) на риск развития ОНМК по ишемическому типу в течение 1 года (рис. 2).

Коэффициент уравнения β_1 логистической регрессии составил для абсолютного числа движений ног 0,018 (стандартная ошибка 0,009) при свободном члене $\beta_0 = -7,08$ (стандартная ошибка 3,0). Для индекса периодических движений ног получены коэффициенты $\beta_1 = 0,065$ (стандартная ошибка 0,03) и $\beta_0 = -4,5$ (стандартная ошибка 1,6). Вероятность развития интересующего исхода вычисляется по формуле (1), где β_0 и β_1 — обсужденные выше коэффициенты уравнения, а x — величина независимой переменной.

$$\pi_i = \frac{e^{-\beta_0 + \beta_1 \cdot x}}{1 + e^{-\beta_0 + \beta_1 \cdot x}} \approx 0,029 \approx 3\% \quad (1)$$

Подставив полученные коэффициенты в уравнение (1), получаем вероятность (incidence) развития ОНМК по ишемическому типу (инфаркта мозга или ТИА) в течение 1 года при ИПДК равным 15/ч равную 0,029 или около 3%. Соответственно, шанс (odds) развития события будет равен $3/97 \approx 3\%$. При этом отношение шансов (odds ratio) при увеличении ИПДК на 1 движение в час составляет $e^{\beta_1} \approx 1,07$ (то есть при каждом увеличении показателя на единицу шанс события увеличивается на 7%).

Обсуждение

Проведенное исследование имеет два компонента: одномоментное сравнение групп с целью установления разницы в степени выраженности и распространенности сердечно-сосудистой патологии и проспективную часть, в ходе которой оценивалось наступление конечных точек исследования в двух группах.

Литературные данные, имеющиеся на сегодняшний день, свидетельствуют о большей распространенности у лиц с ПДК во сне кардиологической патологии, что косвенно свидетельствует об ассоциации этих событий, но не позволяет установить причинно-следственную связь. В проведенном исследовании не удалось выявить более тяжелое течение артериальной гипертензии или большую представленность ишемической болезни сердца или нарушений ритма сердца в группе пациентов с ПДК во сне. Это позволило сформировать сопоставимые по кардиологической коморбидности группы, которые могут быть подвергнуты сравнительному анализу

в ходе дальнейшего проспективного наблюдения. С другой стороны, были получены данные, свидетельствующие о неоднозначном влиянии ПДК на уровень АД в различных возрастных группах, что может свидетельствовать о большем значении данного ФР для пациентов моложе 70 лет, в то время как в более старшем возрасте статистически значимого влияния не наблюдается. Эти данные согласуются с результатами, полученными J. Espinar-Sierra и соавторами (1997) [20] и могут быть расценены как проявление большей чувствительности к колебаниям вегетативного тонуса, наблюдаемого во время сна, у пациентов с меньшей длительностью кардиологической патологии.

Проспективное наблюдение пациентов с целью оценки наступления исследуемых конечных точек на момент наступления исследования не завершено, однако полученные данные в отношении 27 испытуемых позволяют получить статистически значимые результаты, свидетельствующие о повышенном риске развития ОНМК по ишемическому типу у пациентов с повышенным ИПДК во сне по сравнению с сопоставимой по сопутствующей кардиологической патологии группой контроля. Сходный дизайн имеет исследование M. Mirza и соавторов (2013), однако в качестве конечных точек в данной работе оценивались развитие гипертрофии левого желудочка и смертность вследствие ССЗ в целом [19]. Аналогичные результаты приводятся в систематическом обзоре, выполненном T. Kendzerska и соавторами (2017) [7], однако отдельно риск ОНМК у пациентов с ПДК во сне не изучался. Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с полученными ранее результатами и обладают научной новизной. К ограничениям исследования следует отнести малый объем выборки и короткий срок наблюдения. Есть основания считать, что продолжающееся наблюдение испытуемых выявит новые данные, касающиеся рисков развития острых сердечно-сосудистых событий.

Выводы

Таким образом, в исследовании выявлено отрицательное прогностическое значение повышенного ИПДК во время ночного сна в отношении развития ОНМК, а также более негативное влияние данного двигательного феномена на уровень артериальной гипертензии в более молодой группе пациентов, что может быть принято во внимание при оценке индивидуальных рисков, а также для дальнейших исследований в данном направлении. Обнаруженные эффекты согласуются с литературными данными, имеющимися на сегодняшний день, и позволяют говорить о наличии ПДК как

потенциальном ФР сердечно-сосудистой патологии, однако точный патофизиологический механизм этой связи на сегодняшний день остается неясным. При последующем накоплении сведений о неблагоприятной прогностической роли ПДК будет рационально исследование вопроса о целесообразности фармакологической коррекции данного синдрома и ассоциированных с ним вегетативных нарушений. Практически значимым результатом прояснения данной научной проблемы является потенциальное улучшение качества ведения больных с ФР ССЗ и улучшение исходов у данной группы пациентов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке стипендиальной программы Германской службы академических обменов (DAAD), предназначенной для финансирования исследовательских проектов под двойным руководством, персональный номер стипендиата 91775226. / The work was supported by the scholarship program of the German Academic Exchange Service (DAAD), designed to finance research projects under dual supervision, the personal number of the scholarship holder is 91775226.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Доклад ВОЗ. Информационный бюллетень № 310. 2013. [WHO report. Newsletter No. 310. 2013. In Russian].
2. Culebras A. Sleep stroke and poststroke. *Neurol Clin.* 2012;30(4):1275–1284.
3. Mims KN, Kirsch D. Sleep and stroke. *Sleep Med Clin.* 2016;11(1):39–51.
4. Koo BB, Sillau S, Dean DA, Lutsey PL, Redline S. Periodic limb movements during sleep and prevalent hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension.* 2015;65(1):70–77.
5. May AM, Blackwell T, Stone KL, Cawthon PM, Sauer WH, Varosy PD et al. Longitudinal relationships of periodic limb movements during sleep and incident atrial fibrillation. *Sleep Med.* 2017;25:78–86.
6. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):447–451.
7. Kendzerska T, Kamra M, Murray BJ, Boulos MI. Incident cardiovascular events and death in individuals with restless legs syndrome or periodic limb movements in sleep: A Systematic Review. *Sleep.* 2017;40(3).
8. Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study. *BMC Neurol.* 2013;13:139.
9. Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, Haba-Rubio J, Roche F. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(5):1096–1104.
10. Sforza E, Roche F, Pichot V. Determinants of nocturnal cardiovascular variability and heart rate arousal response in restless legs syndrome (RLS)/Periodic Limb Movements (PLMS). *J Clin Med.* 2019;8(10):1619.
11. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(7):1282–1290.
12. Sieminski M, Pyrzowski J, Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep. *Sleep Breath.* 2017;21(2):497–503.
13. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep.* 1999;22(5):575–580.
14. Cassel W, Kesper K, Bauer A, Grieger F, Schollmayer E, Joeres L et al. Significant association between systolic and diastolic blood pressure elevations and periodic limb movements in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2016;17:109–120.
15. Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, Lavigne G, Colombo R, Lanfranchi PA et al. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med.* 2013;14(6):555–561.
16. Siddiqui F, Strus J, Ming X, Lee IA, Chokroverty S, Walters AS. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1923–1930.
17. Palma JA, Alegre M, Valencia M, Artieda J, Iriarte J, Urrestarazu E. Basal cardiac autonomic tone is normal in patients with periodic leg movements during sleep. *J Neural Transm.* 2014;121(4):385–390.
18. Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Clemens S, Rundo F, Oldani A et al. Effects of acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome on heart rate variability during sleep. *Sleep Med.* 2011;12(1):47–55.
19. Mirza M, Shen WK, Sofi A, Jahangir A, Mori N, Tajik AJ et al. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(7):783–790.
20. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51(3):103–107.
21. Спектор Е. Д., Полуэктов М. Г. Периодические движения конечностей во сне и клинко-морфологические проявления церебральной микроангиопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021;121(4–2):75–79. [Spektor ED, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and clinicomorphological features of cerebral small vessel disease. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2021;121(4. Vyp. 2):75–79. In Russian].
22. Yatsu S, Kasai T, Suda S, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M et al. Impact on clinical outcomes of periodic leg movements during sleep in hospitalized patients following acute decompensated heart failure. *Circ J.* 2017;81(4):495–500.
23. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* Am Heart Ass. 2019;140(11):e596–e646.

Информация об авторах

Спектор Екатерина Дмитриевна — аспирант кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0714-9476, e-mail: ekaterina.d.spektor@gmail.com;

Магомедова Карема Абдулмукимовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ, ORCID: 0000-0003-1317-8126, e-mail: kareмка13@mail.ru;

Полуэктв Михаил Гурьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии института клинической медицины ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И. М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru.

Author information

Ekaterina D. Spektor, MD, PhD Student, Chair of Neurology and Neurosurgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0003-0714-9476, e-mail: ekaterina.d.spektor@gmail.com;

Karema A. Magomedova, MD, PhD, Assistant, Chair of Neurology, Dagestan State Medical University, ORCID: 0000-0003-1317-8126, e-mail: kareмка13@mail.ru;

Michael G. Poluektov, MD, PhD, Associate Professor, Chair of Neurology and Neurosurgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ORCID: 0000-0001-6215-0918, e-mail: polouekt@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.24-008.444

Суточные профили артериального давления у больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна в различных возрастных группах

А. Н. Кучмин, В. В. Екимов, Д. А. Галактионов,
И. М. Борисов, А. В. Шевелев, Т. С. Свёклина
Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Галактионов Денис Александрович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
Суворовский пр., д. 67, лит. 3,
Санкт-Петербург, Россия, 191311.
E-mail: pvbvmeda@mail.ru

Статья поступила в редакцию
28.09.2021 и принята к печати
01.11.2021.

Резюме

Актуальность. Обструктивное апноэ во время сна (ОАС) является частым спутником артериальной гипертензии (АГ) и обнаруживается не менее чем у 50% пациентов с АГ. Эпизоды транзиторной обструкции дыхательных путей во сне влияют на суточный профиль артериального давления (АД), приводя к превалированию ночной гипертензии. В настоящее время взаимосвязь между ОАС и суточным профилем АД изучена, в то время как зависимость частоты различных суточных профилей АД от тяжести ОАС и возраста пациентов остается малоизвестной. **Целью** настоящей работы явилось определение суточных профилей АД у лиц с АГ и ОАС в зависимости от тяжести ОАС и возраста. **Материалы и методы.** В исследование включили 236 пациентов с АГ, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в клинике за период с 2008 по 2021 годы, у которых методом кардиореспираторного мониторинга было диагностировано ОАС: у 84 больных — ОАС легкой степени тяжести (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) < 15 эпизодов/час сна), у 46 пациентов — ОАС средней степени тяжести ($15 \leq \text{ИАГ} < 30$ эпизодов/час сна), у 106 больных — тяжелый СОАС (ИАГ ≥ 30 эпизодов/час сна). В контрольную группу были включены 140 больных АГ без ОАС. Все пациенты опытной и контрольной групп были поделены на 3 возрастные подгруппы: моложе 45 лет, от 45 до 59 лет и 60 лет и старше. Исходно всем пациентам выполняли: кардиореспираторное мониторирование («Кардиотехника-07–3/12Р», Инкарт, Россия), суточное мониторирование АД (ВрLab, Нижний Новгород, Россия). **Результаты.** Отмечена связь распределения суточных профилей АД у лиц с АГ и СОАС с возрастом, отличающаяся от таковой у больных с АГ без СОАС (за исключением пожилых пациентов), а также связь суточных профилей АД с тяжестью нарушений дыхания во сне. В молодом и среднем возрасте преобладают прогностически неблагоприятные профили non-dipper и night-peaker. Среди пациентов с СОАС в подгруппах молодого и среднего возраста тяжесть нарушений дыхания во сне была связана с суточным профилем АД. Прогностически неблагоприятные суточные профили non-dipper и night-peaker встречались чаще у пациентов с СОАС тяжелой

степени, что не наблюдалось в подгруппе пожилых пациентов. В старшей возрастной группе, в сравнении с пациентами более молодого возраста, чаще встречался суточный профиль over-dipper, и частота его не зависела от тяжести СОАС. **Заключение.** В работе показана связь между возрастом лиц с СОАС, тяжестью нарушений дыхания во сне и распределением суточных профилей АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, обструктивное апноэ во время сна, суточный профиль артериального давления, симпатическая система, возраст

Для цитирования: Кучмин А. Н., Екимов В. В., Галактионов Д. А., Борисов И. М., Шевелев А. А., Свёклина Т. С. Суточные профили артериального давления у больных с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во время сна в различных возрастных группах. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(5):530–535. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-530-535

Blood pressure profiles in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea in different age groups

A. N. Kuchmin, V. V. Ekimov, D. A. Galaktionov, I. M. Borisov, A. V. Sheveliov, T. S. Svekлина
Military Medical State Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Denis A. Galaktionov,
Military Medical State Academy
named after S. M. Kirov,
63-Z Suvorovsky avenue,
St Petersburg,
191311 Russia.
E-mail: pvbvmeda@mail.ru

*Received 28 September 2021;
accepted 1 November 2021.*

Abstract

Background. Obstructive sleep apnea (OSA) is frequently associated with hypertension (HTN), and about 50% hypertensive patients have concomitant OSA. Episodes of transient upper airway obstruction affect the daily blood pressure profile, leading to nocturnal HTN. Although the general relationship between OSA and the daily blood pressure profile is known, the association between the frequency of various daily blood pressure profiles and OSA severity as well as the age-specific differences remain unknown. **The aim** of the study was to determine the daily blood pressure profiles in patients with HTN and OSA, depending on the OSA severity and age. **Design and methods.** The study included 236 HTN patients underwent treatment in the period from 2008 to 2021 years and were diagnosed with OSA by cardiorespiratory monitoring: 84 patients had mild OSA (apnea/hypopnea index (AHI) < 15 episodes/h), 46 patients — moderate OSA ($15 \leq \text{AHI} < 30$ episodes/h), and 106 patients — severe OSA ($\text{AHI} \geq 30$ episodes/h). The control group included 140 HTN patients without OSA. Both groups were divided into 3 age subgroups: younger than 45 years, 45–59 years and ≥ 60 years. At baseline, all patients underwent cardiorespiratory monitoring (“Kardiotekhnika-07–3/12P”, Inkart, St Petersburg, Russia) and 24-hour blood pressure (BP) monitoring (BPLab, Nizhny Novgorod, Russia). **Results.** We found an association between the distribution of daily BP profiles and age, which differs from that in HTN patients without OSA. Non-dipper and night-peaker BP profiles are predominant in young and middle age. Among OSA patients, the severity of OSA was associated with the BP profiles only in the young and middle-age groups. Unfavorable BP profiles (non-dipper and night-peaker) were more common in patients with severe OSA, which was not observed in elderly subgroup. In the elderly, compared to younger patients, the over-dipper profile was the most common and its frequency was not associated with OSA severity. **Conclusions.**

The study shows the relationship between the age of patients with HTN and OSA, the OSA severity and the distribution of daily BP profiles.

Key words: hypertension, obstructive sleep apnea, daily blood pressure profile, sympathetic system, age

For citation: Kuchmin AN, Ekimov VV, Galaktionov DA, Borisov IM, Sheveliov AA, Sveklina TS. Blood pressure profiles in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea in different age groups. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):530–535. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-530-535

Введение

Каждый год от сердечно-сосудистых заболеваний умирает больше людей, чем от любой другой причины. Артериальная гипертензия (АГ) является серьезным заболеванием, которое значительно увеличивает риск сердечных, мозговых, почечных и других осложнений [1–3]. По данным первого всеобъемлющего глобального анализа тенденций в распространенности АГ, за последние 3 десятилетия количество взрослых людей с АГ во всем мире увеличилось с 650 миллионов до 1,28 миллиарда человек, но только 14% контролируют артериальное давление (АД) [4].

Одним из методов диагностики АГ является суточное мониторирование АД (СМАД). С точки зрения прогноза, СМАД лучше предсказывает поражение органов-мишеней, чем офисное измерение АД [5]. Кроме того, было показано, что среднее 24-часовое амбулаторное АД имеет более тесную связь с патологическими или фатальными событиями и является более чувствительным, чем офисное АД, предиктором риска таких сердечно-сосудистых исходов, как нефатальные или фатальные коронарные события и инсульт [6–8]. Еще одним преимуществом СМАД является определение суточного профиля АД. Нормальным суточным профилем АД считается вариант *dipper*, при котором отмечается снижение АД в ночное время на 10–20% в сравнении с дневными величинами. Другие варианты суточного профиля АД — *non-dipper*, *night-peaker* и *over-dipper* — сопровождаются повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [9, 10].

Обструктивное апноэ во время сна (ОАС) является частым спутником АГ. Эти 2 состояния часто сосуществуют: около 50% пациентов с АГ имеют сопутствующий синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) [11]. Недавно полученные данные подтверждают мнение, что СОАС является наиболее распространенным фактором повышения АД у пациентов с резистентной АГ [12].

Эпизоды транзиторной обструкции дыхательных путей во время сна вызывают повышение систолического и диастолического АД и влияют на его суточный профиль, приводя к превалированию ночной гипертензии. При этом у многих пациентов АД остается повышенным и в дневное время, когда

дыхание нормальное. Причины такого суточного характера АГ у пациентов с ОАС включают гиперактивность симпатической нервной системы и изменения функции и структуры сосудов, вызванные оксидативным стрессом и воспалением [13].

В то время как в настоящее время изучена общая взаимосвязь между СОАС и суточным профилем АД, зависимость частоты различных суточных профилей АД от тяжести СОАС и возраста пациентов остается малоизвестной.

Целью настоящей работы явилось определение суточных профилей АД у больных с АГ и СОАС в зависимости от тяжести ОАС и возраста.

Материалы и методы

Данная работа выполнена на базе клиники пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

В исследование включили 236 пациентов с АГ (167 мужчин и 69 женщин), находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в клинике за период с 2008 по 2021 годы, у которых методом кардиореспираторного мониторирования был диагностирован СОАС: у 84 больных — СОАС легкой степени тяжести (индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) < 15 эпизодов/час сна), у 46 пациентов — СОАС средней степени тяжести ($15 \leq \text{ИАГ} < 30$ эпизодов/час сна), у 106 больных — тяжелый СОАС ($\text{ИАГ} \geq 30$ эпизодов/час сна). В контрольную группу были включены 140 больных АГ без динамической обструкции верхних дыхательных путей во время сна.

Все пациенты опытной и контрольной групп были поделены на 3 возрастные подгруппы: моложе 45 лет, от 45 до 59 лет и 60 лет и старше. На аналогичные возрастные группы были разделены обследуемые с АГ без СОАС.

Перед проведением исследования все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

При включении в исследование всем пациентам выполняли: кардиореспираторное мониторирование («Кардиотехника-07–3/12Р», Инкарт, Санкт-Петербург, Россия). Регистрировались следующие каналы: электрокардиограмма (12 отведений), спирография (оценка назального потока воздуха), реопневмограмма (оценка дыхательных усилий). В слу-

чае прекращения дыхания более 10 секунд визуализируемое на канале спирографа событие расценивалось как апноэ. Если по каналу спирографа наблюдалось снижение назального потока на 50% и более, а сатурация снижалась более чем на 3,5% от исходной, такое событие обозначалось как гипопноэ. Обструктивный или центральный генез остановки дыхания определялся по наличию и/или отсутствию дыхательных усилий по данным реопневмограммы соответственно [14].

Суточное мониторирование АД проводилось (BrLab, Нижний Новгород, Россия) в течение 25–26 часов. Рассчитывали среднее систолическое АД (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за день и за ночь, индексы времени для САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД днем и ночью, степень ночного изменения САД и ДАД с определением суточного профиля АД.

Если на момент обследования пациенты получали антигипертензивную терапию и их состояние позволяло отменить терапию, то препараты, снижающие АД, временно отменяли с последующим возобновлением приема и коррекцией антигипертензивной терапии после проведения суточного мониторирования АД.

Статистический анализ данных выполняли, применяя пакет программ Statistica for Windows 6.0 и IBM SPSS Statistics, version 25 (США). Применяли методы описательной статистики, также для оценки связи между частотой распределения профилей АД и возраста пациентов, а также тяжести СОАС использовали критерий хи-квадрат Пирсона. При малом количестве наблюдений использовали точный критерий Фишера. Различия считались значимыми при p -значении $< 0,05$, в случае множественных сравнений уровень p -значений рассчитывался с учетом числа сравнений.

Результаты

При оценке частоты различных суточных профилей АД в разных возрастных группах в половине случаев регистрировалось отсутствие достаточного снижения АД ночью: сочетание суточного профиля АД non-dipper и night-peaker зарегистрировано в 52%, 55% и 49% в младшей, средней и старшей возрастных группах соответственно.

Частота распределения суточных профилей АД у пациентов с СОАС в зависимости от возраста и тяжести СОАС представлена в таблице. У пациентов с СОАС суточный профиль dipper встречался реже, чем у больных АГ без СОАС (29% и 47% соответственно), в то время как прогностически неблагоприятные суточные профили non-dipper и night-peaker у лиц с СОАС в сравнении с контрольной группой

наблюдались чаще (34% и 23%, 25% и 16% соответственно).

Среди пациентов с СОАС суточный профиль night-peaker в подавляющем числе случаев регистрировался в группе молодого возраста, по сравнению со 2-й и 3-й возрастными подгруппами (38%, 30% и 12% случаев соответственно). Только в подгруппе молодого возраста частота выявления суточного профиля night-peaker значительно превышала таковую в контрольной группе.

Суточный профиль over-dipper чаще регистрировался в подгруппе пожилых пациентов (с одинаковой частотой среди лиц с СОАС и без СОАС — 19% и 20%) при сравнении с группами среднего и молодого возраста.

Анализ частоты суточного профиля АД в зависимости от тяжести СОАС демонстрирует повышение частоты таких прогностически неблагоприятных вариантов, как non-dipper и night-peaker, с увеличением тяжести СОАС (табл. 2), при этом с увеличением возраста частота тяжелого СОАС также повышалась.

Анализ распределения суточных профилей АД у больных СОАС с учетом не только возраста, но и тяжести заболевания показал ассоциацию как наличия СОАС, так и степени его тяжести с распределением суточных профилей АД (хи-квадрат = 40,58, $p < 0,001$). Наиболее значимые различия выявлены в подгруппе молодого возраста (хи-квадрат = 45,58, $p < 0,001$) по сравнению с подгруппой среднего возраста (хи-квадрат = 19,1, $p < 0,05$). В то же время при анализе результатов распределения суточных профилей АД у пожилых пациентов в зависимости от тяжести СОАС значимых различий выявлено не было (хи-квадрат = 2,34, $p = 0,98$). В старшей возрастной группе, в сравнении с пациентами более молодого возраста, чаще встречался суточный профиль over-dipper и частота его у пожилых не зависела от тяжести СОАС.

Ограничения исследования

Необходимо признать, что проведенное нами исследование сопряжено с определенными ограничениями, которые необходимо принимать во внимание при оценке результатов. Пациентам с тяжелой АГ, в лечении которых одновременно применялось 3 и более антигипертензивных препаратов, по этическим соображениям отменять антигипертензивную терапию было невозможно. В связи с этим они не были включены в исследование. Также на суточную динамику АД могли оказать влияние и другие механизмы, которые в данной работе не изучались.

ЧАСТОТА СУТОЧНЫХ ПРОФИЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ТЯЖЕСТИ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ

Суточные профили АД	Возрастные группы											
	до 44 лет				45–59 лет				60 лет и старше			
	СОАС, степень тяжести		Без СОАС		СОАС, степень тяжести		без СОАС		СОАС, степень тяжести		без СОАС	
	Легкая, n = 19	Средняя, n = 13	Тяжелая, n = 34	n = 62	Легкая, n = 32	Средняя, n = 14	Тяжелая, n = 34	n = 48	Легкая, n = 33	Средняя, n = 19	Тяжелая, n = 38	n = 30
Dipper	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
	4 (22%)	2 (15%)	9 (27%)	34 (53%)	16 (50%)	2 (15%)	8 (23%)	22 (45%)	12 (42%)	5 (24%)	11 (29%)	10 (33%)
Non-dipper	9 (44%)	8 (62%)	5 (15%)	12 (19%)	8 (25%)	8 (57%)	10 (30%)	10 (21%)	10 (30%)	8 (42%)	16 (37%)	10 (33%)
Night-peaker	3 (17%)	2 (15%)	20 (58%)	8 (14%)	6 (19%)	3 (21%)	15 (44%)	10 (21%)	4 (13%)	2 (11%)	5 (13%)	4 (14%)
Over-dipper	3 (17%)	1 (8%)	–	8 (14%)	2 (6%)	1 (7%)	1 (3%)	6 (13%)	5 (15%)	4 (23%)	8 (21%)	6 (20%)

Примечание: СОАС — синдром обструктивного апноэ во сне; АД — артериальное давление.

Заключение

В работе показана связь между возрастом больных СОАС, тяжестью динамической обструкции верхних дыхательных путей и распределением суточных профилей АД.

В молодом возрасте чаще встречались прогностически неблагоприятные суточные профили АД — non-dipper и night-peaker. С возрастом частота выявления этих вариантов суточного профиля АД уменьшалась.

У молодых пациентов и пациентов среднего возраста с тяжелым СОАС наиболее часто встречался суточный профиль night-peaker и практически не встречался суточный профиль over-dipper, что может быть сопряжено с повышением риска развития фатальных и нефатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при тяжелом СОАС [5]. У пожилых пациентов с различной степенью тяжести СОАС частота выявления суточного профиля over-dipper была сопоставимой и не отличалась от таковой в группе контроля, что может свидетельствовать о том, что гиперактивация симпатической нервной системы у пожилых не столь значима, как у молодых, и не оказывает выраженного влияния на суточную динамику АД даже при тяжелом СОАС [3]. Полученные данные о различиях в суточной динамике АД у пациентов с СОАС необходимо учитывать при хронотерапии АГ у данной категории больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations 2020. Russian

Cardiology Journal. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].

3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339

4. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398:957–80. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1

5. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyjn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235–41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087262

6. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757

7. Constanti M, Floyd CN, Glover M, Boffa R, Wierzbicki AS, McManus RJ. Cost-effectiveness of initiating pharmacological treatment in stage one hypertension based on 10-year cardiovascular disease risk. *Hypertension*. 2021;77:682–691. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14913

8. Hulterantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4–13. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.05.006

9. Shahaj O, Denny D, Schwappach A, Pearce G, Epiphaniou E, Parke H et al. Supporting self-management for people with hypertension: a meta-review of quantitative and qualitative systematic reviews. *J Hypertens*. 2019;37(2):264–279. doi:10.1097/HJH.0000000000001867

10. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Biló G et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359–66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221

11. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; 58(2):811–817. doi:10.1161/HypertensionAHA.111.179788

12. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Hypertension*. 2014;63(2):203–209. doi:10.1161/hypertensionAHA.113.00613

13. Dopp JM, Reichmuth KJ, Morgan BJ. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2007; 9(6):529–34. doi:10.1007/s11906-007-0095-2

14. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667–689.

Информация об авторах

Кучмин Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0003–2888–9625, e-mail: kuchmin.63@maul.ru;

Екимов Виталий Викторович — капитан медицинской службы, адъюнкт кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0003–3750–4301, e-mail: v.ekimov2012@mail.ru;

Галактионов Денис Александрович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, преподаватель кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0003–0514–302X, e-mail: pvbvmeda@mail.ru

Борисов Игорь Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0001–5075–9515, e-mail: askbo@mail.ru;

Швелёв Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, старший преподаватель кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0002–6986–8655, e-mail: tuostax@mail.ru;

Свёклина Татьяна Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, ORCID: 0000–0001–9546–7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru.

Author information

Alexei N. Kuchmin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0003–2888–9625, e-mail: kuchmin.63@maul.ru;

Vitaly V. Ekimov, MD, Captain of the Medical Service, Adjunct, Propaedeutics of Internal Diseases Department, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0003–3750–4301, e-mail: v.ekimov2012@mail.ru;

Denis A. Galaktionov, MD, PhD, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Assistant Professor, Department of Naval Therapy, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0003–0514–302X, e-mail: pvbvmeda@mail.ru;

Igor M. Borisov, MD, PhD, Assistant Professor, Propaedeutics of Internal Diseases Department, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0001–5075–9515, e-mail: askbo@mail.ru;

Andrei A. Sheveliov, MD, PhD, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Assistant Professor, Department of Military Therapy, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0002–6986–8655, e-mail: tuostax@mail.ru;

Tatiana S. Sveklina, MD, PhD, Assistant Professor, Propaedeutics of Internal Diseases Department, Military Medical State Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000–0001–9546–7049, e-mail: Sveklinats@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64-053.9

Плейотропное влияние хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме

Н. М. Агарков^{1,2}, О. И. Охотников³, С. И. Корнеева³,
Е. О. Москалева², А. А. Москалев², В. И. Коломиец³,
А. М. Маркелова³, Е. А. Маркелова⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет», Курск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения», Курск, Россия

Контактная информация:

Агарков Николай Михайлович,
ФГБОУ ВО «Юго-Западный
государственный университет»,
ул. 50 лет Октября, д. 94, Курск,
Россия, 305040.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
29.12.20 и принята к печати 20.04.21.*

Резюме

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) при метаболическом синдроме (МС) в пожилом возрасте способствует формированию когнитивных нарушений и тревожно-депрессивных расстройств. **Цель исследования** — изучить психологическое состояние пожилых пациентов с АГ и МС на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование у пациентов 60–74 лет с АГ и МС. ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина назначалась в дозе 5/10/10 мг в виде вечернего приема (после 20:00 часов, основная группа, n = 63) или в утреннее время (контрольная группа, n = 58 пациентов). Для оценки когнитивных нарушений применялась шкала Mini-Mental State Examination (MMSE), для оценки тревожно-депрессивных нарушений — опросник Спилбергера–Ханина и шкала Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D). **Результаты.** Показано, что степень выраженности названных отклонений психологического состояния в большей степени снижается через 1 год под воздействием антигипертензивной ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии (вечерний прием), чем при традиционном применении (утренний прием) при эквивалентной дозировке 5/10/10 мг в сутки в обоих случаях. Динамика когнитивных нарушений при хронотерапевтическом подходе у больных 60–74 лет с АГ и МС характеризуется повышением среднего балла по шкале MMSE с исходного $17,8 \pm 0,3$ до $23,5 \pm 0,4$ балла ($p = 0,13$) против $16,9 \pm 0,3$ до $20,4 \pm 0,4$ балла ($p = 0,148$) при утреннем приеме препарата. Ситуативная тревожность снизилась с $40,0 \pm 2,2$ до $30,6 \pm 1,8$ балла ($p = 0,009$)

и с $40,8 \pm 2,5$ до $33,5 \pm 1,9$ балла ($p = 0,011$), личностная тревожность с $48,8 \pm 2,0$ до $26,4 \pm 1,9$ ($p = 0,003$) и с $44,9 \pm 1,9$ до $30,7 \pm 1,7$ ($p = 0,008$) балла при вечернем и утреннем приеме соответственно. Депрессивные нарушения уменьшились незначительно при вечернем приеме в сравнении с традиционной схемой (14,1% против 7,7%, $p = 0,214$), но, несмотря на это, в обеих группах соответствовали расстройствам депрессивного спектра. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности влияния хронотерапевтического, чем традиционного применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психоэмоциональное состояние пациентов с АГ и МС.

Ключевые слова: психологическое состояние, артериальная гипертензия, метаболический синдром, фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина, пожилой возраст, хронотерапия

Для цитирования: Агарков Н. М., Охотников О. И., Корнеева С. И., Москалева Е. О., Москалев А. А., Коломиец В. И., Маркелова А. М., Маркелова Е. А. Плейотропное влияние хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние пожилых пациентов с артериальной гипертензией при метаболическом синдроме. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):536–545. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-536-545

Pleiotropic effect of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on the psychological state in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome

N. M. Agarkov^{1,2}, O. I. Okhotnikov³, S. I. Korneeva³, E. O. Moskaleva², A. A. Moskaev², V. I. Kolomiets³, A. M. Markelova³, E. A. Markelova⁴

¹ South-Western State University, Kursk, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

³ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

⁴ Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Medical Devices, Kursk, Russia

Corresponding author:

Nikolay M. Agarkov,
South-Western State University,
50 Let Oktyabrya street, 94, Kursk,
305040 Russia.
E-mail: vitalaxen@mail.ru

Received 29 December 2020;
accepted 20 April 2021.

Abstract

Background. Hypertension (HTN) in metabolic syndrome (MS) in the elderly contributes to the formation of cognitive disorders and anxiety-depressive disorders. **Objective.** To study the psychological state of elderly patients with HTN and MS treated by evening versus morning dosing of a fixed combination (FC) of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin. **Design and methods.** In a randomized, double-blind, controlled trial 63 patients aged 60–74 years with HTN and MS received a FC of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin at a dose of 5/10/10 mg in the evening (after 20:00 hours) (study group) And 58 patients aged 60–74 years with HTN and MS took the drug in the morning (control group). Cognitive dysfunction was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE), anxiety and depressive disorders were assessed by State-Trait Anxiety Inventory adapted by Yu. Khanin and scale of the Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D). **Results.** In evening dosing group, MMSE result increased from $17,8 \pm 0,3$ to $23,5 \pm 0,4$ points ($p = 0,13$) vs. $16,9 \pm 0,3$ to $20,4 \pm 0,4$ points ($p = 0,148$) in morning dosing. Situational anxiety score decreased from $40,0 \pm 2,2$ to $30,6 \pm 1,8$ points ($p = 0,009$) vs. from $40,8 \pm 2,5$ to $33,5 \pm 1,9$ points ($p = 0,011$), and personal anxiety score from $48,8 \pm 2,0$ to $26,4 \pm 1,9$ points ($p = 0,003$) and from $44,9 \pm 1,9$ to $30,7 \pm 1,7$ points ($p = 0,008$) in evening and morning dosing, respectively. Depressive disorders decreased similarly and slightly in both groups (14,1% versus 7,7% in evening and morning

dosing, respectively, $p = 0,214$). **Conclusions.** The results indicate that chronotherapy is more effective than the traditional use of a FC of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in HTN associated with MS.

Key words: psychological continuum, hypertension, metabolic syndrome, fixed combination, elderly age, chronotherapy

For citation: Agarkov NM, Okhotnikov OI, Korneeva SI, Moskaleva EO, Moskalev AA, Kolomiets VI, Markelova AM, Markelova EA. Pleiotropic effect of chronotherapy with a fixed combination of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin on the psychological state in elderly hypertensive patients with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):536–545. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-536-545

Введение

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) при метаболическом синдроме (МС) рассматривается исследователями как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и осложнений, особенно у пациентов пожилого возраста [1, 2]. У пациентов с АГ и МС риск развития сердечно-сосудистых осложнений возрастает в 2–3 раза, а риск сахарного диабета и смерти от всех причин — в 5 раз по сравнению с больными без МС [3].

АГ в большинстве стран встречается у 50–60% пожилых людей [4], а в нашей стране в названной возрастной когорте достигает 75–80% [1]. Среди населения в связи с повышением возраста увеличивается распространенность МС. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что частота МС увеличивается постепенно по мере старения организма, резко возрастая у лиц старше 50 лет, и достигает максимального значения в 60–69 лет [4]. Тенденция к непрерывному увеличению числа пациентов с МС, наблюдаемая в пожилом и старческом возрасте, позволяет считать МС возраст-ассоциированным заболеванием [1].

АГ при МС среди пожилого населения индустриальных стран встречается в настоящее время от 44,9% в Японии [5] до 50,9% в Испании [6]. АГ при МС у больных пожилого и старческого возраста протекает тяжелее, с более выраженными нарушениями углеводного обмена и поражением системы кровообращения [7]. У пациентов 60–74 лет с АГ в сочетании с МС часто диагностируются тревожно-депрессивные расстройства [8, 9]. АГ при МС оказывает существенное влияние на формирование у пожилых людей когнитивных нарушений, которые, наряду с тревожно-депрессивными расстройствами, редко анализируются на фоне проводимого антигипертензивного лечения. Известно о влиянии лекарственных препаратов с антихолинергической нагрузкой на когнитивные функции у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ [10]. Однако оценка влияния других групп антигипертензивных препаратов (АГП), в том числе фиксированной комбинации (ФК) амлодипина, лизиноприла и розувастатина при традиционном (утреннем приеме), у пациентов с АГ и МС на психологическое состо-

яние не нашла отражения в научных публикациях. Не сообщается также о динамике психического статуса пожилых пациентов с АГ и МС при использовании вышеуказанной ФК в режиме хронотерапии (вечернем приеме препарата), несмотря на то, что показаны преимущества вечернего приема по сравнению с утренним применением антигипертензивных средств разных фармакологических классов в повышении их эффективности и в улучшении суточного профиля артериального давления (АД) [11, 12].

Цель исследования — изучить плейотропное влияние хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологическое состояние у пожилых пациентов с АГ и МС.

Материалы и методы

В клинических условиях в городской клинической больнице № 1 города Курска в 2016–2019 годах проведено двойное слепое контролируемое исследование. В основную группу (ОГ) рандомизировано 78 пациентов в возрасте 60–74 лет с АГ и МС, но из-за потери связи с 9 пациентами и исключением 6 пациентов, которым потребовалось изменение лечения, в анализ включено 63 пациента. Пациентам ОГ проведена хронотерапия ФК «Эквимер» (Гедеон Рихтер ОАО, Венгрия), содержащей амлодипин, лизиноприл и розувастатин в дозе 5/10/10 мг в вечернее время (после 20:00). При этом под хронотерапевтическим подходом понималось использование АГП в вечернее время, что соответствует общепринятым требованиям [13–18]. Контрольная группа (КГ) пациентов 60–74 лет с АГ и МС, первоначально включавшая 69 человек из-за выбытия 11 человек, в исследовании представлена 58 пациентами, получавшими ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в утренние часы (традиционная терапия) в той же дозировке 5/10/10 мг. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл.).

При диагностике МС учитывались критерии, изложенные в «Рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома» второго пересмотра [19]. Основным критерием диагностики

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ОБЕИХ ГРУПП ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ (M ± SD)

Показатель	КГ, n = 58	ОГ, n = 63	p-значение
Возраст, годы	70,2 ± 4,5	69,4 ± 4,4	0,398
ИМТ, кг/м ²	31,9 ± 5,1	30,2 ± 3,3	0,412
Мужчины/женщины, абс. ч	28/30	28/35	0,095
Длительность АГ, годы	10,6 ± 3,4	9,8 ± 4,2	0,342
1-я степень АГ, %	22	23	0,556
2-я степень АГ, %	36	40	0,247
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	163,8 ± 9,4	162,8 ± 7,8	0,462
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	98,7 ± 5,2	100,9 ± 4,5	0,249
ЧСС, уд/мин	76,0 ± 6,4	77,6 ± 5,7	0,318
ОТ, см			
Мужчины	107,2 ± 7,1	109,4 ± 6,7	0,286
Женщины	103,4 ± 2,2	112,8 ± 2,4	0,117
ОХС, ммоль/л	6,4 ± 1,5	6,8 ± 1,2	0,204
ТГ, ммоль/л	2,8 ± 0,4	3,0 ± 0,3	0,238

Примечание: КГ — контрольная группа; ОГ — основная группа; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды.

МС являлся центральным (абдоминальным) тип ожирения — окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [19]. Дополнительными критериями МС выступали:

- АГ (АД > 130/85 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (> 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (< 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (> 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах > 7,8 и < 11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлось основанием для диагностирования МС [19].

Диагностика АГ основывалась на «Национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» 4-го пересмотра [20].

Критериями исключения выступали: возраст < 45 и > 74 лет; наличие сахарного диабета 2-го типа, АГ 3-й степени; психическое заболевание и недееспособность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественное новообразование; наличие за последние полгода перенесенного острого инфаркта миокарда, аортокоронарного шунтирования, чрескожного коронарного вмешательства, острого нарушения мозгового кровообращения, острого воспалительного процесса; когнитивных нарушений тяжелой степени, синдрома старческой астении.

Изучение когнитивных нарушений проводилось до начала лечения и через 1 год по шкале Mini-Mental-State-Examination (MMSE) [21]. Градация степени выраженности когнитивных дисфункций выполнялась по следующей шкале: 0–10 баллов — тяжелые нарушения, 11–19 баллов — нарушения умеренной степени, 20–23 балла — легкая степень выраженности деменции, 24–27 баллов — преддементные когнитивные нарушения [21].

Ситуативная и личностная тревожность оценивалась по опроснику Спилбергера–Ханина [22]. Уровень ситуативной и личностной тревожности определялся в зависимости от величины суммы баллов: 20–35 баллов — низкий уровень, 36–50 — средний, 51–60 — повышенный, 61–70 — выраженный, 71–80 баллов — высокий. Наличие депрессивного состояния оценивалось по шкале Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) [23]. По количеству набранных пациентами баллов выделялись: отсутствие депрессии — до 18 баллов, расстройства депрессив-

ного спектра — от 18 до 24 баллов и депрессивное состояние — свыше 24 баллов.

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) после получения письменного согласия пациентов на участие в исследовании.

При обработке полученных данных (программа Statistica 10.0) использовались непараметрические критерии χ^2 и Т-Уайта. Для определения распределения показателей и симметрии применялся критерий Шапиро–Уилка. Значимость различий долей оценивали по критерию Фишера.

Результаты

Когнитивные нарушения по среднеарифметическому баллу шкалы MMSE у больных обеих групп на начальном этапе наблюдения соответствовали умеренной степени выраженности (рис. 1).

Проведенная хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в течение 12 месяцев позволила снизить когнитивный дефицит у включенных в исследование пациентов, независимо от способа применения ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина, но более существенно в ОГ. Когнитивные нарушения по шкале MMSE отсутствовали после вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у 12,3% (доверительный интервал (ДИ) 9,4 ÷ 13,9) больных ОГ и 7,5% (ДИ 5,3 ÷ 9,2) больных КГ при традиционном лечении ($p = 0,148$). Однако улучшение когнитивных функций после лечения пожилых пациентов с АГ и МС оказалось выраженным в большей степени в ОГ (32,4% (ДИ 29,1 ÷ 34,8)) ($p = 0,13$) против 20,7% (ДИ 17,0 ÷ 22,5) в КГ.

Хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина сопровождалась снижением ситуативной тревожности у больных обеих групп (рис. 2),

Рисунок 1. Динамика когнитивных нарушений по среднему баллу шкалы MMSE при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (а) и утреннем (б) у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

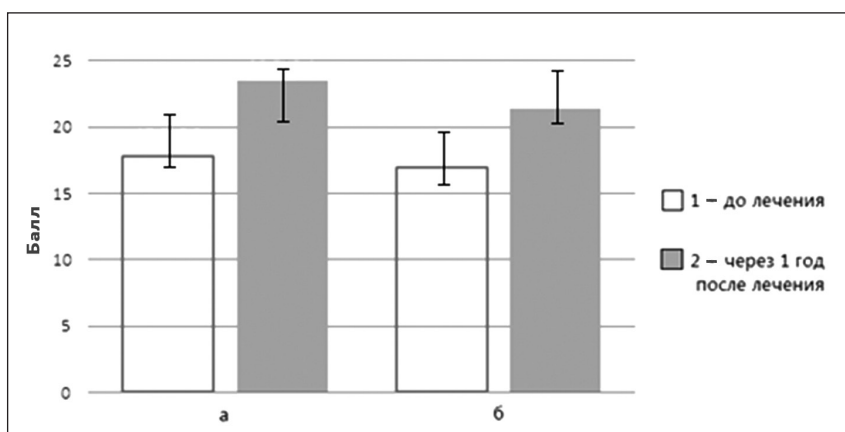


Рисунок 2. Динамика ситуативной тревожности при вечернем приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина (а) и утреннем (б) у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

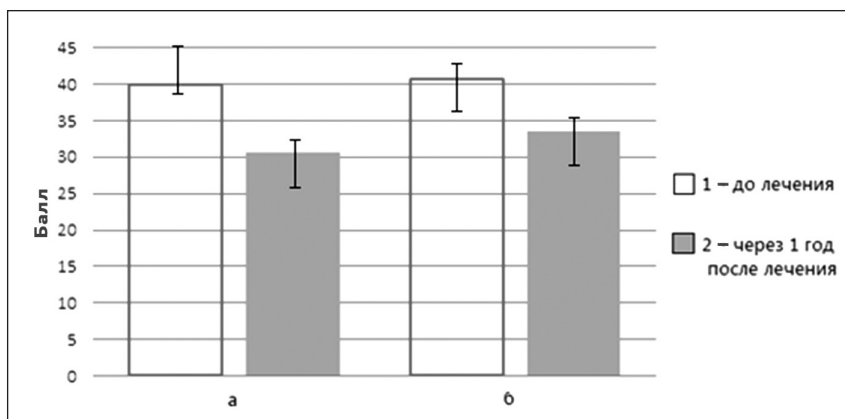


Рисунок 3. Динамика личностной тревожности при вечернем (а) и утреннем (б) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)

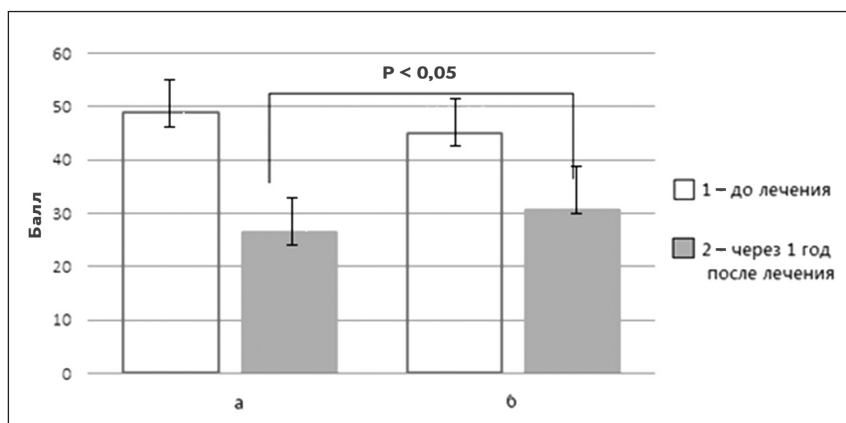
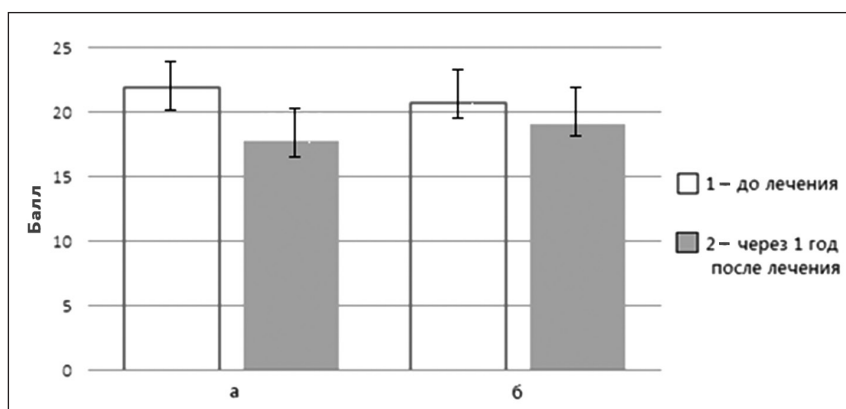


Рисунок 4. Динамика депрессивных нарушений по шкале CES-D при вечернем (а) и утреннем (б) приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома ($M \pm SD$)



и изначально средний ее уровень после лечения сменился на низкий.

О позитивном влиянии хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пожилых больных АГ при МС свидетельствуют также показатели личностной тревожности (рис. 3), ($p < 0,05$) снижение которых отмечено на момент завершения наблюдения.

Кроме того, хронотерапия ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина оказалась более эффективной, что подтверждается снижением среднего балла личностной тревожности после лечения в ОГ ($p < 0,05$).

На фоне хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина существенно снизилась степень депрессивных нарушений по шкале CES-D у больных обеих групп (рис. 4). Однако, независимо от способа применения, лечение не привело к устранению депрессии. Как в начале лечения,

так и на момент завершения наблюдения в обеих группах результаты по шкале CES-D расценивались как соответствующие расстройства депрессивного спектра.

Приверженность к антигипертензивной терапии через 1 год наблюдения у пациентов ОГ составляла 73,1%, а в КГ — 75,9%, то есть не было существенных различий при вечернем и утреннем использовании ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина.

Обсуждение

Хронотерапевтический подход в варианте вечернего приема АГП получает более широкое распространение, основной целью которого является повышение результативности антигипертензивного лечения. Исследования, в которых изучались преимущества хронотерапии АГ, продемонстрировали клинически значимые различия в эффективности

и безопасности АГП в зависимости от времени их приема: утром или вечером [13]. Прием лекарственных препаратов антигипертензивного действия перед сном позволяет снизить АД ночью, что имеет практическое значение, поскольку уменьшает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в результате 5–6-летнего наблюдения за пациентами с вечерним приемом АГП и большим снижением средненочного систолического АД установлено уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 61 % в сравнении с группой утреннего применения препаратов [11]. Вечернее использование АГП у пожилых как с изолированной АГ, так и коморбидной АГ с МС позволило достигнуть более низкого уровня средненочного систолического и диастолического АД и снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в конце исследования в 1,33 раза и 1,22 раза соответственно по величине относительного риска [12].

Хронотерапевтическое применение АГП (в вечернее время) у пациентов при изолированной или сочетанной АГ с МС является патогенетически более целесообразным и обоснованным, поскольку в ночные часы повышается активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и в связи с этим регистрируется недостаточное снижение АД ночью на фоне утреннего приема АГП [12, 15]. Так как уровень АД в ночной период зависит преимущественно от активности вышеназванных систем, АГП наиболее эффективны при приеме перед сном [13], в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, представленные в нашем исследовании ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина лизиноприлом.

Однако о влиянии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на изменение когнитивных функций у пожилых пациентов, равно как и другого возраста, с АГ и МС в научных публикациях не сообщается. При анализе литературы не выявлено также информации о влиянии этой ФК у пациентов с изолированной АГ. Известно лишь о том, что после шести месяцев лечения свободной комбинацией розувастатина с нимодипином у 60 наблюдавшихся пациентов с сердечно-сосудистой патологией и с умеренными когнитивными нарушениями, вызванными поражением мелких сосудов головного мозга, отмечалось улучшение когнитивного статуса, более выраженное, чем у пациентов КГ ($n = 60$), не получавших розувастатин, а принимавших только нимодипин [2]. Авторами сделан вывод о том, что комбинация розувастатина и нимодипина является безопасной и эффективной при лечении когни-

тивных нарушений у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При анализе когнитивных функций у пациентов 80 лет и старше с эссенциальной АГ, принимавших антихолинергические лекарственные средства, в отличие от пациентов, не принимавших подобные препараты, выявили более выраженное снижение когнитивных функций по следующим шкалам MMSE: узнаваемых картинок по Бостонскому тесту и по когнитивной субшкале ADAS-cog [10]. Так, средний балл по шкале MMSE составил 21 и 22,5 балла ($p < 0,040$), по Бостонскому тесту — 27 и 30 баллов ($p < 0,014$) и по субшкале ADAS-cog 16,7 и 12,7 балла ($p < 0,030$) у пациентов с эссенциальной АГ, принимавших и не принимавших антихолинергические препараты соответственно. По другим когнитивным шкалам наблюдалась тенденция в сторону когнитивного снижения, но результаты не достигли статистической значимости. При оценке уровня депрессии значимых различий по шкале GDS-15 в сравниваемых группах выявлено не было.

Превосходство хронотерапии АГ у пожилых людей с МС выявлено также по достижению контроля амбулаторного АД при вечернем приеме одного антигипертензивного препарата до 48,5 % и всех препаратов до 57,4 % в сравнении с утренним приемом всех антигипертензивных препаратов до 36 % [12].

Установленное нами более существенное позитивное влияние хронотерапии ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологический статус пациентов пожилого возраста с АГ при МС связано с достижением целевого уровня систолического АД у 82,3 % против 68,9 % при традиционном (утреннем) применении и, следовательно, с улучшением мозгового кровотока, способствующего редукции когнитивных нарушений и сосудистой деменции [24]. Показана корреляция между уровнем систолического АД и выраженностью сосудистой деменции [25].

Более выраженный нейропротективный (церебропротективный) эффект вечернего приема ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в настоящем исследовании связан также с тем, что, как установлено ранее при хронотерапии другими препаратами и, в частности, валсартаном, вследствие улучшения мозгового кровотока, в том числе эпифизарной области, происходят нормализация суточных биоритмов секреции мелатонина и повышение его в ночные часы, приводящее к стимуляции эндотелийзависимой вазодилатации с обеспечением антиоксидантного и противовоспалительного эффектов при вечернем применении, но менее существенных

при утреннем приеме [26]. Повышение же у пациентов с АГ нейровоспаления и оксидативного азота вызывают нейродегенерацию, приводящую к формированию когнитивных нарушений, депрессии и тревоги [24].

Вероятно, плейотропное влияние ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина на психологический статус пожилых пациентов с АГ и МС обусловлено наличием в ее составе амлодипина, относящегося к антагонистам кальция, способным, как установлено Т. Van Middelaar и соавторами (2017) [27], улучшать когнитивные функции у пациентов пожилого возраста.

Заключение

Применение у пожилых пациентов с АГ и МС фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина в режиме хронотерапии и по традиционной схеме улучшает психологический континуум. Однако более существенное снижение когнитивного дефицита, личностной тревожности и депрессивных нарушений отмечается при хронотерапевтическом подходе. На динамику ситуативной тревожности ФК амлодипина, лизиноприла и розувастатина в обследованных группах больных АГ на фоне МС оказывает значимое влияние только вечерний прием препарата. Поэтому проведение хронотерапии данной ФК у пациентов 60–74 лет с АГ в сочетании с МС позволит в большей степени сохранить психологический статус и функциональную активность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Сергеева В. А. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2013;91(6):4–8 [Sergeeva VA. Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2013;91(6):4–8. In Russian].
- Zhang J, Liu N, Yang Ch. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease. *Panminerva Med*. 2019;61(4):439–443. doi:10.23736/S0031-0808.18.034
- Toshima T. Risk factors for the metabolic syndrome components of hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia after living donor liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2019;1365(182):30695–30701. doi:10.1016/j.hpb.2019.08.008
- Сатыбалдиева А. Д. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у лиц пожилого и старческого возраста. Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2017;1:22–28. [Satybaldieva AD. Features of the course of essential arterial hypertension in the elderly and senile age. *Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Training of Doctors*. 2017;1:22–28. In Russian].

- Zhang J, Wang WL. Risk factors of metabolic syndrome after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14(6):582–587. doi:10.1016/s1499-3872(15)60037-6
- Ascaso JF. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular disease in a hypertriglyceridemic population. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):177–181. doi:10.1016/j.ejim.2010.12.011
- Гаспарян А. Ю. Особенности метаболического синдрома у лиц пожилого и старческого возраста, жителей блокадного Ленинграда. Системные гипертензии. 2008;5:263–269. [Gasparyan AYU. Features of metabolic syndrome in elderly and senile people, residents of besieged Leningrad. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2008;5:263–269. In Russian].
- Джериева И. С. Ассоциация между депрессией и метаболическим синдромом. Клиническая медицина. 2015;93(1):62–65. [Dzherieva IS. Association between depression and metabolic syndrome. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2015;93(1):62–65. In Russian].
- Михайловская Н. С. Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств с течением ишемической болезни сердца, коморбидной с метаболическим синдромом. Запорожский медицинский журнал. 2015;5:23–27. [Mikhailovskaya NS. Relationship of anxiety and depressive disorders with the course of coronary heart disease, comorbid with metabolic syndrome. *Zaporozhskii Meditsinskii Zhurnal = Zaporozhye Medical Journal*. 2015;5:23–27. In Russian].
- Остроумова О. Д. Влияние лекарственных препаратов с антихолинергической активностью на когнитивные функции пациентов 80 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):246–257 [Ostroumova OD. Effect of drugs with anticholinergic activity on the cognitive functions of patients 80 years and older with essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):246–257. In Russian].
- Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, Mojón A, Chayán L, Fontao MJ et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int*. 2013;30(1):176–191. doi:10.3109/07420528.2012.701131
- Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, Otero A, Moyá A, Ríos MT et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565–4576. doi:10.1093/eurheartj/ehz754
- Скибицкий В. В., Киселев А. А., Фендрикова А. В. Эффективность хронофармакотерапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и различной чувствительностью к соли. Кардиология. 2012; 58(8):12–19. doi:10.18087/cardio.2479 [Skibitsky VV, Kiselev AA, Fendrikova AV. Effectiveness of chronopharmacotherapy in salt-sensitive and salt-resistant patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012;58(8):12–19. doi:10.18087/cardio.2479. In Russian].
- Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. Сравнительный анализ влияния хронофармакотерапии на суточный профиль артериального давления, центральное давление в аорте и ригидность сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт. Российский кардиологический журнал. 2012;23(4): 56–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-56-66 [Skibitsky VV, Fendrikova AV, Opolskaya SV. Comparison of influence of various regimens of drug intake on 24 hour blood pressure, central aortic pressure and vascular wall stiffness in systemic hypertension patients with ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;23(4):56–66. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-56-66. In Russian].
- Селезнев С. В., Якушин С. С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артери-

альной гипертензией: результаты региональной программы «Хронос». Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245 [Seleznov SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study “Chronos”. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(2):237–245. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245. In Russian].

16. Roush GC, Fapohunda J, Kostis JB. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Clin Hypertens. 2014;16(8):561–568. doi:10.1111/jch.12354

17. Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Yasuda H. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney. Hypertens Res. 2017;40(5):413–422. doi:10.1038/hr.2016.166

18. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. Sleep Med Rev. 2017;33:4–16. doi:10.1016/j.smrv.2016.02.003

19. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). Практическая медицина. 2010;44(5):81–101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Prakticheskaya Meditsina = Practical Medicine. 2010;44(5):81–101. In Russian].

20. Национальные рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5–26. [National recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiology on the diagnosis and treatment of arterial hypertension (4th revision). Systemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2010;3:5–26. In Russian].

21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189–198. doi:10.1016/0022-3956(75) 90026-6

22. Ханин Ю. Л. Исследование тревоги в спорте. Вопросы психологии. 1978;6:92–99. [Khanin YuL. Research on anxiety in sports. Voprosy Psikhologii = Issues of Psychology. 1978;6:92–99. In Russian].

23. Андрущенко А. В., Дробижев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(D) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2003;103(5):11–18. [Andryushchenko AV, Drobizhev MYu, Dobrovolsky AV. Comparative evaluation of the CES-D, BDI and HADS(D) scale in the diagnosis of depression in General medical practice. Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova. 2003;103(5):11–18. In Russian].

24. Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507 [Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss NG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507. In Russian].

25. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. Cerebrovasc Dis. 2016;42(3–4):255–262.

26. Недогода С. В., Смирнова В. О., Барыкина И. Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна. Артериальная гипертензия. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. [Nedogoda SV, Smirnova VO,

Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VY, Palashkin RV, Popova EA. Effects of melatonin on blood pressure, endothelial function and vascular stiffness in patients with metabolic syndrome and sleep disorders. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(2):150–159. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-150-159. In Russian].

27. Middelaar T, Vught LA, Charante EP, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. J Hypertens. 2017;35(10):2095–2101.

Информация об авторах

Агарков Николай Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Охотников Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0002-7528-2968, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Корнеева Снежана Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-1793-4822, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Москалева Елена Олеговна — студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-8664-1225, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Москалев Александр Александрович — студент ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0003-1405-685X, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Коломиец Всеволод Игоревич — ординатор «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-1372-7519, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Маркелова Александра Михайловна — сотрудник фармацевтического факультета ФГБОУ «Курский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0003-4739-1806, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Маркелова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, сотрудник ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу средств медицинского применения», ORCID: 0000-0002-1014-9437.

Author information

Nikolay M. Agarkov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Biomedical Engineering, South-Western State University, Senior Researcher, Laboratory “Problems of Aging”, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4821-3692, e-mail: vitalaxen@mail.ru;

Oleg I. Okhotnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0002-7528-2968, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Snezhana I. Korneeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1793-4822, e-mail: mitikhina2@mail.ru;

Elena O. Moskaleva, Student, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-8664-1225, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Alexander A. Moskalev, Student, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0003-1405-685X, e-mail: news@bsu.edu.ru;

Vsevolod I. Kolomiets, MD, Resident, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1372-7519, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Alexandra M. Markelova, Employee, Faculty of Pharmacy, Kursk State Medical University, ORCID: 0000-0003-4739-1806, e-mail: kurskmed@mail.ru;

Elena A. Markelova, MD, PhD, Employee, Information and Methodological Center for Expertise, Accounting and Analysis of Medical Devices, ORCID: 0000-0002-1014-9437.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24-008.444-07-08:613.79

Симптоадреналовая активность и сон — поиск маркера гиперактивации при инсомнии

М. В. Бочкарев¹, М. А. Кулакова¹, В. В. Кемстач^{1,2},
А. Д. Гордеев², Е. А. Заброта², С. И. Осипенко^{1,3},
Т. В. Шашкова⁴, Л. С. Коростовцева¹, Ю. В. Свириев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский государственный педагогический университет
имени А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Бюджетное учреждение высшего профессионального
образования Ханты-Мансийского автономного округа —
Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская
академия», Ханты-Мансийск, Россия

Контактная информация:

Бочкарев Михаил Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: bochkarev_mv@almzovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
15.11.21 и принята к печати 01.12.21.*

Резюме

Актуальность. Инсомния влияет на активность симптоадреналовой системы, что ассоциировано с негативными последствиями для здоровья. **Цель исследования** — субъективная и объективная оценка показателей сна и экскреции метаэпинефрина в суточной моче у пациентов с инсомнией. **Материалы и методы.** Были включены пациенты с жалобами на нарушения сна и лица без жалоб на нарушения сна 18–75 лет. Субъективная оценка основных показателей сна за последний месяц проводилась по Питтсбургскому опроснику, дневная сонливость — по Эпвортской шкале сонливости, объективная оценка сна — по полисомнографии (ПСГ) в течение одной ночи. В течение 1 недели от проведения ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэпинефринов. **Результаты.** Нами не выявлено значимых различий между группами по возрасту, средней продолжительности сна за последний месяц и количеству пробуждений по данным Питтсбургского опросника, а также уровню дневной сонливости. Латентность ко сну в основной группе оказалась в среднем на 15 минут больше, чем в контрольной. Анализ основных параметров, характеризующих структуру сна по ПСГ, выявил значимые различия только по индексу апноэ-гипопноэ и индексу десатураций за час сна, которые были выше в контрольной группе. Различий в суточной экскреции метаэпинефринов с мочой в основной и контрольной группах не выявлено. Проведенный корреляционный анализ не показал значимой связи уровня метаэпинефринов с выраженностью сонливости и индексом периодических движений конечностей. **Заключение.** Проведенный анализ не показал значимых различий экскреции метаэпинефринов в суточной моче и основных показателей сна при

объективной оценке по ПСГ среди лиц с инсомнией и без значимых нарушений сна. Дальнейшая работа требуется для уточнения маркеров инсомнии и негативного влияния на здоровье.

Ключевые слова: инсомния, метаэпинефрины, полисомнография, Питтсбургский опросник, нарушения сна

Для цитирования: Бочкарев М. В., Кулакова М. А., Кемстач В. В., Гордеев А. Д., Заброда Е. Н., Осипенко С. И., Шашкова Т. В., Коростовцева Л. С., Сviryaev Ю. В. Симптоадреналовая активность и сон — поиск маркера гиперактивации при инсомнии. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552

Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia

M. V. Bochkarev¹, M. A. Kulakova¹, V. V. Kemstach^{1, 2}, A. D. Gordeev², E. A. Zabroda², S. I. Osipenko^{1, 3}, T. V. Shashkova⁴, L. S. Korostovtseva¹, Yu. V. Sviryaev¹
¹ Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia
² Herzen State Pedagogical University of Russia, St Petersburg, Russia
³ Pavlov University, St Petersburg, Russia
⁴ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Corresponding author:

Mikhail V. Bochkarev,
 Almazov National Medical
 Research Center,
 2 Akkuratov street, St Petersburg,
 197341 Russia.
 E-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Received 15 November 2021;
 accepted 1 December 2021.

Abstract

Objective. To assess subjective and objective sleep characteristics and urinary metanephrine levels in patients with insomnia. **Design and methods.** We included patients with insomnia complaints and those without sleep-related complaints (control group) 18–75 years old. Subjective evaluation of the main sleep characteristics during the last month was assessed by the Pittsburgh Sleep Quality questionnaire, daytime sleepiness — by the Epworth Sleepiness Scale. For objective sleep evaluation we performed one-night polysomnography (PSG). Within 1 week after the PSG, daily urine was collected to determine the level of metaepinephrine. **Results.** The groups did not differ by age, mean sleep duration over the past month, number of night awakenings by the Pittsburgh Questionnaire, and level of daytime sleepiness. Sleep latency in insomnia group was 15 minutes longer than in the control group. PSG showed higher apnea-hypopnea and desaturation indices in the control group. There were no differences in daily urinary metanephrine excretion in the main and control groups. Correlation analysis showed no significant association between the metanephrine levels and the severity of somnolence and the index of periodic limb movements. **Conclusions.** Our analysis showed no significant differences in the daily urine metanephrine levels and the main PSG sleep characteristics among subjects with and without insomnia. Further work is required to clarify markers of insomnia and their negative health effects.

Key words: insomnia, metanephrine, polysomnography, Pittsburgh questionnaire, sleep disorders

For citation: Bochkarev MV, Kulakova MA, Kemstach VV, Gordeev AD, Zabroda EN, Osipenko SI, Shashkova TV, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV. Sympathoadrenal activity and sleep: in the search for a marker of hyperarousal in insomnia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):546–552. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552

Введение

Инсомния — одно из наиболее часто встречающихся нарушений сна, которое ассоциировано со значительным негативным влиянием на здоровье, включая кардиоваскулярный риск [1]. При инсомнии пациента беспокоит субъективно неудовлетворительное качество или продолжительность сна на фоне трудностей засыпания, нарушений поддержания сна и/или ранних (непреднамеренных) пробуждений 3 раза в неделю и более при наличии возможностей для сна (International classification of sleep disorders III, ICSD-III) [2]. В настоящее время неясен патогенез развития кардиоваскулярных нарушений при инсомнии. Симпатическая нервная система играет центральную роль в опосредовании сердечно-сосудистой и метаболической адаптации к стрессу и болезни, обычно называемой реакцией «бей или беги». Ведутся поиски физиологических маркеров повышения тонуса симпатической нервной системы, одним из которых потенциально являются эpineфрины. Классически симпатoadrenalовая активность оценивается путем измерения уровня катехоламинов, адреналина и норадреналина, также называемых эpineфрин и норэpineфрин, в плазме или моче [3].

Цель исследования — субъективная и объективная оценка показателей сна и экскреции метаэpineфринов в суточной моче у пациентов с инсомнией.

Материалы и методы

Включение в исследование на первом этапе проводилось среди пациентов 18–75 лет, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с жалобами на нарушения сна, и среди лиц, заполнивших онлайн-опросники, размещенные в социальных сетях. В исследование не включались пациенты со значимой острой и хронической сопутствующей патологией, в том числе принимающие препараты, которые могли бы существенно повлиять на оцениваемые параметры сна и метаэpineфрины в моче. На втором этапе проверка критериев проводилась по Питтсбургскому опроснику [4]. Критерии включения в группу инсомнии: наличие жалоб на нарушение засыпания, поддержание сна или ранние пробуждения, регистрируемых 3 и более раз в неделю на протяжении 3 месяцев и более. В контрольную группу включались лица с отсутствием жалоб на нарушение засыпания, поддержание сна или ранние пробуждения, регистрируемых 3 и более раз в неделю. Субъективная оценка основных показателей сна за последний месяц проводилась по Питтсбургскому опроснику

с определением средней продолжительности сна, средней длительности засыпания, частоты жалоб на трудности засыпания более 30 минут, ночные и ранние утренние пробуждения. Дневная сонливость оценивалась по Эпвортской шкале сонливости [5]. Полное полисомнографическое исследование (ПСГ) производилось с помощью аппарата Embla N 7000 (Natus, США) в течение одной ночи с оценкой основных характеристик сна по правилам AASM 2.5 [6]. ПСГ применялось для исключения выраженных сочетанных нарушений сна, при этом были исключены из исследования респонденты с индексом апноэ-гиппноэ (ИАГ) ≥ 15 эпизодов/час и индексом периодических движений нижних конечностей ≥ 15 эпизодов/час. В течение 1 недели после проведения ПСГ был проведен сбор суточной мочи для определения уровня метаэpineфринов в клинической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Пациенты были проинструктированы о правилах подготовки к исследованию и ограничению приема продуктов и лекарственных препаратов, влияющих на результаты анализа. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России № 02–20 от 17.02.2020. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (частота, среднее значение, стандартная ошибка среднего, медиана, минимум, максимум), критерий Колмогорова–Смирнова для оценки нормальности распределения значений показателей, с учетом ненормального распределения использовались непараметрические критерии. При анализе взаимосвязей применялся коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

В исследование на первом этапе были включены 43 человека (из них 9 мужчин), медиана возраста 27,5 (19; 73) лет. В основную группу, с жалобами на инсомнию, вошли 25 человек (6 мужчин), медиана возраста 33 (19; 54) года, в контрольную группу без жалоб на нарушения сна вошли 3 мужчин и 15 женщин, медиана возраста 21 (19; 43) год. После проведенного анализа Питтсбургского опросника качества сна в основную группу с нарушениями сна мы включили респондентов, ответивших, что они либо не могли заснуть более 30 минут, либо просыпаются в середине ночи или под утро более 3 раз в неделю. По данным ПСГ, 3 пациента женского пола были исключены из анализа в связи с выявлением

других нарушений сна — синдрома обструктивно-го апноэ во сне с ИАГ ≥ 15 эпизодов/час и/или периодических движений нижних конечностей (≥ 15 эпизодов/час). Результаты свидетельствуют, что из первично отобранных в основную группу 22 человек 14 респондентов (35 % от всей выборки) оказались в контрольной группе по результатам нового разделения, а из 18 респондентов контрольной группы 6 предъявляли частые жалобы на проблемы со сном ($\chi^2 = 0,04$; $p = 0,84$); при этом в группе инсомнии остались только женщины (табл.). Не было выявлено

значимых различий между группами по возрасту, индексу массы тела, окружности талии, средней продолжительности сна за последний месяц и количеству пробуждений по данным Питтсбургского опросника, а также уровню дневной сонливости. Респонденты в основной группе засыпали в среднем на 15 минут дольше, чем в контрольной ($p < 0,001$), при этом в обеих группах были респонденты с нормальной латентностью ко сну и нарушением засыпания. Оценка основных параметров, характеризующих структуру сна по ПСГ, не выявила значимых

Таблица

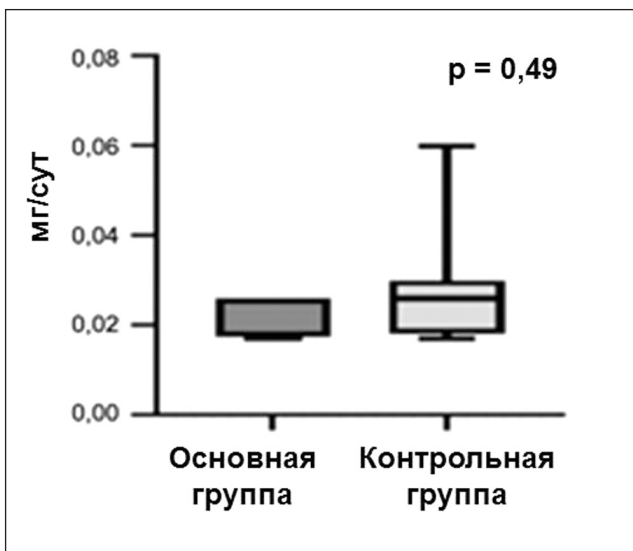
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП
(МЕДИАНА (MIN; MAX))**

Параметр	Основная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 26)	p-значение
Возраст, годы	36 (19; 73)	28 (19; 63)	$p = 0,6$
Пол, мужчины/женщины, n	0/14	9/17	$\chi^2 = 6,3$; $p = 0,012$
Индекс массы тела, кг/м ²	21 (16; 36)	23 (17; 26)	$p = 0,85$
Окружность талии, см	70 (64; 90)	67 (53; 82)	$p = 0,7$
Основные показатели сна по Питтсбургскому опроснику			
Продолжительность сна за последний месяц, ч	6,5 (4; 12)	7,5 (1; 10)	$p = 0,3$
Длительность засыпания за последний месяц, мин.	25 (13; 135)	10 (2; 150)	$p = 0,001$
Количество ночных и ранних утренних пробуждений	1 (0; 4)	0 (0; 4)	$p = 0,37$
Эпвортская шкала сонливости			
Сонливость, баллы	6,5 (2; 21)	7 (0; 15)	$p = 0,84$
Результаты полисомнографии			
Общая продолжительность сна, ч	6,8 (5,6; 7,7)	6,8 (5,6; 8,2)	$p = 0,5$
Эффективность сна, %	80 (66; 81)	78 (69; 96)	$p = 0,35$
Латентность ко сну, мин.	11 (7; 13)	18 (3; 95)	$p = 0,4$
Доля 1-й стадии сна от общего времени сна, %	6 (4; 7)	4,2 (3; 16)	$p = 0,33$
Доля 2-й стадии сна от общего времени сна, %	42 (31; 50)	50 (35; 75)	$p = 0,97$
Доля 3-й стадии сна от общего времени сна, %	13,2 (13; 21)	16 (11; 27)	$p = 0,8$
Доля REM-стадии сна от общего времени сна, %	16 (13; 18)	16 (0; 25)	$p = 0,7$
Продолжительность времени бодрствования после начала сна, мин.	103 (74; 184)	86 (12; 123)	$p = 0,67$
Индекс пробуждений, число эпизодов в час сна	4 (1; 26)	9 (2; 27)	$p = 0,4$
Индекс движений нижних конечностей, число эпизодов в час сна	6 (1; 9)	4 (0,6; 37)	$p = 0,3$
Индекс периодических движений нижних конечностей, число эпизодов в час сна	0 (0; 0,3)	0,2 (0; 3,5)	$p = 0,4$
Средняя сатурация O ₂ , %	96 (95; 98)	97 (94; 98)	$p = 0,8$
Индекс апноэ-гипопноэ, число эпизодов в час сна	0,7 (0; 1,8)	3 (0,4; 14)	$p = 0,006$
Индекс десатураций, число эпизодов в час сна	0,1 (0; 2,2)	2 (0; 10)	$p = 0,034$

различий, только ИАГ и индекс десатураций (ИД) были выше в контрольной группе.

Анализ суточной экскреции метаэпинефринов с мочой также не выявил различий в основной и контрольной группах (рис.). Проведенный корреляционный анализ не показал значимой связи уровня метаэпинефринов с выраженностью сонливости по Эпвортской шкале ($p = 0,290$, $p = 0,486$) и индексом периодических движений конечностей ($p = 0,023$, $p = 0,943$).

Рисунок. Суточная экскреция с мочой метаэпинефринов



Обсуждение

Проведен анализ субъективных и объективных показателей сна и экскреции метаэпинефринов в суточной моче среди лиц с симптомами инсомнии и в контрольной группе. Стоит отметить, что среди лиц, считающих, что у них нет нарушений сна, при подробном структурированном опросе у трети были выявлены инсомнические жалобы, соответствующие критериям диагноза инсомнии. Также треть пациентов, обратившихся на прием с нарушениями сна, имели легкие нарушения сна и были переведены в контрольную группу. Отсутствие различий по основным показателям сна при ПСГ можно объяснить тем, что одна ночь исследования не позволяет оценить вариации трудностей засыпания, а условия исследования в сомнологической лаборатории могут значительно повлиять на результаты [6]. Так, в проведенном нами ранее исследовании было показано, что треть респондентов субъективно оценивают сон в лаборатории хуже, чем дома [7]. Применение ПСГ при инсомнии оправдано для исключения других нарушений сна, которые могут приводить к трудностям засыпания и ночным пробуждением. В нашем исследовании после ПСГ были исключены из

анализа 3 человека. Субъективная оценка параметров сна показала различия только в латентности ко сну, которых не было по данным ПСГ. Для пациентов с инсомнией типичными являются переоценка длительности засыпания и недооценка продолжительности сна [8]. Более высокие показатели ПСГ, характеризующие нарушения дыхания во сне (ИАГ и ИД) в контрольной группе, могут быть обусловлены мужским полом — одним из факторов риска обструктивного апноэ во сне [9].

Оценка метаэпинефринов в моче представляет интерес как механизм развития сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушение регуляции бодрствования. Суточная экскреция метаэпинефринов в моче в нашем исследовании не отличалась в контрольной и основной группах. Уровень метаэпинефринов в суточной моче при инсомнии в других исследованиях был выше при инсомнии. В работе D. Grimaldi и соавторов (2020) [10] показано, что суточная экскреция кортизола выше, а норадреналина ниже среди пожилых пациентов с инсомнией, по сравнению с контролем без нарушений сна. При этом более высокий уровень кортизола ассоциирован с более низкой субъективной оценкой качества сна. Основная группа в нашем исследовании была моложе — медиана возраста 23,5 года. В исследовании A. N. Vgontzas и соавторов (2001) [11] более низкая эффективность сна < 70% коррелировала с уровнем экскреции кортизола.

Ограничением нашего исследования является ряд факторов: небольшая и относительно молодая выборка, различия по возрасту, ИАГ во сне, индексу периодических движений нижних конечностей и отсутствие оценки экскреции кортизола в суточной моче, что, наряду с оценкой уровня норадреналина в моче и ассоциации с метаэпинефринами мочи показателем сна по актиграфии, позволяющей более точно описать привычный режим сна, планируется в дальнейшей работе. Субъективная оценка наличия бессонницы не всегда соответствует признанным критериям инсомнии, что привело к перемещению некоторых участников исследования в другую группу. Достоинствами проведенного исследования являются тщательный двухэтапный отбор пациентов и объективная оценка параметров сна с исключением пациентов с коморбидными нарушениями сна и значимой сопутствующей патологией.

Выводы

Проведенный анализ не показал значимых различий активности симпатoadреналовой системы по экскреции метаэпинефринов в суточной моче и основных показателей сна при объективной оценке по ПСГ среди лиц с инсомнией и без значимых

нарушений сна. Дальнейшая работа требуется для оценки других маркеров гиперактивации и показателей сна, чтобы уточнить объективные маркеры инсомнии и ее негативного влияния на здоровье, включая кардиоваскулярный риск.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 20–013–00874. / The study was supported by the RFBR grant № 20–013–00874.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest*. 2017;152(2):435–444. doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- Hjelm Dahl P. Plasma catecholamines—analytical challenges and physiological limitations. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*. 1993;7(2):307–353.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psych Res*. 1989;28(2):193–213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–545.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018.
- Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry research*. 2012;200(2–3):795–801.
- Горцева А. Ю., Коростовцева Л. С., Бочкарев М. В., Свирыев Ю. В., Конради А. О. Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(4–2):34–1. doi:10.17116/jnevro20171174234-41 [Gortseva AY, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YV, Konradi AO. Determination of the role of subjective methods of examination in evaluation of qualitative characteristics of sleep. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2017;117(4–2):34–41. doi:10.17116/jnevro20171174234-41. In Russian].
- Vanable PA, Aikens JE, Tadimeti L, Caruana-Montaldo B, Mendelson WB. Sleep latency and duration estimates among sleep disorder patients: Variability as a function of sleep disorder diagnosis, sleep history, and psychological characteristics. *Sleep*. 2000;23(1):71–79. doi:10.1093/sleep/23.1.1d
- Агальцов М. В. Нарушения дыхания во сне: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2014;20(3): 201–211. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-201-211. [Agaltsov MV. Respiratory disorders in sleep: the current state of the problem. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2014;20(3):201–211. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-3-201-211. In Russian].
- Grimaldi D, Reid KJ, Papalambros NA, Braun RI, Malkani RG, Abbott SM et al. Autonomic dysregulation and sleep homeostasis in insomnia. *Sleep*. 2021;44(6): zsa274. doi:10.1093/sleep/zsa274
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A et al. Chronic insomnia is associated with nocturnal activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3787–3794. doi:10.1210/jcem.86.8.7778

Информация об авторах

Бочкарев Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7408–9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Кулакова Мария Александровна — ординатор 2-го года кафедры кардиологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–4766–0896, e-mail: torchwood160296@yandex.ru;

Кемстач Валерия Всеволодовна — старший преподаватель кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена»; младший научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0047–3428, e-mail: kemstach@icloud.com;

Гордеев Алексей Дмитриевич — студент ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена», ORCID: 0000–0001–9916–9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Заброда Екатерина Николаевна — студент ФГБОУ ВО «РГПУ им. А. И. Герцена», ORCID: 0000–0003–4993–7067, e-mail: violon_kitty@mail.ru;

Осипенко Софья Игоревна — студент ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России; лаборант-исследователь группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0003–2944–9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Шашкова Татьяна Владимировна — заведующая кафедрой клинических дисциплин факультета дополнительного профессионального образования БУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», ORCID: 0000–0003–2741–840X, e-mail: smetanenko@mail.ru;

Коростовцева Людмила Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов; доцент кафедры кардиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0001–7585–6012, e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru;

Свирыев Юрий Владимирович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательской группы гиперсомний и дыхательных расстройств научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; руководитель группы сомнологии

научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru.

Author information

Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, Researcher, Research Group of Hypersomnias and Breathing Disorders, Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7408-9613, e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru;

Maria A. Kulakova, Resident (Cardiology), Department for Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-4766-0896, e-mail: torchwood160296@yandex.ru;

Valeria V. Kemstach, Senior Lecturer, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University of Russia, Junior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-0047-3428, e-mail: v.kemstach@icloud.com;

Aleksey D. Gordeev, Student, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000-0001-9916-9022, e-mail: gordeevalexei@gmail.com;

Ekaterina A. Zabroda, Student, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: 0000-0003-4993-7067, e-mail: violon_kitty@mail.ru;

Sofia I. Osipenko, Student, Pavlov University, Laborant Assistant, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Institute of Heart and Vessels, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-2944-9904, e-mail: sofya.osipenko@gmail.com;

Tatyana V. Shashkova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Disciplines, Khanty-Mansiysk State Medical Academy, ORCID: 0000-0003-2741-840X, e-mail: smetanenko@mail.ru;

Lyudmila S. Korostovtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Institute of Heart and Vessels, Associate Professor, Department for Cardiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-7585-6012, e-mail: korostovtseva_ls@almazovcentre.ru;

Yuri V. Sviryayev, MD, PhD, DSc, Head, Research Group of Hypersomnias and Breathing Disorders, Research Centre of Unknown, Rare and Genetically Determined Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Head, Somnology Group, Research Department for Hypertension, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-3170-0451, e-mail: sviryayev_yuv@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Возрастные и половые различия нарушений сна как факторов риска и маркеров артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела

А. Л. Калинин¹, А. С. Сорокин²

¹ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

² Российский экономический университет имени Г. В. Плеханова, Москва, Россия

Контактная информация:

Калинкин Александр Леонидович,
МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова,
Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10,
Москва, Россия, 119192.
E-mail: akalinkin@sleeplab.ru

Статья поступила в редакцию
12.10.21 и принята к печати 05.12.21.

Резюме

Цель исследования — оценить возрастные и половые различия нарушений сна как факторов риска и маркеров артериальной гипертензии (АГ) у лиц в возрастной категории 18–39 лет с нормальной массой тела. **Материалы и методы.** Одномоментное исследование по данным интернет-опроса лиц в возрастной категории 18–39 лет и индексом массы тела 18–25 кг/м² (n = 2094). Невалидированный опросник включал 42 вопроса для оценки наличия различных видов нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном по 5-балльной шкале (0 — никогда, 1 — редко, 2 — время от времени, 3 — довольно часто, 4 — почти все время). **Результаты.** Вероятность выявления АГ у молодых мужчин с нормальной массой тела по сравнению с женщинами с аналогичными характеристиками выше (p < 0,001). У женщин вероятность выявления АГ снижается, начиная с самой молодой категории (18–24 лет), достигая минимума в возрастной группе 30–34 лет, и затем начинает повышаться. К 40 годам показатели у мужчин и женщин становятся сходными. По данным многофакторного дисперсионного анализа, риск АГ у молодых лиц с нормальной массой тела связан и с полом, и с возрастом (p = 0,022). Вклад пола в изменение жалоб на нарушения сна с возрастом отмечен для храпа (p < 0,001), апноэ во время сна (p < 0,001), ранних пробуждений (p = 0,002). Вклад пола также отмечен для различных симптомов — дневной сонливости, проявлений синдрома беспокойных ног (СБН), тревоги, депрессии, судорог ног (p < 0,001) и «изжоги ночью» (p < 0,001). Вклад возраста отмечен для храпа (p < 0,001), апноэ во время сна (p < 0,001), ранних пробуждений (p < 0,001). Вклад возраста также отмечен для различных симптомов — дневной сонливости, проявлений СБН, тревоги, ночного кашля и ночного удушья. **Заключение.** Полученные данные могут быть приняты во внимание при разработке мер профилактики АГ, их рекомендуется использовать в клинической практике, а также в последующих клинических исследованиях с использованием валидированных опросников, методов объективного контроля АГ и других ее факторов риска.

Ключевые слова: факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, нарушения сна, храп, апноэ во сне, инсомния, синдром беспокойных ног, дневная сонливость, первичная профилактика

Для цитирования: Калинин А. Л., Сорокин А. С. Возрастные и половые различия нарушений сна как факторов риска и маркеров артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-553-561

Age and sex differences in sleep disorders as risk factors and markers of hypertension in young people with normal body weight

A. L. Kalinkin¹, A. S. Sorokin²

¹ Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² G. V. Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia

Corresponding author:

Alexander L. Kalinkin,
Medical Scientific and Educational
Center of Lomonosov Moscow State
University, 27/10 Lomonosovsky avenue,
Moscow, 119192 Russia.
E-mail: akalinkin@sleeplab.ru

Received 12 October 2021;
accepted 5 December 2021.

Abstract

Objective. To assess age and sex differences in sleep disorders as risk factors and markers of hypertension (HTN) in 18–39-year old people with normal body weight. **Design and methods.** We performed a cross-sectional study based on the internet survey of 18–39-year-old people with body mass index of 18–25 kg/m² (n = 2094). The unvalidated questionnaire included 42 questions about various types of sleep disorders and sleep-associated symptoms (0 — never, 1 — rarely, 2 — from time to time, 3 — quite often, 4 — almost all the time). **Results.** The probability of detecting HTN in young men with normal body weight is higher than in women with similar characteristics (p < 0,001). In women, the probability of detecting HTN decreases, starting with the youngest category (18–24 years old), reaching a minimum in the age group 30–34 years old and then starts to increase. By the age of 40, the indicators for men and women become similar. Based on a multivariate analysis, the risk of HTN in young people with normal body weight is associated with both gender and age (p = 0,022). The contribution of gender to age-related changes in sleep complaints was found for snoring (p < 0,001), sleep apnea (p < 0,001), early awakenings (p = 0,002). The contribution of gender was also noted for various symptoms — daytime sleepiness, some symptoms of restless legs syndrome (RLS), anxiety, depression, leg cramps (p < 0,001) and nocturnal heartburn (p < 0,001). The contribution of age was noted for snoring (p < 0,001), sleep apnea (p < 0,001), early awakenings (p < 0,001) and for a variety of symptoms — daytime sleepiness, some symptoms of RLS, anxiety, nocturnal cough, and nocturnal choking. **Conclusions.** Our data can be considered when developing measures for HTN prevention, can be recommended for clinical use, as well as in subsequent clinical studies using validated questionnaires.

Key words: cardiovascular risk factors, hypertension, sleep disorders, snoring, sleep apnea, insomnia, restless legs syndrome, daytime sleepiness, primary prevention

For citation: Kalinkin AL, Sorokin AS. Age and sex differences in sleep disorders as risk factors and markers of hypertension in young people with normal body weight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-553-561

Введение

Вопрос о причине возникновения «эссенциальной» артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остается открытым. Помимо мембранной теории патогенеза [1] и ряда других теорий, в настоящее время различные нарушения сна рассматриваются

как факторы риска развития АГ. В 1997 году нами было показано, что синдром апноэ во время сна влияет на течение гипертонической болезни, а лечение апноэ сна методом СРАР-терапии (от англ. continuous positive airway pressure — лечение путем создания положительного давления в верхних дыхательных

путях) приводило к снижению артериального давления прежде всего в ночное время. В последующем мы продемонстрировали, что распространенность АГ у молодых лиц с нормальной массой тела в возрастной категории 18–39 лет зависит от фенотипа пациента, то есть от сочетания различных видов нарушений сна и симптомов/расстройств, ассоциированных со сном [2]. Такие факторы, как храп [3, 4], апноэ сна [5, 6], увеличивают шанс развития АГ, однако другие факторы, например, хроническая инсомния, синдром беспокойных ног (СБН), при сочетании их с нарушениями дыхания во время сна могут частично нивелировать вклад дыхательных нарушений в процесс развития АГ за счет сокращения времени экспозиции гипоксии во время сна, частоты фрагментации сна, обычно сопутствующим нарушениям дыхания во время сна. Однако и хроническая инсомния [7, 8], и СБН [9, 10] сами по себе также могут приводить к развитию или утяжелению течения АГ за счет увеличения активности симпатической нервной системы и ряда других факторов. В дополнение ко всему сказанному выше, большинство нарушений сна могут быть транзиторными, приводя к нивелированию или маскированию как самих нарушений сна, так и других факторов риска АГ. Также фенотип пациента с нарушениями сна будет зависеть от наличия сопутствующей патологии тревожно-депрессивного спектра за счет измененных поведенческих реакций, развития и поддержания хронической инсомнии, разнонаправленной приверженности к лечению и ряда сопутствующих патологий различных функциональных систем организма. Изучение факторов риска АГ, особенно в молодом возрасте, имеет фундаментальное значение для понимания патогенеза эссенциальной АГ.

В представленном анализе мы поставили задачу оценить возрастные и половые различия нарушений сна как факторов риска и маркеров АГ у лиц с нормальной массой тела в возрастной категории 18–39 лет.

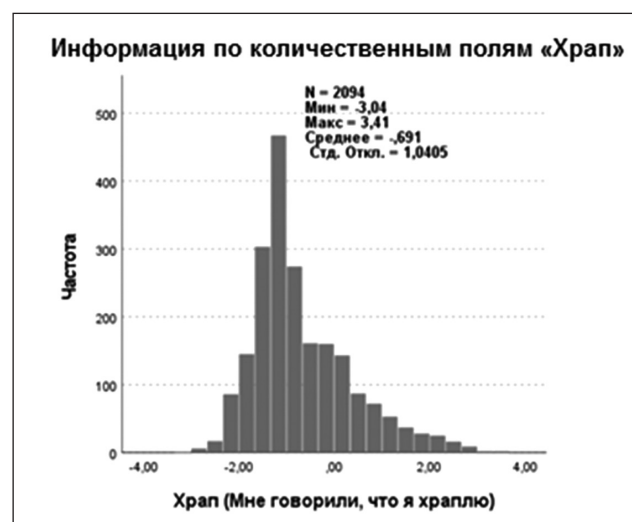
Материалы и методы

Данная работа явилась продолжением предыдущего нашего исследования [2] и также включала данные деперсонифицированного опроса (с использованием невалидированного опросника) 5179 респондентов, посетивших web-ресурсы www.somnology.ru и www.sleep-lab.ru в период с июня 2015 по июнь 2020 года. Опросник включал 42 вопроса для оценки наличия различных видов нарушений сна и симптомов, ассоциированных со сном, по 5-балльной шкале (0 — никогда, 1 — редко, 2 — время от времени, 3 — довольно часто, 4 — почти все время). Структура опросника предполагала обязательность

заполнения всех 42 вопросов, включая возраст, пол, рост, массу тела и населенный пункт проживания. Перед статистическим анализом были удалены дубликаты данных, а также отобраны респонденты в возрасте от 18 до 39 лет с индексом массы тела (ИМТ) от 18 до 25 кг/м². Таким образом, для статистической обработки были использованы данные 2094 респондентов.

Оценка нарушений сна и сопутствующих симптомов и состояний в опроснике проводилась изначально в порядковой пятибалльной шкале (0–4). Такая шкала хорошо ранжирует категории ответов, но не позволяет точно измерять различия между категориями. Известно, что при использовании такой шкалы респонденты склонны завышать или занижать значения в ответах на вопрос. Кроме того, измерение переменных в порядковой шкале ограничивает спектр статистических методов анализа данных. Для решения этой проблемы мы вычислили разницу между баллом ответа на конкретный вопрос и средним значением ответов на все вопросы для каждого респондента [11, 12]. Для дальнейшего статистического анализа мы брали отклонение по каждому вопросу от ответа респондента. Тем самым был осуществлен переход к количественным данным с распределением, близким к нормальному, что позволило применить количественные методы обработки данных (параметрический двухфакторный дисперсионный анализ), а также устранить эффект влияния восприятия вопросов у разных людей на значения ответов. На рисунке 1 в качестве иллюстрации использованной нами методики подготовки данных приведен пример такого преобразования для одного вопроса анкеты. Более подробно процедура

Рисунок 1. Нормализация данных в порядковой шкале после преобразования, в отклонении от среднего балла ответов респондента



подготовки данных изложена в первой части данного исследования [2]. Проверка нормальности распределения данных проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также анализа описательной статистики данных: коэффициента вариации и межквартильного размаха, сравнения среднего значения и медианы, анализа гистограммы распределения.

Мы использовали методы описательной статистики (с расчетом среднего значения и стандартного отклонения, квартилей распределения, построением гистограммы и ящичковой диаграммы для количественных переменных), для сравнения возрастных групп по росту, массе тела и ИМТ — однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для сравнения групп по возрасту — критерий хи-квадрат Пирсона, для исследования вклада пола и возраста в отдельности и их взаимодействия в состоянии по другим факторам риска и маркерам АГ — многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA). В качестве зависимых переменных в многофакторном дисперсионном анализе мы брали стандартизованные оценки показателей в отклонениях от среднего (табл. 2), а в качестве факторов рассматривали пол и возрастные категории респондентов (18–24, 25–29, 30–34, 35–39 лет), чтобы определить различия нарушений сна как факторов риска и маркеров АГ в зависимости от возраста. Для каждого зависимого показателя мы проверяли три нулевых гипотезы: отсутствие вклада пола в состояние фактора риска и маркеры АГ (гипотеза 1), отсутствие вклада возраста (гипотеза 2) и ключевая гипотеза — отсутствие взаимодействия пола и возраста (гипотеза 3). Основными задачами нашего исследования было установить по каждому маркеру и фактору риска АГ наличие взаимодействия с полом и возрастом. Если нулевая гипотеза 3 отвергается, это означает, что данный фактор риска или маркер АГ меняется по-разному для мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы, то есть существует не просто различие ри-

ска АГ между полами или возрастными, а этот риск между полами различен в зависимости от возраста.

Обработка данных была проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27. Первичная подготовка данных проводилась в программе MS Excel.

Результаты

Клинические характеристики исследуемой выборки по возрастным группам представлены в таблице 1. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы по полу, но отличались по массе тела и, соответственно, ИМТ. Несмотря на статистически значимое различие, с клинической точки зрения такие различия не существенны, кроме того, все значения оставались в пределах нормального ИМТ.

Результаты многофакторного дисперсионного анализа представлены в таблице 2.

Вклад пола в вероятность выявления АГ не вызывает сомнений, у мужчин он выше ($p < 0,001$), однако различия в уровне риска не только отличаются по полу, но и зависят от возраста. Риск у мужчин выше изначально, в возрастной категории 18–24 лет, еще выше в возрастной категории 25–29 лет, но затем отмечаются более низкие значения риска, приближающиеся к таковым у женщин в возрастной категории 35–39 лет. У женщин вероятность выявления АГ прогрессивно снижается, начиная с самой молодой категории, достигая минимума в возрастной группе 30–34 лет и затем начинает повышаться (рис. 2). Таким образом, к 40 годам вероятность выявления АГ у мужчин и женщин примерно одинакова.

Среди факторов риска и маркеров АГ выявлено ожидаемое увеличение вероятности наличия храпа (рис. 3) и апноэ во время сна (рис. 4) с возрастом как у мужчин, так и у женщин, однако у мужчин вероятность наличия храпа и апноэ сна значительно выше во всех возрастных категориях ($p < 0,001$). Это может быть связано с увеличением массы тела

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ РЕСПОНДЕНТОВ ПО ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ (n = 2094)

Возрастная группа, годы	18–24 n = 1021	25–29 n = 476	30–34 n = 357	35–39 n = 240	p-значение
Доля мужчин, чел. (%)	261 (25,6%)	132 (27,7%)	98 (27,5%)	62 (25,8%)	0,791*
Рост, см (M ± SD)	169,0 ± 8,7	169,7 ± 9,3	170,2 ± 8,2	168,57 ± 8,3	0,056**
Масса тела, кг (M ± SD)	60,2 ± 8,7	61,5 ± 9,3	62,2 ± 8,7	61,5 ± 9,4	< 0,001**
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	21,0 ± 1,8	21,3 ± 1,9	21,4 ± 1,8	21,5 ± 2,0	< 0,001**

Примечание: M — среднее; SD — стандартное отклонение; * — тест независимости хи-квадрат Пирсона; ** — однофакторный дисперсионный анализ.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ГИПОТЕЗ МНОГОФАКТОРНОГО ДИСПЕРСИОННОГО АНАЛИЗА

Показатель/Формулировка вопроса	Вклад пола (гипотеза 1) р-значение	Вклад возраста (гипотеза 2) р-значение	Взаимодействие пола и возраста (гипотеза 3) р-значение
Артериальная гипертензия: «У меня повышено артериальное давление»	< 0,001	0,068	0,022
Храп: «Мне говорили, что я храплю»	< 0,001	< 0,001	0,299
Апноэ во сне: «Мне говорили, что у меня имеются остановки дыхания во время сна»	< 0,001	< 0,001	0,181
Бессонница: «Мне трудно заснуть»	0,679	0,405	0,650
Бессонница: «Я просыпаюсь и не могу снова заснуть»	0,947	< 0,001	0,638
Бессонница: «Я просыпаюсь утром раньше, чем мне хотелось бы»	0,002	< 0,001	0,006
Бессонница: «Я лежу перед сном и не могу заснуть в течение 30 или более минут»	0,717	0,084	0,575
Дневная сонливость: «Я часто ощущаю сонливость и пытаюсь бороться с этим состоянием»	< 0,001	0,014	0,644
Дневная сонливость: «Могу заснуть за рулем»	0,101	< 0,001	0,088
Дневная сонливость: «Я могу заснуть в кинотеатре, работая за письменным столом или на вечеринке»	0,897	0,022	0,289
Дневная сонливость: «В течение дня у меня возникает непреодолимое желание уснуть вне зависимости от усилий по преодолению этого состояния»	0,010	< 0,001	0,508
Дневная сонливость: «Из-за моей сонливости у меня возникают проблемы на работе»	0,028	0,034	0,988
Дневная сонливость: «Несмотря на то, что ночью я неплохо спал, днем я чувствую себя сонливым»	0,029	< 0,001	0,943
СБН: «В тот период, когда я физически не нагружаюсь, я ощущаю напряжение мышц ног»	0,006	0,432	0,187
СБН/СПДН: «Я отмечаю (или мне говорили), что части моего тела дергаются во время сна»	0,506	0,039	0,526
СПДН: «Мне говорили, что я дергаю ногой во сне»	0,415	0,099	0,636
СБН: «Перед тем, как ложиться спать, иногда я испытываю неприятные или болезненные ощущения в ногах»	< 0,001	0,413	0,354
СБН: «Иногда ночью я не могу найти место своим ногам, мне все время хочется ими двигать, чтобы чувствовать себя комфортно»	0,005	< 0,001	0,391
Судороги: «Ночью у меня возникают судороги или боли в ногах»	< 0,001	0,059	0,453
Тревога: «Я постоянно беспокоюсь о разных вещах и не могу расслабиться»	0,044	0,015	0,067
Депрессия: «Я часто чувствую себя грустным и подавленным»	0,001	0,258	0,348
Кашель ночью: «Я просыпаюсь ночью, кашляя и хрипя»	0,143	< 0,001	0,817
Изжога ночью: «У меня бывает изжога»	< 0,001	0,127	0,861
Удушье ночью: «Ночью я неожиданно просыпаюсь с ощущением удушья»	0,225	0,007	0,742

Примечание: СБН — синдром беспокойных ног; СПДН — синдром периодических движений ног.

Рисунок 2. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии артериальной гипертензии в зависимости от возрастной категории и пола

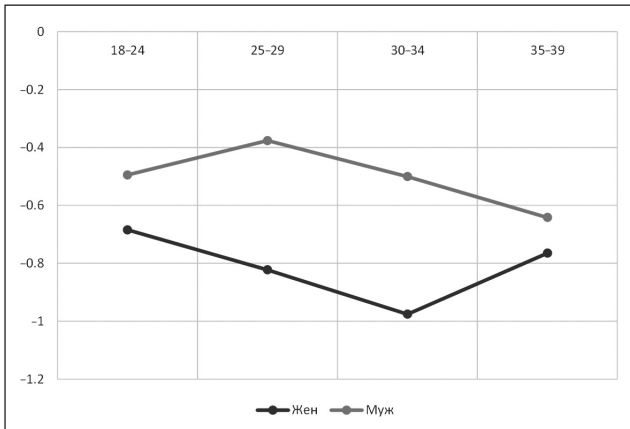


Рисунок 3. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии храпа в зависимости от возрастной категории и пола

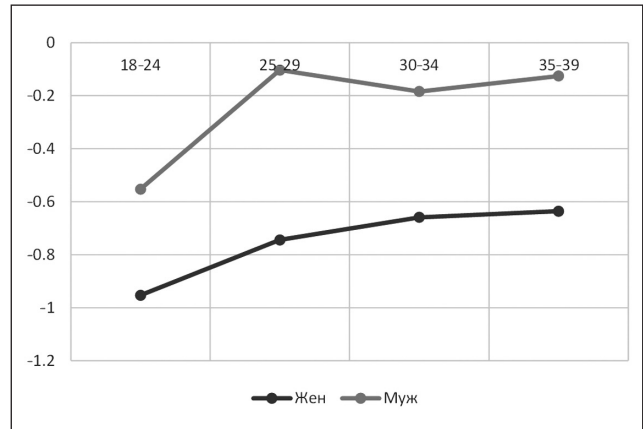


Рисунок 4. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии храпа в зависимости от возрастной категории и пола

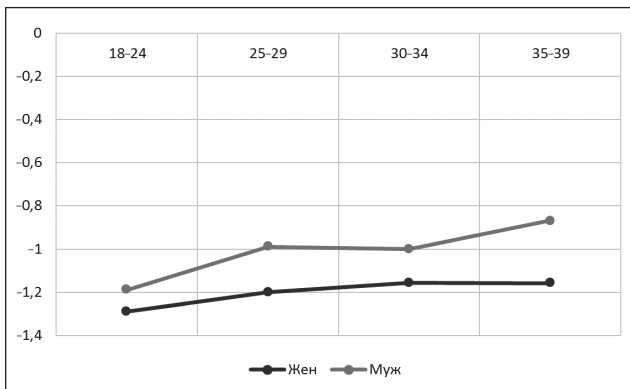


Рисунок 5. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии трудностей засыпания в зависимости от возрастной категории и пола

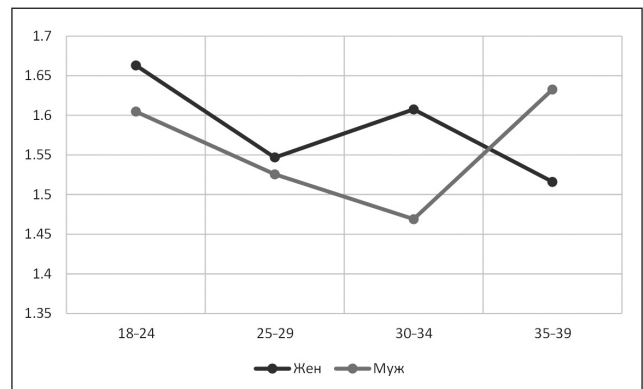


Рисунок 6. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии раннего пробуждения в зависимости от возрастной категории и пола

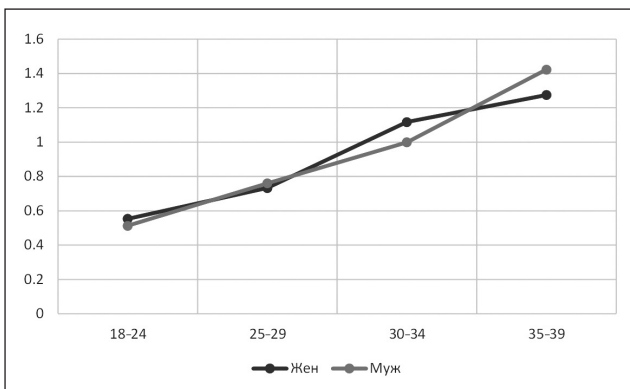


Рисунок 7. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии избыточной дневной сонливости в зависимости от возрастной категории и пола

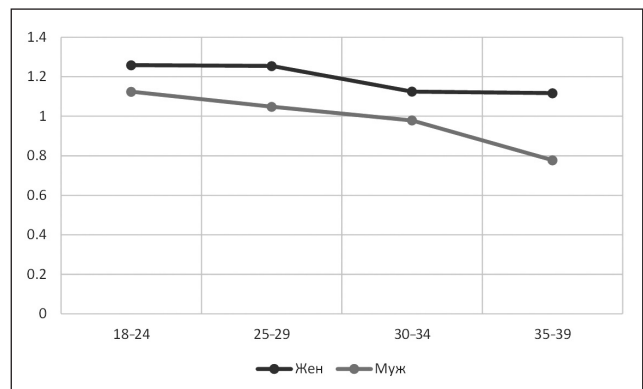
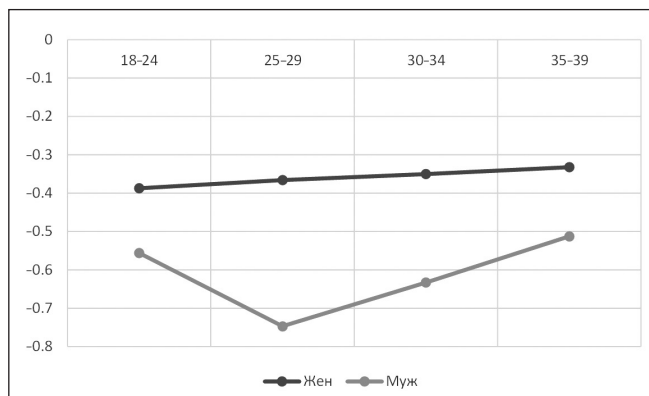


Рисунок 8. Средние значения относительного балла ответов на вопрос о наличии синдрома беспокойных ног в зависимости от возрастной категории и пола



с возрастом, хотя ИМТ во всех изучаемых возрастных категориях был нормальным.

Интересны показатели, характеризующие уровень тревоги: у женщин они повышены ($p = 0,04$) во всех возрастных категориях, в то время как у мужчин в возрастной категории 35–39 лет уровень тревоги резко возрастает, значительно превышая таковой у женщин, что может быть дополнительным фактором развития АГ [13]. Частота жалоб депрессивного спектра также выше у женщин во всех возрастных категориях ($p = 0,001$) и превышает таковую у мужчин во всех возрастных категориях.

Возрастные и половые различия симптомов, характеризующих бессонницу, носят разнонаправленный характер. С одной стороны, трудности с засыпанием отмечаются как у мужчин, так и у женщин в одинаковой степени и не зависят от возраста (рис. 5). С другой стороны, раннее пробуждение (рис. 6), одинаково характерное и для мужчин, и для женщин, чаще регистрируется в старших возрастных группах ($p < 0,001$); при этом мужчины чаще отмечают более раннее пробуждение, чем им бы хотелось, начиная с возрастной категории 30–34 лет ($p = 0,006$).

Женщины чаще жалуются на сонливость («Я часто ощущаю сонливость и пытаюсь бороться с этим состоянием», $p < 0,001$), при этом частота жалоб снижается с возрастом ($p = 0,01$) как у мужчин, так и у женщин (рис. 7). Учитывая изучаемую когорту лиц в возрасте 18–39 лет, это, по всей видимости, связано с постепенным уменьшением хронической депривации сна, более характерной для молодых лиц. В то же время с возрастом и у мужчин, и у женщин чаще отмечается высокая степень сонливости («Могу заснуть за рулем»), что может быть связано с развитием нарушений сна — синдрома обструктивного апноэ во время сна, СБН, хронической инсомнии и другими, а также с тем фактом, что люди

чаще управляют автомобилем в старшей возрастной категории. Интересно отметить, что субъективное восприятие дневной сонливости также уменьшается с возрастом при наличии «нормального» сна («Несмотря на то, что ночью я неплохо спал, днем я чувствую себя сонливым»), что может говорить о меньшей зависимости дневной сонливости от качества сна с возрастом.

Женщины также чаще описывают симптомы, характерные для СБН: «В тот период, когда я физически не нагружаюсь, я ощущаю напряжение мышц ног» ($p = 0,006$), «Перед тем как ложиться спать, иногда я испытываю неприятные или болезненные ощущения в ногах» (рис. 8, $p < 0,001$), «Ночью я не могу найти место своим ногам, мне все время хочется ими двигать, чтобы чувствовать себя комфортно» ($p = 0,005$). Некоторые жалобы («В тот период, когда я физически не нагружаюсь, я ощущаю напряжение мышц ног») преобладают в возрастных категориях 18–24 и 25–29 лет, что может быть связано с железодефицитным состоянием в детородном возрасте. Интересно отметить, что проявление симптома «Ночью я не могу найти место своим ногам, мне все время хочется ими двигать, чтобы чувствовать себя комфортно» уменьшается с возрастом как у женщин, так и у мужчин ($p < 0,001$), преобладая у женщин ($p = 0,005$). Также женщины чаще жалуются на судороги в ногах ($p < 0,001$) во всех возрастных категориях, однако у мужчин частота таких жалоб резко возрастает в возрастной категории 30–34 лет.

Было отмечено увеличение с возрастом частоты жалоб на удушье в ночное время как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,007$), что часто может свидетельствовать о наличии панического расстройства, но может быть и проявлением дыхательных нарушений во время сна, заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

С возрастом также увеличивается частота жалоб на кашель в ночное время как у мужчин, так и у женщин ($p < 0,001$), при этом «изжогу» в ночное время значительно чаще испытывают мужчины во всех возрастных категориях ($p < 0,001$).

Ограничением нашего исследования являются использование невалидированного опросника, а также кросс-секционный характер исследования, не позволяющий установить причинно-следственные связи между изучаемыми факторами. Однако наличие выборки более чем 2000 человек, использование нескольких временных срезов и разбиение исследуемой популяции на несколько возрастных категорий позволяет говорить о возрастных и половых различиях в изменении нарушений сна как факторов риска АГ.

Заключение

По результатам проведенного исследования отмечается статистически значимая и разнонаправленная динамика риска развития АГ в зависимости от пола и возраста. Для подавляющего большинства нарушений сна как факторов риска и маркеров АГ отмечается связь с полом или возрастом. Полученные данные могут быть приняты во внимание при разработке мер профилактики АГ, могут быть использованы в клинической практике, а также в последующих клинических исследованиях с применением валидированных опросников, методов объективного контроля АГ и других ее факторов риска. Мы также предполагаем, что различные нарушения сна могут быть первичным звеном развития «эссенциальной» АГ, при этом динамика нарушений сна как факторов риска АГ с возрастом может маскировать либо нивелировать предшествующие факторы риска АГ.

Финансирование / Funding

Работа (анализ данных) выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова. / The data analysis was performed within the State Task of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарность / Acknowledgements

Авторы выражают благодарность Н. В. Рубинскому за помощь в сборе и анализе данных. / The authors thank N. V. Rubinskiy for the assistance in data collection and analysis.

Список литературы / References

1. Орлов С. Н. Мембранная теория патогенеза артериальной гипертензии: что мы знаем об этом полвека спустя? Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(2):234–247. doi:10.20538/1682-0363-2019-2-234-247 [Orlov SN. The membrane theory of the pathogenesis of arterial hypertension: what do we know about this half a century later? Bulletin Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(2):234–247. doi:10.20538 / 1682-0363-2019-2-234-247. In Russian].
2. Калинин А. Л., Сорокин А. С. Нарушения сна — факторы риска и маркеры артериальной гипертензии у молодых лиц с нормальной массой тела. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4290. doi:10.15829/1560-4071-2021-4290 [Kalinkin AL, Sorokin AS. Sleep disorders — risk factors and markers of arterial hypertension in young people with normal body weight. Rossiysky Kardiologichesky Journal = Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4290. doi:10.15829/1560-4071-2021-4290. In Russian].
3. Niu Y, Sui X, He Y, Xi H, Zhu R, Xu H et al. Association between self-reported snoring and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. 2021;88:140–148. doi:10.1016/j.sleep.2021.10.016
4. Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. Sleep and hypertension. Sleep Breath. 2020;24(1):351–356. doi:10.1007/s11325-019-01907-2
5. Seravalle G, Grassi G. Sleep apnea and hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021. doi:10.1007/s40292-021-00484-4
6. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. J Am Coll Cardiol. 2017;69(7):841–858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
7. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: a systematic review. Sleep Med Rev. 2018;41:3–38. doi:10.1016/j.smrv.2018.02.003
8. Thomas SJ, Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: current findings and future directions. J Am Soc Hypertens. 2017;11(2):122–129. doi:10.1016/j.jash.2016.11.008
9. Shen Y, Liu H, Dai T, Guan Y, Tu J, Nie H. Association between restless legs syndrome and hypertension: a meta-analysis of nine population-based studies. Association between restless legs syndrome and hypertension: a meta-analysis of nine population-based studies. Neurol Sci. 2018;39(2):235–242. doi:10.1007/s10072-017-3182-4
10. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: a systematic review and new concept. J Neurology. 2016;86(14):1336–1343. doi:10.1212/WNL.0000000000002542
11. Schwartz SH, Bilsky W. Toward a theory of the universal content and structure of values: extensions and cross-cultural replications. J Personality Social Psychol. 1990;58:878–891. doi:10.1037/0022-3514.58.5.878
12. Schwartz SH. Universals in content and structure of values: theoretical advances and empirical tests in 20 countries. Adv Exper Soc Psychol. 1992;25:1–65. doi:10.1016/S0065-2601(08)60281-6
13. Lim LF, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021;131:96–119. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.08.031

Информация об авторах

Калинкин Александр Леонидович — ведущий научный сотрудник отдела возраст-ассоциированных заболеваний, руководитель центра медицины сна МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, ORCID: 0000-0002-5324-4733, e-mail: akalinkin@sleeplab.ru;

Сорокин Александр Сергеевич — доцент кафедры математических методов в экономике Российского экономического университета им. Г. В. Плеханова, ORCID: 0000-0002-9328-7017, e-mail: alsorokin@statmethods.ru.

Corresponding author:

Alexander L. Kalinkin, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Age-Associated Diseases, Head, Sleep Medicine Center, Medical Scientific and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, ORCID: 0000-0002-5324-4733, e-mail: akalinkin@sleeplab.ru;

Alexander S. Sorokin, PhD, Associate Professor, Department of Mathematical Methods in Economics, G. V. Plekhanov Russian University of Economics, ORCID: 0000-0002-9328-7017, e-mail: alsorokin@statmethods.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.8-089

Хирургия гипертензивных внутричерепных гематом с применением однопортального мини-доступа и видеозендоскопической ассистенции

П. А. Святочевский¹, Д. А. Гуляев²,
И. В. Чистова³, Т. В. Щукина⁴, Е. Ю. Васильев¹,
Н. М. Александров¹, Т. А. Каурова²

¹ Бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашии, Чебоксары, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Бюджетное учреждение «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Чувашии, Чебоксары, Россия

Контактная информация:

Святочевский Павел Александрович,
БУ «Республиканская клиническая
больница» Минздрава Чувашии,
Московский пр., д. 9, Чебоксары,
Россия, 428018.
E-mail: spb.gda@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
30.04.21 и принята к печати 26.08.21.*

Резюме

Актуальность. Гипертензивное внутричерепное кровоизлияние — крайне тяжелое осложнение гипертонической болезни, на которое приходится от 10 % до 20 % всех церебральных инсультов. Известно, что около 50 % таких больных погибает в течение последующего года, а их 5-летняя выживаемость составляет не более 30 %. Желание улучшить результаты лечения столь сложной когорты пациентов побуждает клиницистов усовершенствовать старые и искать новые методики лечения. **Цель исследования** — изучить эффективность хирургического лечения гипертензивных внутричерепных гематом с применением однопортального мини-доступа и видеозендоскопической ассистенции. **Материалы и методы.** В исследование включено 23 больных с супратенториальными внутримозговыми гипертензивными гематомами в возрасте от 26 до 70 лет (медианный возраст 55 (50; 61) лет). Все больные оперированы с применением однопортальной эндоскопической технологии. Медианный объем внутримозговой гематомы, вычисленный по формуле Тада, составил 50 (40; 60) мл. В группу сравнения включены 28 больных, получавших консервативное лечение. Динамика тяжести состояния оценивалась по шкалам комы Глазго (ШКГ), шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS), Рэнкин, Ривермид при поступлении в стационар, на 3-и и 7-е сутки лечения, при выписке на амбулаторное лечение и через 6 месяцев. **Результаты.** Летальных исходов в основной группе и группе сравнения не зарегистрировано. Гематома была удалена тотально у всех пациентов, что сопровождалось быстрым купированием общемозговой симптоматики и, как следствие, повышением показателей ШКГ с 13 (12; 14) до 13 (12; 15) баллов к 3-м суткам от начала заболевания. К 7-м суткам от начала заболевания отмечалась медленная положительная динамика в обеих группах, однако все пациенты по-прежнему имели выраженный или тяжелый характер наруше-

ния жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкин. Через 6 месяцев у больных, подвергшихся оперативному лечению, восстановление проходило быстрее и было более полным. **Заключение.** Результаты исследования согласуются с современными литературными данными об эффективности современных эндоскопических технологий у больных с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями в отношении скорости и степени регресса неврологических выпадений.

Ключевые слова: кровоизлияние в мозг, инсульт, выживание, минимально инвазивная хирургия, эндоскопическая резекция

Для цитирования: Святочевский П. А., Гуляев Д. А., Чистова И. В., Щукина Т. В., Васильев Е. Ю., Александров Н. М., Каурова Т. А. Хирургия гипертензивных внутримозговых гематом с применением однопортального мини-доступа и видеоэндоскопической ассистенции. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):562–571. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-562-571

Surgery of hypertensive intracranial hematomas using one-portal mini-access and video endoscopic assistance

P. A. Svyatochevsky¹, D. A. Gulyaev²,
I. V. Chistova³, T. V. Shchukina⁴,
E. Yu. Vasiliev¹, N. V. Aleksandrov¹, T. A. Kaurova²

¹ Republican Clinical Hospital, Cheboksary, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

⁴ Chuvash City Clinical Hospital № 1, Cheboksary, Russia

Corresponding author:

Pavel A. Svyatochevsky,
Republican Clinical Hospital,
9 Moskovsky avenue, Cheboksary,
428018 Russia.

E-mail: spb.gda@yandex.ru

Received 30 April 2021;
accepted 26 August 2021.

Abstract

Background. Hypertensive intracranial hemorrhage is an extremely serious complication of hypertension, which accounts for 10% to 20% of all cerebral strokes. About 50% patients die within the next year, and their 5-year survival rate does not exceed 30%. **Objective.** To study the effectiveness of surgical treatment of hypertensive intracranial hematomas using one-portal mini-access and video endoscopic assistance. **Design and methods.** The study included 23 patients with supratentorial intracerebral hypertensive hematomas aged 26 to 70 years (median age 55 (50; 61) years). All patients underwent one-portal endoscopic surgery. The median volume of intracerebral hematoma, calculated according to the Tada formula, was 50 (40; 60) ml. The comparison group included 28 patients who received conservative treatment. The dynamics of the severity was assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS), NIHSS, Rankin, Rivermead scales upon admission to the hospital, on days 3 and 7 of treatment, at discharge for outpatient treatment, and after 6 months. **Results.** There were no lethal outcomes in either the main group or the comparison group. The hematoma was removed totally in all patients, which was accompanied by a rapid improvement of general cerebral symptoms and, as a consequence, an increase in GCS values from 13 (12; 14) to 13 (12; 15) points by 3rd day after the disease onset. By the 7th day, there was a slow positive dynamic in both groups, however, all patients still had a pronounced or severe disability according to the Rankin scale. After 6 months, patients who underwent surgical treatment showed faster and more complete recovery. **Conclusions.** The results of the study are consistent with current worldwide data on the effectiveness of modern endoscopic technologies in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage in relation to the rate and degree of regression of neurological loss.

Key words: cerebral hemorrhage, stroke, survivors, minimally invasive surgery, endoscopic resection

For citation: Svyatochevsky PA, Gulyaev DA, Chistova IV, Shchukina TV, Vasiliev EYu, Aleksandrov NV, Kaurova TA. Surgery of hypertensive intracranial hematomas using one-portal mini-access and video endoscopic assistance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):562–571. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-562-571

Введение

Гипертензивные внутричерепные кровоизлияния — геморрагические инсульты остаются грозным осложнением гипертонической болезни, обусловливающим высокую летальность, несмотря на развитие не только сугубо медицинских технологий, таких как нейровизуализация, медикаментозное сопровождение, реабилитация, но и организационно-логистических: специализированная скорая и неотложная помощь, организация региональных сосудистых и телемедицинских центров, внедрение компьютерных систем поддержки принятия врачебного решения [1].

Известно, что около 50% таких больных погибает в течение последующего года, а их 5-летняя выживаемость составляет не более 30%. Желание улучшить исходы столь сложной когорты пациентов побуждает клиницистов усовершенствовать старые и искать новые методики как консервативного, так и хирургического лечения [2, 3]. Стремление к агрессивной хирургической тактике, хотя и носит явную эмоциональную окраску, кажется весьма понятным и оправданным с патогенетической точки зрения [4]. Действительно, уменьшение дополнительного внутричерепного объема может способствовать снижению интракраниального давления, купирует как локальную компрессию головного мозга, так и степень его дислокации [5, 6]. Удаление продуктов распада крови редуцирует цитотоксический отек, улучшает перфузию в перифокальной зоне. Однако нейрохирургическая операция вообще, а удаление внутримозговой гематомы в частности привычно ассоциированы с определенными рисками в виде локальной инфекции, кровотечения в периоперационном периоде и дополнительного неврологического дефицита. Такие послеоперационные осложнения не исключительны в данном клиническом сценарии и обуславливают высокие показатели заболеваемости и смертности [7]. Вероятно, поэтому до настоящего времени многочисленные, в том числе и рандомизированные, исследования не показали различий между консервативным лечением и открытой хирургической агрессией. В современной литературе описывается несколько технологий, позволяющих удалить внутримозговую гематому, обусловленную гипертензивным внутричерепным кровоизлиянием: наружное дренирование боковых

желудочков для лечения внутрижелудочкового кровоизлияния и мониторинга внутричерепного давления, декомпрессивная трепанация черепа, краниотомия с удалением внутримозговых сгустков и использование минимально инвазивных хирургических технологий [8–10]. Последние весьма актуальны с точки зрения улучшения результатов хирургического лечения данной группы пациентов, особенно принимая во внимание тот факт, что большинство исследователей указывают на кровопотерю, продолжительность самой операции и наркоза, травматическое поражение мозговой ткани по ходу доступа и наличие послеоперационного отека как на предикторы неблагоприятного исхода операции [11–14].

Цель исследования — изучить эффективность хирургического лечения гипертензивных внутричерепных гематом с применением однопортального мини-доступа и видеоэндоскопической ассистенции в отношении динамики неврологического дефицита и показателей качества жизни больных в сравнении с консервативными методами лечения.

Материалы и методы

В период с января 2017 по декабрь 2020 года в нейрохирургическое отделение БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии было госпитализировано 13 мужчин и 10 женщин (23 больных) с супратенториальными внутримозговыми гипертензивными гематомами в возрасте от 26 до 70 лет (медианный возраст 55 (50; 61) лет). В исследование были включены больные, у которых объем гематомы составлял более 30 мл, а уровень сознания был не ниже 8 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ). В исследования не включены больные с другими формами кровоизлияний (аневризма, травма, вторичные кровоизлияния и кровоизлияния в опухоль), кровоизлияния в заднюю черепную ямку и ствол мозга, с грубыми мнестическими нарушениями, предшествовавшими сосудистой катастрофе. Все больные оперированы с применением однопортальной эндоскопической технологии и эндоскопической ассистенции. Промежуток времени от появления первых симптомов болезни до хирургического вмешательства составил 5 (1; 9) суток. Медианный объем внутримозговой гематомы, вычисленный по формуле Тада,

составил 50 (40; 60) мл. У всех пациентов выявлены паутинные гематомы, у одного пациента кровь распространялась в желудочковую систему мозга. Дислокация более 5 мм наблюдалась у 9 (39,13 %) пациентов. У всех пациентов в анамнезе имела место артериальная гипертензия, при этом 15 (60 %) пациентов эпизодически принимали антигипертензивные препараты и не наблюдались у профильных специалистов. В группу сравнения включены 28 больных, получавших консервативное лечение в региональном сосудистом центре на базе БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии в те же сроки. В отношении таких показателей, как пол, возраст, объем гематомы и тяжесть инсульта при поступлении, группы имели сходные значения. С целью повышения однородности групп пациентов в отношении прогноза заболевания использовали следующую формулу: прогностическая оценка = (10 количество баллов по ШКГ) — возраст (полных лет) — [0,64 × объем гематомы (мл)] [15]. В исследование были включены больные с благоприятным прогнозом, с показателем, превышающим 27,67 балла.

Характеристика групп представлена в таблице 1. Динамика тяжести состояния оценивалась по ШКГ, NIHSS, Рэнкин, Ривермид при поступлении в стационар, на 3-и и 7-е сутки лечения, при выписке на амбулаторное лечение и через 6 месяцев.

Методика хирургического лечения

Операция проводится под тотальной внутривенной анестезией (пропофол, фентанил, миорелаксация веро-пипекуронием) с управляемой вентиляцией легких. Артериальная гипертензия корригировалась введением бета-блокаторов.

Планирование доступа осуществлялось с применением оборудования Radionics OmniSight. После регистрации пациента в программе системы навигации осуществляли планирование хирурги-

ческого вмешательства таким образом, чтобы область краниотомии располагалась вне проекции функционально значимых зон коры больших полушарий головного мозга, а траектория доступа проходила по длиннику гематомы через ее центр. Во всех случаях использовали линейный разрез кожи параллельно ходу основных артериальных, венозных сосудов и нервных стволов. Далее выпиливался свободный костный лоскут диаметром от 3 до 4 см и удалялся на время операции из раны. Установка порта для доступа к глубинным структурам головного мозга осуществлялась с помощью навигационного щупа и постоянным нейронавигационным контролем до проникновения в полость гематомы (рис. 1). Из порта удаляется «стиллет» и вводятся эндоскоп и вакуумный аспиратор. При наличии плотных сгустков используется ультразвуковой аспиратор-деструктор. По мере удаления гематомы порт продвигается глубже, чтобы избежать повреждения стенок полости гематомы. Гемостаз осуществляется с помощью биполярной коагуляции и различных гемостатиков до достижения полного и надежного гемостаза. Интраоперационный контроль полноты удаления гематомы осуществлялся с помощью ультразвуковой системы Flex Focus 800 датчиком 8862 в режиме В — brightness с частотой 10–3,8 МГц. Рана не дренируется.

Статистический анализ

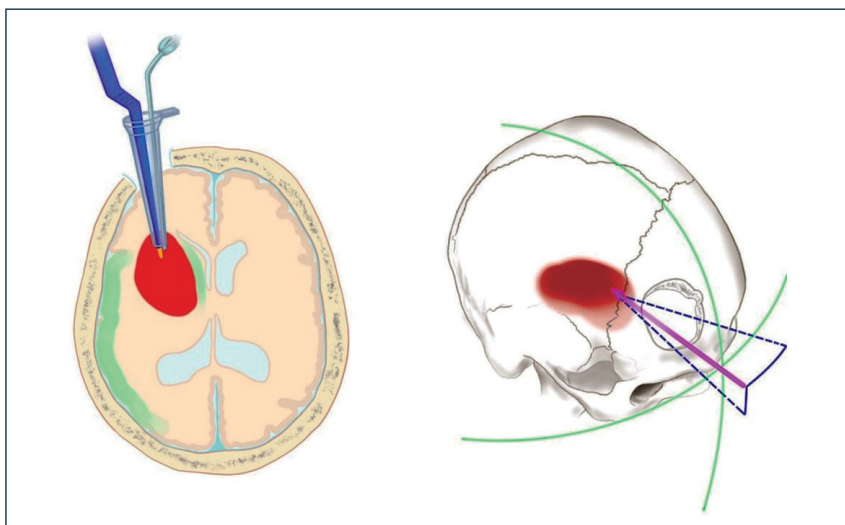
Данные проверены на нормальность распределения, критерии Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова составили менее 0,05, следовательно, распределение не нормальное. Для статистической обработки использовался критерий Манна–Уитни. Полученные показатели считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Данные приведены в виде медианы с указанием межквартильного размаха.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА

Показатель	Консервативное лечение Me (Q25; Q75)	Хирургическое удаление гематомы Me (Q25; Q75)	p-значение
Мужчины, чел.	21	13	—
Женщины, чел.	7	10	—
Возраст, годы	58,5 (53; 65,5)	55 (50; 61)	0,179
Объем гематомы, мл	37,3 (30,5; 49,2)	50 (40; 60)	0,651
Шкала комы Глазго при поступлении, баллы	13 (12; 14)	13 (12; 14)	0,676
Шкала NIHSS при поступлении, баллы	18,5 (14; 22,5)	18 (12; 20)	0,268
Шкала Рэнкин, баллы	5 (4; 5)	4 (4; 4)	0,065
Шкала Ривермид, баллы	0 (0; 1)	1 (1; 2)	0,0005

Рисунок 1. Планирование хирургического доступа к гематоме с использованием однопортальной эндоскопической технологии



Результаты

В течение всего периода наблюдения за пациентами летальных исходов в основной группе и группе сравнения не зарегистрировано. Как общих, так и локальных послеоперационных инфекционных осложнений у больных, включенных в исследование, также не наблюдалось. На основании контрольного КТ-исследования, проведенного в течение 24 часов после операции, гематома была удалена тотально у всех пациентов, что сопровождалось купированием общемозговой симптоматики и, как следствие, повышением показателей ШКГ с 13 (12; 14) до 14 (12; 15) баллов к 3-м суткам от начала заболевания. В целом за первые 3 суток не наблюдалось существенного регресса двигательной недостаточности (NIHSS — 15 (8; 18) баллов, гемипарез — 1 (1; 2) балла), больные по-прежнему имели грубые неврологические нарушения. В группе консервативного лечения не отмечалось значимого улучшения состояния пациентов в первые 3 суток: показатель ШКГ остался прежним и составил 13,5 (13; 14) балла; степень тяжести инсульта по NIHSS 19 (14; 22,5) баллов с сохранением гемипареза до 0 (0; 2) баллов. К 7-м суткам от начала заболевания отмечалась медленная положительная динамика общего состояния больных и уровня их социальной адаптации в обеих группах, однако все пациенты по-прежнему имели выраженный или тяжелый характер нарушения жизнедеятельности по шкале Рэнкин.

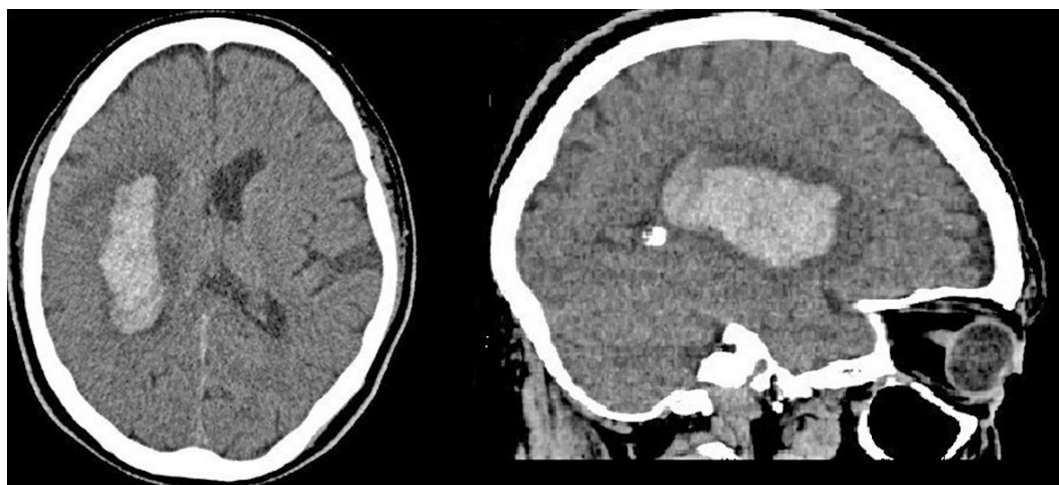
На этом этапе лечения у оперированных больных мы выявили положительную динамику в виде нарастания среднего показателя мышечной силы до 2 (1; 3) баллов и ШКГ до 14 (13; 15) баллов, регресса тяжести инсульта по шкале NIHSS до 13 (8;

17) баллов ($p < 0,01$) и увеличения мобильности больных по показателю Ривермид до 1 (1; 4) баллов ($p < 0,05$). При этом все еще не имелась заметная нисходящая градация шкалы Рэнкин, значение которой составило 4 (4; 4) балла. На момент выписки средний показатель ШКГ оказался 14 (13; 15) баллов, NIHSS составил 13 (8; 15) баллов, значение гемипареза — 2 (1; 3) балла, по шкале Рэнкин — 4 (3; 4) балла, по шкале Ривермид — 2 (1; 5) балла. Абсолютный регресс речевого дефицита отмечен у 10 (43,5%) пациентов (рис. 2 а, б).

В группе консервативного лечения значения по шкалам Рэнкин и Ривермид на 7-й день госпитализации составили 4 (3; 5) балла и 1 (0; 2) балл соответственно, ШКГ — 14 (12; 15) балла; NIHSS — 19 (10; 23) баллов; гемипарез — 1 (0; 3) балла. В течение первой недели консервативного лечения наблюдается крайне медленное восстановление неврологических выпадений.

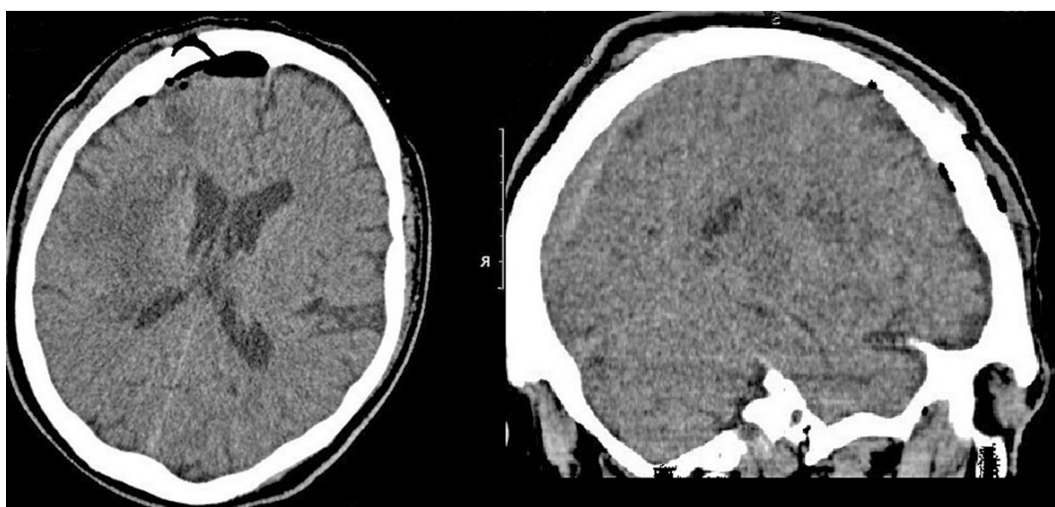
Мы оценили показатели регресса неврологического дефицита через 6 месяцев в исследуемой и контрольной группах пациентов. В целом анализ динамики данных клинического осмотра пациентов и показателей использованных в исследовании шкал отчетливо демонстрирует, что у больных, подвергшихся оперативному лечению, восстановление проходило быстрее и было более полным, наблюдался относительно высокий показатель обратного развития неврологических выпадений по всем использованным шкалам ($p < 0,05$). В группе консервативного лечения диагностировано медленное улучшение уровня сознания и худший, в отдаленном периоде до 6 месяцев, регресс неврологических выпадений. Так, у оперированных больных отмечалось более полное восстановление утраченных речевых

Рисунок 2а. Больной 65 лет, 6 часов от начала заболевания: мультиспиральная компьютерная томография головного мозга



Примечание: шкала комы Глазго — 12 баллов, шкала Ривермид — 2 балла, шкала Рэнкин — 3 балла, NIHSS — 16 баллов. По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга определяется правосторонняя медиальная гематома общим объемом 51,2 мл.

Рисунок 2б. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга после операции



Примечание: по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга определяются полное удаление гематомы, восстановление формы желудочков. Шкала комы Глазго — 15 баллов, шкала Ривермид — 12 баллов, шкала Рэнкин — 2 балла, NIHSS — 6 баллов.

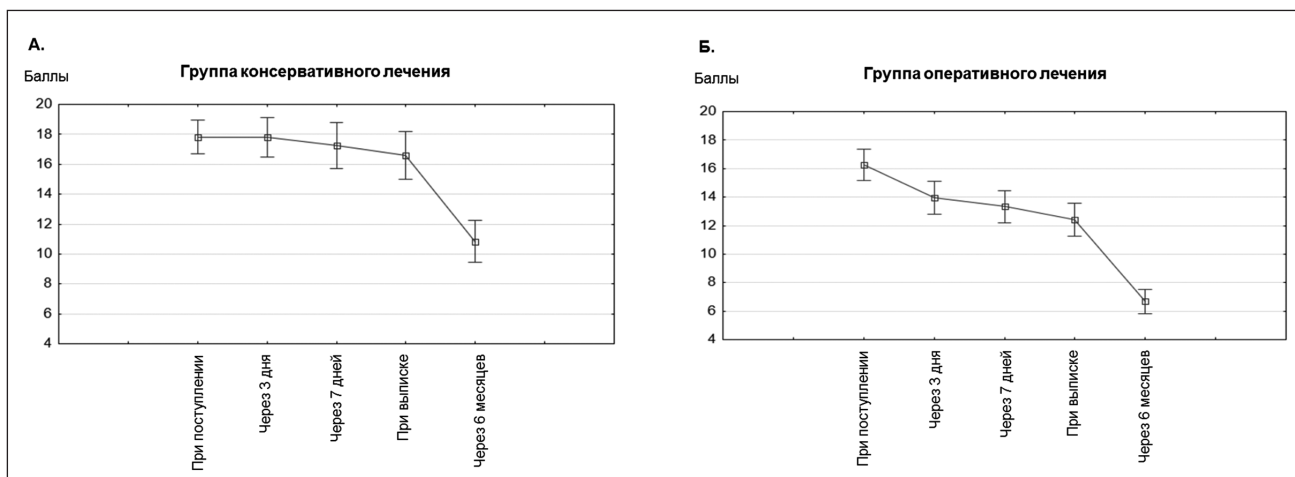
функций ($n = 18$; 94,7%), тогда как у больных, получавших консервативное лечение, абсолютный регресс речевых нарушений зарегистрирован только в 3 (16,7%) случаях (рис. 3, 4; табл. 2).

Обсуждение

Известно, что рутинная краниотомия не оказывает статистически значимого влияния на исходы инсультов. В связи с этим многими исследователями и клиницистами предпринимаются попытки использования новых хирургических методик лечения паренхиматозных кровоизлияний. С этих позиций

минимально инвазивная хирургия как интенсивно развивающаяся отрасль медицины, в которой разрабатываются, тестируются и внедряются в практику различные методы, новые устройства и альтернативные подходы, может рассматриваться как весьма перспективный метод лечения геморрагического инсульта. Актуальность вопроса подтверждается и тем, что в настоящее время проводятся несколько рандомизированных клинических исследований, направленных на доказательство эффективности таких минимально инвазивных стратегий, как испытание ENRICH (раннее минимально инвазивное удаление

Рисунок 3. Динамика состояния больных по шкале инсульта Национального института здоровья в исследуемых группах



Примечание: NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья.

Рисунок 4. Динамика показателя уровня сознания по шкале комы Глазго в исследуемых группах

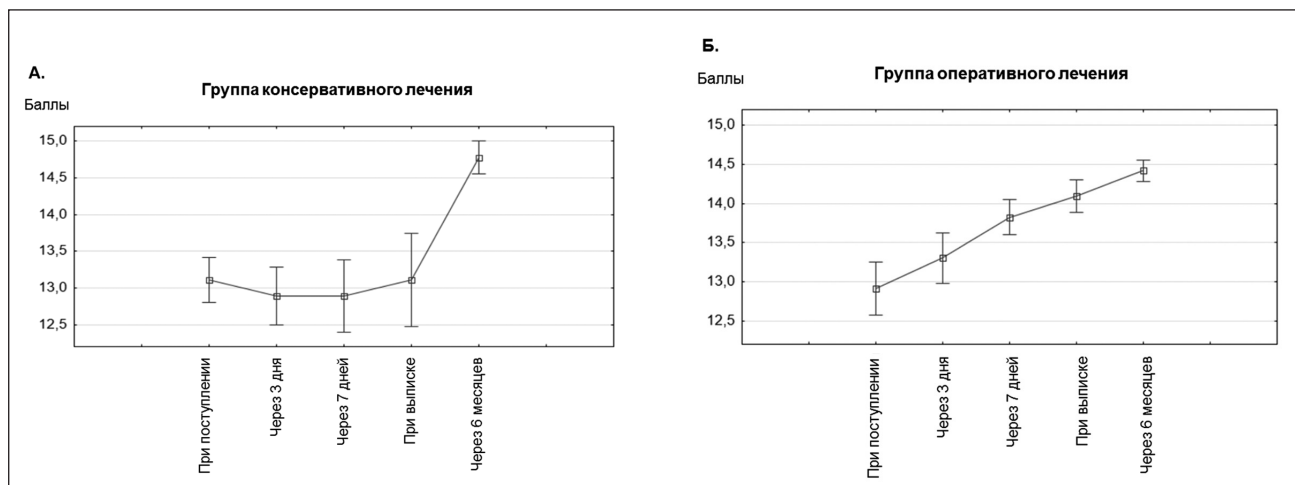


Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Показатель	Группа больных с консервативным лечением Me (Q25; Q75)	Группа больных с хирургическим лечением Me (Q25; Q75)	р-значение
Шкала комы Глазго, баллы	15 (15; 15)	14 (14; 15)	0,029
Шкала NIHSS, баллы	9 (6; 17)	7 (4; 8)	0,064
Шкала Рэнкин, баллы	3 (2; 4)	2 (1; 3)	0,018
Шкала Ривермид, баллы	5 (3; 10)	10 (7; 13)	0,029
Локальная неврологическая симптоматика (гемипарез)	1 (1;3)	3 (2; 3)	0,104

внутричерепного кровоизлияния), INVEST (минимально инвазивное эндоскопическое хирургическое лечение с применением Apollo/Artemis у пациентов с кровоизлиянием в мозг) и MIND (проспективное многоцентровое исследование Artemis — минимально инвазивного нейроэвакуационного устройства для удаления внутричерепного кровоизлияния). В этих исследованиях используются разные критерии включения пациентов и методики эвакуации гематомы [9].

Первое исследование, посвященное анализу эффективности минимально инвазивной хирургии гипертензивных внутричерепных гематом, было проведено в 1980-х годах и сравнивало использование эндоскопической эвакуации гематомы с консервативным лечением [16]. Оценка исхода заболевания проводилась через 6 месяцев после кровоизлияния по шкале, аналогичной модифицированной шкале Рэнкин. L. M. Auег и соавторами (1987) заявлена более низкая смертность (42% против 70%, $p < 0,01$) и более высокие показатели благоприятного исхода (40% против 25%, $p < 0,01$) у больных в группе хирургического лечения; однако эти результаты касались пациентов, находившихся в ясном сознании или умеренном оглушении [17]. Поскольку целым рядом других исследований доказано отсутствие положительного результата, обусловленного эвакуацией гематомы у коматозных больных, в наше исследование были включены пациенты с показателями ШКГ больше 8 баллов [18, 19]. Мы далеки от мысли, что для оценки эффективности применения какой-либо хирургической технологии в текущей клинической практике возможно формирование идеальных групп сравнения. Однако путем тщательной селекции пациентов на этапе фильтрации данных и использовании формулы прогноза заболевания A. D. Mendelow и соавторов (2005) удалось максимально нивелировать неоднородность основной и контрольной группы [20, 21].

В 2016 году P. Vespa и его коллеги опубликовали результаты исследования ICES (Эндоскопическая хирургия кровоизлияния в мозг под контролем интраоперационной компьютерной томографии) [19]. Четырнадцати пациентам была проведена интраоперационная эндоскопическая операция под контролем КТ, что привело к уменьшению объема гематомы в $68 \pm 21,6\%$ наблюдений. Длительность операции составила около двух часов. Зарегистрировано одно (7%) интраоперационное осложнение в виде кровотечения [7]. В данном исследовании представлено использование минимально инвазивной хирургической технологии, включавшей удаление внутричерепного сгустка с применением безрамной

навигационной системы, однопортального доступа и эндоскопической ассистенции. В сравнении с другими способами операционной коррекции внутричерепных гематом использованный хирургический прием позволил добиться радикальной резекции во всех наблюдениях с отсутствием периоперационных осложнений. Результаты нашего исследования демонстрируют большую (100%), подтвержденную контрольной КТ головного мозга, радикальность удаления гематомы, без периоперационных осложнений и рецидива кровоизлияния, что, по мнению ряда авторов, имеет решающее значение в прогнозе степени регресса неврологической симптоматики. Уже в раннем послеоперационном периоде отмечалось улучшение в неврологическом статусе у больных хирургической группы по сравнению с группой консервативного лечения. Следует отметить, что, цитируя выражение W. McKissock (1961), «мы хотели бы подчеркнуть, что консервативное лечение включает в себя нечто большее, чем “бездействие”» [20]. Под этим термином подразумеваются медсестринский уход на высоком уровне, постоянное медицинское наблюдение и контроль отека мозга и легочных осложнений, дальнейшая восстановительная терапия, социальная реадaptация. В связи с этим больные обеих групп не только получали специализированную, высококвалифицированную помощь в отделениях реанимации, интенсивной терапии и профильных отделений, но и проходили реабилитационное лечение в необходимый промежуток времени (8–12 недель) в профильном реабилитационном центре на базе БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии. Этот факт не мог не отразиться на результатах исследования, как с точки зрения благоприятных исходов, так и их сравнительной характеристики.

Заключение

Результаты исследования согласуются с современными литературными данными об эффективности современных эндоскопических технологий у больных с гипертензивными внутричерепными кровоизлияниями в отношении скорости и степени регресса неврологических выпадений. Применение однопортального мини-доступа позволяет с минимальными периоперационными осложнениями добиться радикального удаления гематомы. Вышеизложенное справедливо для пациентов с высокими показателями по ШКГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292. doi:10.1161/01.cir.0000441139.02102.80
- Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol*. 2006;66(5):492–501; discussion 501–2. doi:10.1016/j.surneu.2006.05.054
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(16):e391–e413. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.183689
- Shivane A, Chakrabarty A. Pathology of intracerebral haemorrhage. *ACNR*. 2008;8(1):20.
- Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(10):2592–2597. doi:10.1161/STROKEAHA.112.661603
- Kuramatsu JB, Biffi A, Gerner ST, Sembill JA, Sprügel MI, Leasure A et al. Association of surgical hematoma evacuation vs conservative treatment with functional outcome in patients with cerebellar intracerebral hemorrhage. *J Am Med Assoc*. 2019;322(14):1392–1403. doi:10.1001/jama.2019.13014
- Sondag L, Schreuder FHBM, Boogaarts HD, Rovers MM, Vandertop WP, Dammers R et al. Neurosurgical intervention for supratentorial intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2020;88(2):239–250. doi:10.1002/ana.25732
- Kellner CP, Chartrain AG, Nistal DA, Scaggiante J, Hom D, Ghatan S et al. The Stereotactic Intracerebral Hemorrhage Underwater Blood Aspiration (SCUBA) technique for minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(8):771–776. doi:10.1136/neurintsurg-2017-013719
- de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 2020;24(1):45. doi:10.1186/s13054-020-2749-2
- Геморрагический инсульт: карманный справочник: Виноградов О. И., Кучеренко С. С., Гуляев Д. А., Яблонский М. А.: Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения РФ, Общество доказательной неврологии. М.: Изд-во «Третьяковъ», 2020. 68 с. [Hemorrhagic stroke: pocket reference: Vinogradov OI, Kucherenko SS, Gulyaev DA, Yablonsky MA: National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, National Medical Research Center named after V. A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Society of Evidence-based Neurology. Moscow: Tretyakov Publishing House, 2020. 68 p. In Russian].
- Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M et al. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(11):2923–2930. doi:10.1161/STROKEAHA.112.667535
- Ye Z, Ai X, Hu X, Fang F, You C. Comparison of neuroendoscopic surgery and craniotomy for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(35):e7876. doi:10.1097/MD.00000000000007876
- Jang JH, Cho WS, Hong N, Pang CH, Lee SH, Kang HS et al. Surgical strategy for patients with supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage: minimally invasive surgery and conventional surgery. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2020;22(3):156–164. doi:10.7461/jcen.2020.22.3.156
- Phillips VL, Roy AK, Ratcliff J, Pradilla G. Minimally Invasive Parafascicular Surgery (MIPS) for spontaneous intracerebral hemorrhage compared to medical management: a case series comparison for a single institution. *Stroke Res Treat*. 2020;2020:6503038. doi:10.1155/2020/6503038
- Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387–397. doi:10.1016/S0140-6736(05)17826-X
- Scaggiante J, Zhang X, Mocco J, Kellner CP. Minimally invasive surgery for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018;49(11):2612–2620. doi:10.1161/STROKEAHA.118.020688
- Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleiner R, Schneider G et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg*. 1989;70(4):530–535. doi:10.3171/jns.1989.70.4.0530
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167–176. doi:10.1016/S1474-4422(09)70340-0
- Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015;46(7):2032–2060. doi:10.1161/STR.0000000000000069
- Vespa P, Hanley D, Betz J, Hoffer A, Engh J, Carter R et al. ICES (Intraoperative Stereotactic Computed Tomography-Guided Endoscopic Surgery) for Brain Hemorrhage: a multicenter randomized controlled trial. *Stroke*. 2016;47(11):2749–2755. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013837
- Mckissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 1961;278:221–226.

Информация об авторах

Святочевский Павел Александрович — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, ORCID: 0000-0001-6996-4068;

Гуляев Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5509-5612;

Чистова Инга Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-невролог неврологического отделения № 1 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3307-0083;

Щукина Татьяна Владимировна — врач-невролог первичного сосудистого отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения БУ «Городская клиническая больница № 1» Минздрава Чувашии, ORCID: 0000-0003-1986-4303;

Васильев Евгений Юрьевич — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, ORCID: 0000-0001-9449-6956;

Александров Николай Вячеславович — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, ORCID: 0000-0001-7059-4113;

Каурова Татьяна Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории интегративных нейрохирургических технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7595-965X.

Author information

Pavel A. Svyatochevsky, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Chuvashia, ORCID: 0000-0001-6996-4068;

Dmitry A. Gulyaev, MD, PhD, DSc, Head, Department of Integrative Neurosurgical Technology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5509-5612;

Inga V. Chistova, MD, PhD, Neurologist, Neurological Department № 1, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, ORCID: 0000-0003-3307-0083;

Tatyana V. Shchukina, MD, Neurologist, Primary Vascular Department for Patients with Acute Cerebrovascular Accidents, City Clinical Hospital № 1, ORCID: 0000-0003-1986-4303;

Evgeniy Y. Vasiliev, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Chuvashia, ORCID: 0000-0001-9449-6956;

Nikolay V. Aleksandrov, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department, Republican Clinical Hospital, ORCID: 0000-0001-7059-4113;

Tatyana A. Kaurova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Integrative Neurosurgical Technology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7595-965X.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.125.2-006.32

Миксома левого предсердия и кардиоэмболический инсульт у пациентки молодого возраста: клиническое наблюдение

О. Ю. Кореннова^{1,2}, И. В. Друк¹, С. Н. Старинская²,
Ю. В. Терещенко¹, Ю. Т. Игнатъев¹, Р. А. Делов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городской клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

Контактная информация:

Друк Инна Викторовна,
ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ,
ул. Ленина, д. 9, Омск, Россия, 644009.
Тел.: 8(3812)23–67–00.
E-mail: drukinna@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
07.05.21 и принята к печати 15.08.21

Резюме

Миксома сердца представляет собой наиболее частый вариант первичной доброкачественной опухоли сердца, отягощенный в части случаев эмболическими осложнениями. Миксома сердца зачастую оказывается диагностической проблемой у пациентов молодого возраста из-за малосимптомной или стертой клинической картины. В данном наблюдении представлен клинический случай миксомы левого предсердия с обструкцией митрального клапана у пациентки 37 лет, дебютировавшей обмороком, ассоциированным с черепно-мозговой травмой, правосторонней гемипарезией и дизартрией. При амбулаторном обследовании выявлены множественные лакунарные участки ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии, по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) выявлена миксома левого предсердия значительных размеров с пролабированием в полость левого желудочка. Пациентка успешно перенесла кардиоторакальную операцию по удалению миксомы. Случай подчеркивает сложность диагностики сердечной миксомы, связанную с вариативностью клинических проявлений от малосимптомного течения до развития кардиоэмболических осложнений. В связи с рецидивирующим характером эмболических осложнений необходимо в короткие сроки верифицировать причины ишемического инсульта у пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска. Высокоспецифичным и высокочувствительным методом диагностики миксом сердца является ТТЭ, позволяющая оценить структуру и локализацию миксомы, гемодинамику. Хирургическая операция является приоритетным методом лечения, характеризующимся хорошим прогнозом при спорадических однокамерных изолированных миксомах.

Ключевые слова: миксома, левое предсердие, черепно-мозговая травма, кардиоэмболический ишемический инсульт

Для цитирования: Кореннова О. Ю., Друк И. В., Старинская С. Н., Терещенко Ю. В., Игнатъев Ю. Т., Делов Р. А. Миксома левого предсердия и кардиоэмболический инсульт у пациентки молодого возраста: клиническое наблюдение. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):572–582. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-572-582

Left atrial myxoma and cardioembolic stroke in a young patient: a case report and literature review

O. Yu. Korenova^{1,2}, I. V. Druk¹, S. N. Starinskaya²,
Yu. V. Tereshchenko¹, Yu. T. Ignatiev¹, R. A. Delov¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² City clinical cardiology dispensary, Omsk, Russia

Corresponding author:

Inna V. Druk,

Omsk State Medical University,

9 Lenina street, Omsk, 644009 Russia.

Phone: 8(3812)23-67-00.

E-mail: drukinna@yandex.ru

Received 07 May 2021;
accepted 15 August 2021.

Abstract

Myxoma of the heart is the most common variant of a primary benign heart tumor, which is complicated in some cases by embolic complications. Myxoma of the heart is often a diagnostic puzzle in young patients due to a low-symptom or masked clinical manifestations. This case report presents a 37-year-old patient with the onset of left atrial myxoma with mitral valve obstruction manifested with syncope, associated traumatic brain injury, right-sided hemihypesthesia, and speech difficulties. The examination showed multiple lacunar ischemic brain lesions in the middle cerebral artery basin. Transthoracic echocardiography (TTE) showed a large left atrial myxoma with prolapse into the left ventricle. Myxoma was successfully removed. The case highlights the complexity of the diagnosis of cardiac myxoma, associated with the variable clinical manifestations from low-symptomatic cases to the development of cardioembolic complications. Considering recurrent embolic complications, a quick identification of the causes of ischemic stroke in patients without cardiovascular risk factors is important. TTE is a highly specific and sensitive method for the diagnosis of cardiac myxoma. Surgery is a priority treatment method, characterized by a good prognosis for sporadic single-chamber isolated myxomas.

Key words: myxoma, left atrial, traumatic brain injury, cardioembolic ischemic stroke

For citation: Korenova OYu, Druk IV, Starinskaya SN, Tereshchenko YuV, Ignatiev YuT, Delov RA. Left atrial myxoma and cardioembolic stroke in a young patient: a case report and literature review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):572-582. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-572-582

Введение

Первичные новообразования сердца являются редкими образованиями (0,001–0,3% вскрытий), из которых примерно 75% являются доброкачественными, 25% — злокачественными. По некоторым данным, частота первичных опухолей сердца составляет 1,38 на 100 000 человек в год [1]. Миксомы являются наиболее распространенной доброкачественной первичной опухолью сердца [2]. Сердечные миксомы чаще встречаются среди женщин [3]. Большинство сердечных миксом возникает в левом предсердии, реже — в правом предсердии, наиболее редко — в желудочках сердца [4–7]. Клиническое течение сердечной миксомы может варьировать от

бессимптомных на момент диагностики форм до формирования симптомов/признаков обструкции и/или эмболии, общих симптомов [2, 8]. Эмболизация является серьезным и, в части случаев, фатальным проявлением сердечной миксомы [9, 10]. Отсутствие настороженности в отношении кардиоэмболических проявлений миксомы как причины формирования ишемического инсульта может привести к ошибкам в тактике ведения и несвоевременности хирургической помощи пациентам.

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 37 лет (1979 год рождения, фитнес-тренер). Во время тренировки произошла вне-

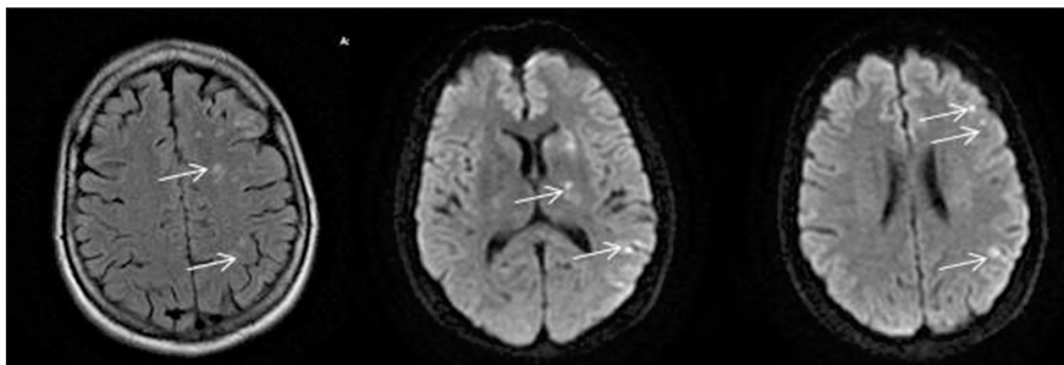
запная утрата сознания (со слов очевидцев, сознание отсутствовало около 2 минут), упала, ударилась головой о спортивный инвентарь. В течение последующих 5–6 часов ощущала онемение в правой половине тела и затруднение речи, в связи с чем была госпитализирована с диагнозом: закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, ушиб мягких тканей головы. На протяжении последующих трех дней беспокоили головная боль, тошнота, рвота, сонливость, головокружение и боль в области ушиба. Из анамнеза жизни известно, что с детства занимается спортом, хронических заболеваний не имела, физические нагрузки переносила хорошо. Данные анамнеза жизни: наследственность не отягощена, вредных привычек нет, аллергологический и гемотранфузионный анамнез без особенностей. По результатам проведенных обследований (мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, компьютерная электроэнцефалография, эхоэнцефалография головного мозга) патология не выявлена. Пациентка в течение 5 дней получала сосудистую терапию, ноотропы, анальгетики и была выписана с улучшением. Антикоагулянтная терапия не проводилась. На 7-е сутки амбулаторно выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в трех проекциях с контрастированием и ангиографией. В результате была выявлена картина лакунарных участков ишемического инсульта в области базальных ганглиев и субкортикальных отделов левой теменной доли с накоплением контрастного препарата в данных участках (рис. 1). При контрастной ангиографии патологических сужений, расширений и извитости интракраниальных сосудов не определялось. Экстракраниальные отделы магистральных артерий головы при дуплексном сканировании были также без структурных изменений. На электрокардиограмме ритм синусовый, 60 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

При трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) аорта на уровне синусов Вальсальвы — 2,9 см, восходящий отдел аорты — 2,6 см; левое предсердие — 4,4 × 4,6 × 5,2 см, незначительно повышен индекс объема левого предсердия — 30 мл/м²; толщина межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка в нормальных пределах — по 0,6 см, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) при индексировании на площадь поверхности тела (ППТ) и на рост не превышают рекомендованных значений (ММЛЖ/ППТ 57 г/м², ММЛЖ/рост^{2,7} 24 г/м^{2,7}). В полости левого предсердия визуализировалось подвижное гиперэхогенное образование значительных размеров с четкими контурами и креплением к межпредсердной перегородке и передней створке митрального клапана. Образование пролабирало в полость левого желудочка с частичной обструкцией митрального клапана (рис. 2).

В области базальных ядер слева и субкортикально в левой теменной доле визуализируются зоны повышенного сигнала на DWI в 4–8 мм, размером на T2-ВИ от 3–4 до 8–9 мм, имеющие на T2-ВИ и Flair повышенную интенсивность сигнала. После контрастирования все очаги измененного сигнала активно накапливают контрастный препарат (стрелки).

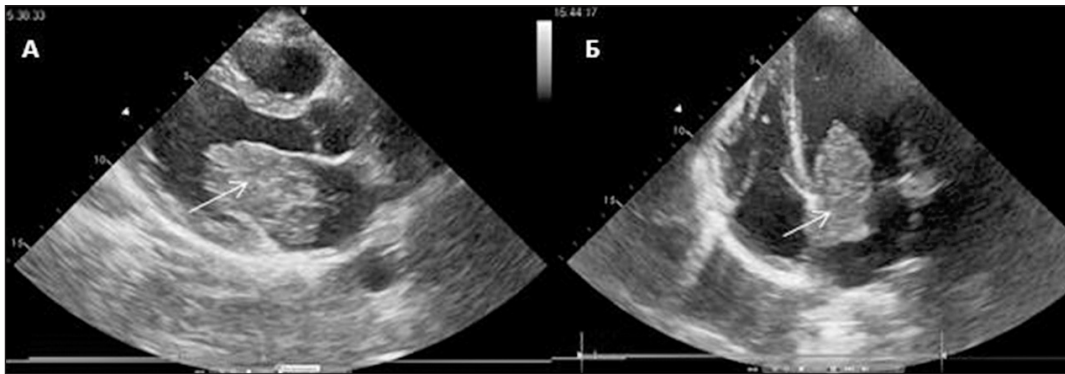
Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты — $3,99 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 119 г/л, лейкоциты — $6,81 \times 10^9/л$, тромбоциты — $216 \times 10^9/л$; сегментоядерные — 49,9%, лимфоциты — 33,2%, моноциты — 17,2%, эозинофилы — 8,5%. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 20 мм/ч. Общий анализ мочи: реакция 7,1, удельный вес — 1015, белок не обнаружен, сахар не обнаружен, лейкоциты 1–2 в поле зрения, эритроциты не обнаружены, эпителий плоский 1 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий холестерин 6,44 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 22 ед/л, аспаратаминотрансфераза — 22 ед/л, креатинин 86 мкмоль/л, триглицериды — 0,72 ммоль/л, липопр-

Рисунок 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием



Примечание: МР-томограф GE BRIVO MR355 (GE Healthcare, США) с напряженностью магнитного поля 1,5Т.

Рисунок 2. 2D-трансторакальная эхокардиография (в продольной парастернальной (А) и апикальной четырехкамерной (Б) позициях)



Примечание: ультразвуковой сканер экспертного класса Vivid E (GE, США). В обеих позициях в проекции митрального клапана визуализируется гиперэхогенное объемное образование 3×7 см, с широким основанием и четкими контурами, прилегающее к межпредсердной перегородке рядом с мембраной овальной ямки и пролабирующее в диастолу в полость левого желудочка (стрелки).

теины низкой плотности — 3,55 ммоль/л, липопротеины высокой плотности — 2,56 ммоль/л, глюкоза — 4,5 ммоль/л, мочевая кислота — 243 мкмоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, натрий — 140 ммоль/л, хлор — 103 ммоль/л, железо — 7,90 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа — 150 ед/л, креатинкиназа — 101 ед/л.

Клиническая ситуация была расценена как объемное образование левого предсердия (вероятно, миксома) у пациентки в раннем восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии, кардиоэмболический подтип с обратимым неврологическим дефицитом. Операция по удалению объемного образования левого предсердия (рис. 3) была успешно проведена через 53 дня после манифестации симптомов в условиях искусственного кровообращения. Послеоперационный период протекал гладко, заживление первичным натяжением, гемотрансфузии не проводились. Патогистологическое исследование подтвердило, что удаленное образование являлось миксомой. В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться в клиническом кардиологическом диспансере г. Омска и работать фитнес-тренером.

Обсуждение

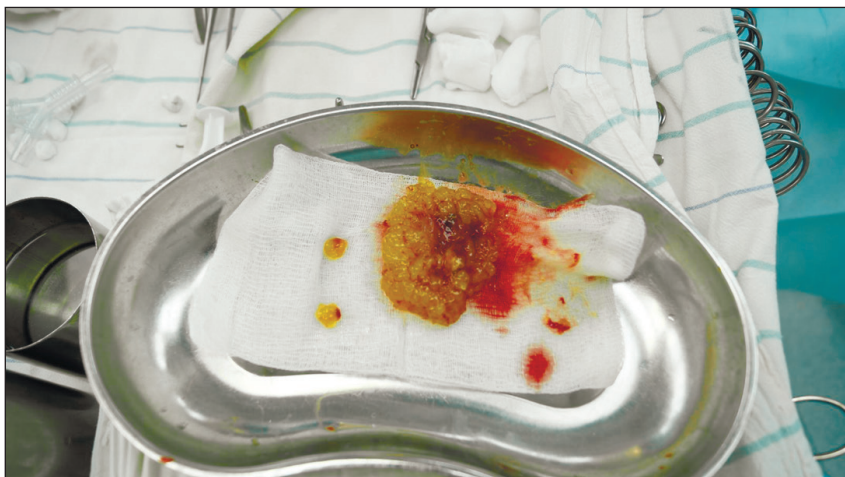
Сердечные миксомы чаще всего встречаются у пациентов в возрасте от 30 до 40 лет, хотя возрастной диапазон манифестации может быть достаточно широким (11–82 года) со средним возрастом около 50 лет. 90% случаев сердечных миксом — спорадические, остальные 10% связаны с синдромом Карни, при котором пациенты оказываются моложе (в среднем 24 года), и обычно это мужчины (66% против 24% при спорадических миксомах) [2].

Миксома сердца может возникнуть из любой из 4 камер сердца. Большинство опухолей одиночные, и некоторые из них включают более 1 сердечной камеры. В большинстве случаев миксомы образуются в левом предсердии, что составляет 75% случаев [4–7]. Правое предсердие является вторым наиболее распространенным местом локализации сердечной миксомы, 15–20% сердечных миксом расположены в правом предсердии. Только 3–4% сердечных миксом находятся в левом желудочке и 3–4% в правом желудочке. Клапанные миксомы встречаются еще реже. Из клапанных миксом наиболее часто встречаются митральные миксомы, реже — миксомы трехстворчатого клапана, наиболее редко — миксомы аортального клапана и клапана легочной артерии [8]. Множественные опухоли и атипичные локализации чаще встречаются в случаях семейной миксомы [2]. Охарактеризовать естественное течение миксом не представляется возможным, поскольку миксомы обычно иссекаются после установления диагноза, и скорость их роста остается неизвестной [2].

Большинство имеют длину 5–6 см и могут варьировать в диаметре от 1 до 15 см [2]. В опухолях могут выявляться вторичные дегенеративные изменения, включающие некроз опухоли и кальцификацию, которые составляют 8% и 10–20% случаев соответственно [11]. Опухоль может иметь гладкую, ворсинчатую или рыхлую поверхность. Ворсинчатые и рыхлые миксомы, как правило, ассоциированы с эмболическими явлениями, в то время как гладкие миксомы обычно большего размера и манифестируют обструктивными симптомами и признаками [12].

Клинические проявления миксом сердца. Классическая триада симптомов сердечной миксомы включает симптомы/признаки обструкции, эмболии и системные проявления [8]. У большинства

Рисунок 3. Макропрепарат: удаленная миксома левого предсердия, 3,9 × 4,7 см



пациентов присутствует один и более симптомокомплексов клинической триады, однако 20% миксом на момент диагностики бессимптомны [2]. Таким образом, клинические проявления миксом сердца варьируют от бессимптомных форм до манифестных с наличием общих симптомов, признаков эмболии и/или явных признаков внутрисердечной обструкции [14]. По данным недавно опубликованного анализа серии наблюдений, обструктивные симптомы, эмболические явления и общие симптомы наблюдались у 92 (57,7%), 25 (15,6%) и 18 (11,2%) пациентов соответственно [3]. К редким проявлениям сердечных миксом относят лихорадку неизвестного генеза и повышение С-реактивного белка, инфицирование миксомы, острый инфаркт миокарда, дисфагию (табл. 1) [1, 8]. В некоторых сообщениях описаны рецидивы опухоли, местная инвазия, отдаленные метастазы сердечных миксом [8].

Системные (конституциональные) симптомы включают анорексию, снижение массы тела, недомогание, лихорадку, артралгии и миалгии, обусловленные опухолевой продукцией интерлейкина-6 (ИЛ-6). Высвобождение цитокина ИЛ-6, играющего важную роль в пролиферации клеток миксомы и высвобождении других острофазных цитокинов, продуцируемых организмом больного и самой опухолью, в значительной степени связано с системными проявлениями [13, 14]. Существует положительная корреляция между размером опухоли и уровнем продукции ИЛ-6. Отмечено, что чем выше уровень ИЛ-6, тем интенсивнее конституциональные симптомы [2, 13]. Лабораторный анализ может выявить повышенные маркеры воспаления, лейкоцитоз, тромбоцитоз или тромбоцитопению и нормоцитарную анемию [8]. Механизм, с помощью которого внутрисердечная опухоль приводит к тромбоцитопении, остается неясным, хотя в увеличении распада тромбоцитов предполагается роль

аномального напряжения сдвига, вызванного изменением опухолью потока крови [17].

Наиболее распространенное проявление — симптомы обструкции на уровне соответствующего клапана сердца, которые встречаются примерно у 50% пациентов. Клинические проявления могут варьировать от обморока, сердцебиений, мерцательной аритмии, сердечной недостаточности до внезапной сердечной смерти [14]. Систолические шумы могут возникать при нарушении закрытия атриовентрикулярных клапанов или сужении выносящего тракта желудочка, диастолические шумы возникают из-за затрудненного наполнения желудочков. Обструкция атриовентрикулярного отверстия может привести к сердечной недостаточности, синкопе или внезапной смерти [2]. В целом обморок как проявление миксомы встречается редко, сообщается об 1% случаев [17]. У нашей пациентки был единственный синкопальный эпизод, который мог быть обусловлен попаданием миксомы левого предсердия между створками митрального клапана с преходящим нарушением наполнения левого желудочка. Изменения положения тела на фоне интенсивной физической нагрузки, возможно, были факторами, усугубившими пролабирование миксомы в полость левого желудочка. Возникшие у пациентки обратимые правосторонняя гемипарезия и затруднение речи при отсутствии патологических изменений при первичном визуализирующем обследовании, к сожалению, не были расценены какстораживающие признаки, и диагностическое обследование сердца было проведено с отсрочкой.

Клинические проявления сердечных миксом зависят от особенностей опухоли (размер, расположение, форма, скорость роста, длина ножки, подвижность, патологические и вторичные дегенеративные изменения внутри опухоли, такие как кровоизлияние или некроз) и реакции организма

РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МИКСОМ СЕРДЦА

Клиническое проявление	Характеристика
Лихорадка неясного генеза	<ul style="list-style-type: none"> – Диапазон температуры тела 37,4–40 °С; медиана 38,9 °С; – Диапазон длительности 5 дней — 8 лет; медиана 2 мес.; – Может сочетаться с лейкоцитозом, тромбоцитозом/тромбоцитопенией, анемией, ускоренной скоростью оседания эритроцитов, повышением С-реактивного белка; – Отсутствие ответа на лечение антибиотиками в трети случаев; – Купирование лихорадки через 2–7 дней после резекции миксомы; – В 14,5 % выявляется инфицированная миксома [8]; – Может рассматриваться как паранеопластический эффект миксомы вследствие секреции опухолью цитокинов (интерлейкины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, моноцитарный хемотаксический белок-1) [15]
Инфицированная миксома	<ul style="list-style-type: none"> – Лихорадка — наиболее распространенный симптом, составляет 97,3 % всех случаев; – Системные проявления — более частые симптомы, чем обструктивные или эмболические проявления; – Длительность лихорадки до момента диагностики $1,6 \pm 1,7$ мес. (диапазон 0,1–6 мес.; медиана 1 мес.), что значительно короче длительности лихорадки неясного генеза у пациентов с миксомой сердца ($6,0 \pm 6,1$ мес.) [8]
Острый инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> – Частота острого инфаркта миокарда при миксоме составляет 0,06 % [16]; – Отличия острого инфаркта миокарда, связанного с миксомой сердца от острого инфаркта миокарда атеросклеротического генеза: <ul style="list-style-type: none"> 1) «Чистые» коронарные артерии по результатам коронароангиографии — почти у половины пациентов; 2) Инфаркт-ассоциированные артерии: чаще огибающая артерия (38,1 %) и правая коронарная артерия (28,6 %); гипокинез/акинез нижней стенки левого желудочка; 3) Пациенты намного моложе [8]; – Сопровождается повышением уровня сердечных биомаркеров [16]; – Безрецидивная выживаемость — 88,4 %, инвалидизация — 7,0 %, смертность — 4,2 % [8]
Дисфагия	Очень редкое проявление [8]

больного [8]. У пациентов с левосторонними миксомами обычно развиваются признаки и симптомы, связанные с обструкцией на уровне митрального клапана или регургитацией, левожелудочковой сердечной недостаточностью и вторичной легочной гипертензией. Наиболее распространенным симптомом является одышка при физической нагрузке, сопровождающаяся ортопноэ, пароксизмальной ночной одышкой и отеком легких. При физикальном обследовании «опухольевый хлопок» может быть слышен в начале диастолы [13]. Соответственно, сердечно-сосудистые проявления правосторонних миксом — это трикуспидальный стеноз и правожелудочковая сердечная недостаточность. Типичные симптомы включают одышку, отеки стоп, гепатомегалию и асцит. При физическом осмотре иногда можно выявить диастолический шум, подобный «опухольевому хлопку», в области выслушивания

трикуспидального клапана, иногда — заметную «волну» на яремных венах. Как при левосторонних, так и при правосторонних миксомах инвазия в миокард может вызывать нарушения сердечного ритма. И лево-, и правосторонние миксомы могут приводить к эмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии, брыжеечную ишемию, транзиторные ишемические атаки, инсульты и даже острый коронарный синдром [2, 14]. Миксомы правого предсердия могут привести к тромбоэмболии легочной артерии или системной эмболии, если существует дефект межпредсердной перегородки или открытое овальное отверстие. Тромбоэмболия легочной артерии может проявляться гипоксией, тахикардией или внезапной смертью. Неврологические дефекты, вероятно, являются наиболее серьезными эмболическими проявлениями, связанными с левосторонними миксомами предсердий [13]. Миксомы левого

предсердия тесно связаны с повышенным риском системной эмболизации, особенно в центральной нервной системе, артериях сетчатки, а также эмболией во внутренние органы, селезенку, почки, надпочечники, брюшную аорту, подвздошные и бедренно-подколенные артерии [13]. Полиповидные миксомы, миксомы с неровной поверхностью с большей вероятностью образуют поверхностные тромбы с последующей эмболизацией, которая является вторым наиболее распространенным проявлением миксомы, встречающимся у 30–40% пациентов [2].

Эмболизация возникает у 20–45% больных с сердечными миксомами и включает церебральную эмболию и периферическую эмболию. Церебральная эмболия составляет около 50% эмболических событий [9]. Сердечная миксома является важной причиной инсульта у молодых пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска [10]. Многие миксомы впервые диагностируются после того, как пациент перенес инсульт. Абсолютное большинство случаев составляют кардиоэмболические ишемические инсульты [18]. Эмболические события при миксоме предсердий считаются вторичными по отношению к эмболизации опухолевыми частицами. Эмболы также могут состоять из тромботического материала, покрытого опухолевыми клетками [3]. Эмболизация, возможно, включена в патогенез и других неврологических проявлений миксом сердца, к которым относятся внутричерепные аневризмы (в том числе множественные, рецидивирующие) и церебральные кавернозные мальформации [3, 19]. Проявление в виде геморрагического инсульта встречается редко, и оно, по-видимому, связано именно с образованием церебральных аневризм [20]. Патологические процессы, ответственные за формирование церебральных аневризм у пациентов с миксомами сердца, до сих пор недостаточно изучены, предполагается роль следующих механизмов: 1) опухолевые клетки в эмболах приводят к периваскулярному повреждению, приводящему к образованию псевдоаневризм над местом обструкции; 2) повреждение эндотелия опухолевыми эмболами, приводящее к воспалительной реакции в месте повреждения, субинтимальному росту, пролиферации фибробластов, прогрессирующему разрушению стенки с пролиферацией гладкомышечных клеток («неопластическую разновидность» аневризм); 3) опухолевые эмболы попадают в *vasa vasorum* периферических артерий, что в конечном итоге приводит к ослаблению внутренней эластической мембраны артерий и последующему образованию аневризм; 4) эндокринная и секреторная активность клеток миксомы сердца через такие факторы, как ИЛ-6 и матриксные металлопротеиназы, также

могут иметь значение в формировании воспаления и деградации межклеточного матрикса [21]. Кардиоэмболический ишемический инсульт при миксоме сердца часто имеет острое начало, в то время как развитие церебральных аневризм и миксоматозные метастазы имеют отсроченную манифестацию [4].

Результаты систематического обзора и мета-анализа продемонстрировали, что факторами риска эмболизации являются:

1. Хроническая сердечная недостаточность функционального по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) класса I/II ($p < 0,01$);
2. Артериальная гипертензия ($p = 0,03$);
3. Неровная поверхность опухоли ($p < 0,01$);
4. Опухоли с атипичным расположением («атипичная локализация» — опухоль возникает из межпредсердной перегородки на границе овальной ямки в левом предсердии; «атипичная локализация» — опухоль возникает из других участков левого предсердия или в других камерах сердца, $p = 0,01$);
5. Узкое основание опухоли ($p < 0,01$);
6. Повышенное содержание фибриногена ($p < 0,01$) [9].

Наиболее часто поражается средняя мозговая артерия, что составляет 64,8–82,6% случаев эмболических инсультов у пациентов с миксомами сердца [3, 4]. У 73,9% пациентов с церебральной ишемией могут выявляться множественные инсультные поражения. При заинтересованности средней мозговой артерии пораженными участками мозга, как правило, являются базальные ганглии, теменная и височная области. Таким образом, в большинстве случаев у пациентов с миксомами сердца маркерами ишемического инсульта являются три наиболее распространенных неврологических симптома — гипестезия, гемипарез и парез лица [3] (классические симптомы ишемического поражения головного мозга в бассейне кровоснабжения средней мозговой артерии — это гемипарез, асимметрия нижней половины лица и афатические нарушения либо дизартрия). Исследователи отмечают, что факторами риска ишемического инсульта среди пациентов с сердечной миксомой являются ишемическая болезнь сердца (отношение шансов (OR) 5,666 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,542; 20,821; $p = 0,009$) и размер опухоли (OR 0,592 (95% ДИ 0,419; 0,837; $p = 0,003$). При этом в случае развития инсульта размер миксом меньше, чем в случае миксомы сердца без неврологических проявлений [21].

В нашем наблюдении пациентка молодого возраста не имела рассмотренных выше факторов риска эмболизации. Развившаяся правосторонняя гемигипестезия и дизартрия были одними из первых клинических проявлений церебральной эмболии,

реализовавшейся в виде ишемического инсульта в типичном для миксом бассейне средней мозговой артерии.

Диагностика миксомы, как и других опухолей сердца, основывается на результатах ТТЭ или чреспищеводной эхокардиографии, рентгенографических исследований, патоморфологической оценки операционного материала. Эхокардиограмма, как правило, является основным методом визуализации с высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющим оценить размер, морфологию, место прикрепления, подвижность и гемодинамические последствия опухоли [2]. Миксомы предсердий обычно диагностируются с помощью ТТЭ, которая дает информацию о структуре, локализации миксомы и внутрисердечной гемодинамике. ТТЭ может дополняться трансэзофагеальной эхокардиографией и МРТ сердца в тех случаях, когда интерпретация результатов ТТЭ затруднена из-за неоптимального ультразвукового окна, малого размера опухоли или артефактов [2, 14]. В большинстве случаев проведения ТТЭ оказывается достаточным для предоперационной диагностики миксомы [4].

По рекомендациям некоторых авторов, ТТЭ должна быть выполнена для подтверждения диагноза сердечной миксомы в следующих случаях: 1) диастолический шум на верхушке, меняющийся со временем и при смене положения тела в отсутствие ревматических заболеваний в анамнезе; 2) повторные артериальные эмболические события; 3) обморок при изменении положения тела; 4) длительная лихорадка неясного генеза, ускоренная СОЭ, анемия при отсутствии признаков/симптомов ревматической лихорадки или инфекционного эндокардита; 5) рефрактерная сердечная недостаточность [8].

При ТТЭ миксомы выглядят как прикрепленные к эндокарду объемные образования с однородной структурой и гладкой поверхностью. Однако иногда поверхность этих масс может быть неровной, внутри могут наблюдаться гипоехогенные или гетерогенные участки с эхоплотными включениями за счет кальцификации. При доплерографии в объемном образовании может регистрироваться кровоток, особенно в тех случаях, когда присутствуют капиллярноподобные каналы, сообщающиеся с поверхностью миксомы [2].

Дальнейшая визуализация с использованием компьютерной томографии (КТ) или МРТ с контрастированием может быть полезна для обеспечения большей детализации при планировании хирургического вмешательства. На неконтрастной КТ миксомы часто выглядят гетерогенными образованиями вследствие кровоизлияний, кальцификации, некроза, образования кист или фиброза. Опухоли могут за-

метно накапливать контраст при КТ с контрастированием, но обычно усиление менее очевидно, чем при МРТ, и его трудно оценить из-за окружающего высококонтрастного пула крови. С этой точки зрения двухэнергетическая КТ со средней концентрацией йода является более точным подходом. МРТ является методом выбора для дифференциальной диагностики опухолей сердца из-за превосходящих возможностей в характеристике ткани [2].

Дифференциальная диагностика миксом сердца проводится с папиллярной фиброэластомой, внутрисердечными тромбами, кавернозными гемангиомами, злокачественными опухолями сердца (рабдомиосаркомы, ангиосаркомы, миксоидные липосаркомы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы) [8]. Пристеночный тромб с миксоидной стромой является основным дифференциальным диагнозом миксомы предсердий: эти два состояния имеют сходный гистопатологический вид, что делает иммуногистохимическое исследование малоинформативным и повышает диагностическую значимость определения калретинина — маркера, вырабатываемого опухолевыми тканями [22]. Предоперационная дифференциальная диагностика миксомы сердца имеет клиническое значение для выбора оптимального лечения.

Следует помнить о такой редкой патологии, как Карни-комплекс (Carney complex). Карни-комплекс — редкий наследственный неопластический синдром с аутосомно-доминантным вариантом наследования (OMIM 160980), который проявляется эндокринными и неэндокринными неоплазиями, многие из которых специфичны именно для этого синдрома [23]. Миксома сердца является одним из основных диагностических критериев для диагностики этого синдрома (табл. 2) [2]. Данные о числе случаев Карни-комплекса в России не публиковались [23].

Лечение после постановки диагноза заключается в срочном хирургическом иссечении из-за потенциально опасных для жизни проявлений, включая эмболические осложнения и внезапную сердечную смерть. Хирургическая операция имеет отличный долгосрочный прогноз и низкий риск рецидива. 10-летняя кумулятивная выживаемость составляет более 85% у пациентов с миксомой сердца, перенесших хирургическое вмешательство [3]. Рецидив может наблюдаться через месяцы или годы после операции, и его частота составляет примерно 5%. [5]. Большинство рецидивов наблюдается в первые 10 лет. Спорадические случаи имеют очень низкую частоту рецидивов — 1–3%, тогда как пациенты с семейными формами и комплексными синдромами (Carney complex) имеют более высокую частоту

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ КОМПЛЕКСА КАРНИ [2]

Основные критерии	Дополнительные критерии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Пятнистая пигментация (лентигиноз) кожи с типичной локализацией (губы, конъюнктивы, слизистая оболочка влагалища и полового члена); 2. Миксома* (кожи и слизистых) или сердечная миксома* 3. Миксоматоз молочной железы* или результаты магнитно-резонансной томографии с подавлением жира, наводящие на мысль об этом диагнозе; 4. Первичная пигментная микронодулярная гиперплазия коры надпочечников* или парадоксальный положительный ответ экскреции глюкокортикостероидов с мочой на введение дексаметазона во время теста Лиддла; 5. Соматотропинома*; 6. Крупноклеточная кальцифицирующая опухоль клеток Сертоли* или типичные кальцификаты при ультразвуковом исследовании яичек; 7. Рак щитовидной железы* (в любом возрасте) или множественные гипоехогенные узелки на УЗИ щитовидной железы у ребенка препубертатного возраста; 8. Псаммоматозные меланотические шванномы*; 9. Голубые невусы, эпителиоидный голубой невус (множественный)*; 10. Внутрипротоковая аденома молочной железы (множественная)*; 11. Остеохондромиксома* 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Родственник первой степени с установленным комплексом Карни; 2. Активация патогенных вариантов <i>PRKACA</i> и <i>PRKACB</i>; 3. Инактивирующая мутация гена <i>PRKAR1A</i>

Примечание: * — с гистологическим подтверждением; для диагностики комплекса Карни необходимо (1) наличие двух основных критериев, подтвержденных гистологическим исследованием, визуализацией или биохимическим тестированием, либо (2) наличие одного основного критерия и одного дополнительного.

рецидивов — от 12% до 22% [14]. Причинами рецидивирующего течения могут быть: 1) неполная резекция; 2) семейная предрасположенность; 3) имплантация эмболических фрагментов исходной опухоли в миокард спонтанно или вследствие предшествующей операции; 4) рецидив, возникающий из предсердного очага, присутствующего в другой части миокарда; 5) злокачественная трансформация миксомы [2].

На сегодняшний день нет четких рекомендаций, касающихся ведения пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом, ассоциированным с миксомой, не определены сроки и характер тромболитической терапии, сроки проведения кардиохирургической операции. Не определен безопасный интервал между недавним инсультом и кардиохирургической операцией [24]. Не определена однозначно тактика медикаментозной терапии. Введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) при инсульте все еще является спорным в случаях сердечной миксомы, хотя оно признано безопасным для раннего лечения острого ишемического инсуль-

та [24, 25]. Это происходит главным образом из-за опасений клиницистов, что введение rt-PA в случаях сердечной миксомы может быть связано с более высоким риском внутримозгового кровоизлияния [26], хотя продолжают накапливаться наблюдения успешной реализации указанной тактики в группе пациентов с миксомами [24, 25].

Заключение

В данном наблюдении представлен клинический случай миксомы левого предсердия с обструкцией митрального клапана у пациентки 37 лет, фитнес-тренера, дебютировавшей на фоне физической нагрузки обмороком, ассоциированным с черепно-мозговой травмой, правосторонней гемипарезией и дизартрией. Дебютом типично расположенной миксомы левого предсердия оказались симптомы обструкции (внезапная утрата сознания) и церебральной ишемии (гемипарезия, дизартрия). Выявленные множественные лакунарные участки ишемического инсульта указывали на за-

интересованность бассейна левой средней мозговой артерии, что является типичным местом кардиоэмболических церебральных проявлений миксом сердца. Наблюдаемое накопление контрастного препарата в лакунах, по всей видимости, произошло за счет развития замещающей фиброзной ткани и прорастания в нее сосудов. Пациентка успешно перенесла кардиоторакальную операцию по удалению миксомы. Случай подчеркивает сложность диагностики сердечной миксомы, связанную с вариативностью клинических проявлений от малосимптомного течения до развития кардиоэмболических осложнений. В связи с рецидивирующим характером эмболических осложнений необходимо в короткие сроки верифицировать причины ишемического инсульта у пациентов без сердечно-сосудистых факторов риска. Высокоспецифичным и высокочувствительным методом диагностики миксом сердца является ТТЭ, позволяющая оценить структуру и локализацию миксомы, гемодинамику. Хирургическая операция является приоритетным методом лечения, характеризующимся хорошим прогнозом при спорадических однокамерных изолированных миксомах.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesareo F et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(1):37–43. doi:10.2459/JCM.0000000000000059
- McAllister BJ. Multi modality imaging features of cardiac myxoma. *J Cardiovasc Imaging*. 2020;28(4):235–243. doi:10.4250/jcvi.2020.0027
- Zhang Y, Ye Z, Fu Y, Zhang Z, Ye Q, Chen F et al. Characterizations of ischemic stroke complications in cardiac myxoma patients at a Single Institution in Eastern China. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:33–40. doi:10.2147/NDT.S280641
- Yuan SM, Humuruola G. Stroke of a cardiac myxoma origin. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(2):225–234. doi:10.5935/1678-9741.20150022
- Samanidis G, Khoury M, Balanika M, Perrea DN. Current challenges in the diagnosis and treatment of cardiac myxoma. *Kardiol Pol*. 2020;78(4):269–277. doi:10.33963/KP.15254
- Ajaja MR, Cheikh A, Akpabie N, Elmire W, Mezalek AT, Hassani AEI et al. Left ventricular myxoma: case report. *Pan Afr Med J*. 2020;36:358. doi:10.11604/pamj.2020.36.358.24793
- Alkuwaiti FA, Elghoneimy Y, Ghazal S. Aortic valve myxoma presenting with a stroke: a case report and review of the literature. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(4):e537–e540. doi:10.18295/squmj.2018.18.04.019
- Yuan SM, Yan SL, Wu N. Unusual aspects of cardiac myxoma. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(3):241–247. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2017.7557
- Liu Y, Wang J, Guo L, Ping L. Risk factors of embolism for the cardiac myxoma patients: a systematic review and metanalysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):348. doi:10.1186/s12872-020-01631-w
- Wen XY, Chen YM, Yu LL, Wang SR, Zheng HB, Chen ZB et al. Neurological manifestations of atrial myxoma: a retrospective analysis. *Oncol Lett*. 2018;16(4):4635–4639. doi:10.3892/ol.2018.9218
- Muthiah R. Right ventricular myxoma — a case report. *Case Report Clin Med*. 2016;5:158–164.
- Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):159–72.
- Nguyen T, Vaidya Y. Atrial Myxoma. [Updated 2020 Jul 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556040/>
- Buttar R, Hoefen R, Funderburk M, Fallone E, Baibhav B. Sporadic form of recurrent atrial myxoma: the blob strikes back. *Cureus*. 2020;12(8):e9745. doi:10.7759/cureus.9745
- Smith M, Chaudhry MA, Lozano P, Humphrey MB. Cardiac myxoma induced paraneoplastic syndromes: a review of the literature. *Eur J Intern Med*. 2012;23(8):669–673.
- Lalla S, Kawall J, Seecheran R, Ramadhin D, Seecheran V, Persad S et al. Atrial myxoma presenting as a non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:179–183. doi:10.2147/IMCRJ.S207448
- Karima T, Bouthaina B, Abdeddayem H, Wafa F. Giant cardiac myxoma in a patient with thrombocytopenia: is there a physiopathologic link? (a case report). *Pan Afr Med J*. 2020;37:348. doi:10.11604/pamj.2020.37.348.2610
- Wen XY, Chen YM, Yu LL, Wang SR, Zheng HB, Chen ZB et al. Neurological manifestations of atrial myxoma: a retrospective analysis. *Oncol Lett*. 2018;16(4):4635–4639. doi:10.3892/ol.2018.9218
- Hau M, Poon TL, Cheung FC. Neurological manifestations of atrial myxoma and stereotactic radiosurgery for metastatic aneurysms. *J Radiosurg SBRT*. 2020;6(4):329–331
- Wen XY, Chen YM, Yu LL, Wang SR, Zheng HB, Chen ZB et al. Neurological manifestations of atrial myxoma: a retrospective analysis. *Oncol Lett*. 2018;16(4):4635–4639. doi:10.3892/ol.2018.9218
- Jain S, Nga VDW, Venketasubramanian N. Late diagnosis of multiple cerebral aneurysms a decade after resection of cardiac myxoma. *Case Rep Neurol*. 2020;12(Suppl 1):189–195. doi:10.1159/000505390
- Kolluru A, Desai D, Cohen GI. The etiology of atrial myxoma tumor plop. *J Am Coll Cardiol*. 2011;24;57(21): e371. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.085
- Орлова Е. М., Карева М. А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий. *Пробл. эндокр.* 2012;3:22–30. [Orlova EM, Kareva MA. Karni-complex — multiple endocrine neoplasia syndrome. *Problemy Endocrinologii = Issues of Endocrinology*. 2012;3:22–30. In Russian].
- Esmaeili S, Shojaei SF, Bahadori M, Mojtahed M, Mehrpouy M. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke due to cardiac myxoma. *Basic Clin Neurosci*. 2020;11(6):855–859. doi:10.32598/bcn.11.6.1844.1
- Dong M, Ge Y, Li J, Fu K, Zhang L, Teng W et al. Intravenous thrombolysis for pure pontine infarcts caused by cardiac myxoma: a case report and literature review. *Int J Neurosci*. 2020;130(6):635–641. doi:10.1080/00207454.2019.1702537
- Chutinet A, Roongpiboonsopit D, Suwanwela NC. Intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with cerebral microbleeds and cardiac myxoma. *Front Neurol*. 2014;5:252. doi:10.3389/fneur.2014.00252

Информация об авторах

Кореннова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, исполняющая обязанности главного врача БУЗОО «Городской клинический кардиологический диспансер»;

Друк Инна Викторовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ;

Старинская Снежанна Николаевна — заведующая отделением функциональной диагностики БУЗОО «Городской клинический кардиологический диспансер»;

Терещенко Юлия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ;

Игнатъев Юрий Тимофеевич — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ;

Делов Роман Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ.

Author information

Olga Yu. Korennova — MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University, Acting Chief Physician, City Clinical Cardiological Dispensary;

Inna V. Druk — MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Head, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University;

Snezhanna N. Starinskaya — MD, Head, Department of Functional Diagnostics, City Clinical Cardiological Dispensary;

Julia V. Tereshchenko — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University;

Yuri T. Ignatiev — MD, PhD, DSc, Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Omsk State Medical University;

Roman A. Delov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery with the Course of Advanced Medical Training, Omsk State Medical University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.318

REM-ассоциированные брадиаритмии на примере клинического случая

**Д. В. Пахомова, М. В. Агальцов,
Е. Ю. Андреевко, О. М. Драпкина**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

Контактная информация:
Михаил Викторович Агальцов,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр
профилактической медицины»
Минздрава РФ,
Петроверигский пер., стр. 10, Москва,
Россия, 101990.
E-mail: agaltsov@rambler.ru.

*Статья поступила в редакцию
19.02.21 и принята к печати 19.05.21.*

Резюме

В статье приводится наблюдение редкой клинической аритмии — REM-ассоциированной далеко зашедшей атриовентрикулярной блокады 2-й степени. Особенности клинического случая являются отсутствие органической патологии сердца, молодой возраст больного и применение для постановки диагноза дополнительных методов инструментального обследования (полисомнография, проба с быстрой остановкой — активный ортостаз). Несмотря орфанную природу данной аритмии, ее верификация влияет на выбор лечения с применением тактики длительного наблюдения и отказа от имплантации электрокардиостимулятора.

Ключевые слова: REM-сон, брадиаритмии, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада, полисомнография, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система

Для цитирования: Пахомова Д. В., Агальцов М. В., Андреевко Е. Ю., Драпкина О. М. REM-ассоциированные брадиаритмии на примере клинического случая. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):583–590. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-583-590

REM-associated bradyarrhythmia (a clinical case)

**D. V. Pakhomova, M. V. Agaltsov,
E. Yu. Andreenko, O. M. Drapkina**
National Research Center of Preventive Therapy and Medicine,
Moscow, Russia

Corresponding author:
Mikhail V. Agaltsov,
National Medical Research Center
for Preventive Medicine
10 Petroverigsky Lane, Moscow,
Russia 101990.
E-mail: agaltsov@rambler.ru.

*Received 19 February 2021;
accepted 19 May 2021.*

Abstract

The article presents an observation of a rare clinical arrhythmia — REM-associated advanced atrioventricular block 2nd degree. The absence of structural abnormalities of the heart, the young age and the need for additional methods of instrumental examination for diagnosis (polysomnography, test with the active orthostasis test) are important features of the case. Despite the orphan nature of this arrhythmia, the correct diagnosis is important for the choice of the management strategy choice.

Key words: REM-sleep, bradyarrhythmia, sinoatrial block, atrioventricular block, polysomnography, heart rate variability, autonomic nervous system

For citation: Pakhomova DV, Agaltsov MV, Andreenko EYu, Drapkina OM. REM-associated bradyarrhythmia (a clinical case). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):583–590. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-583-590

Введение

Сон — это физиологическое состояние, генетически детерминированное у человека. Оно сменяет бодрствование и характеризуется отсутствием сознательной психической деятельности, значительным снижением реакций на внешние раздражители и состоянием сниженного мышечного тонуса [1, 2].

Как известно, сон неоднороден и подразделяется на медленноволновой и парадоксальный сон. У человека превалирует медленноволновой сон (до 75–80% всего времени сна), характеризующийся снижением основных функций организма: уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания, снижением артериального давления (АД), что отражает преобладание парасимпатического влияния вегетативной нервной системы [3]. Это определяет особенности аритмогенеза в данную фазу сна: снижение потребности миокарда в кислороде и уменьшение выработки вазоактивных веществ обусловлено низким метаболизмом во сне. Напротив, в парадоксальном сне (REM-сон, от англ. rapid eye

movement — «сон с быстрыми движениями глаз») регистрируется физиологическая вариабельность ЧСС, уровня АД и частоты дыхания [4, 5]. Аритмогенез в эту фазу сна может определяться увеличением потребности миокарда в кислороде из-за повышения уровня метаболизма миокарда и вазоконстрикции в условиях измененных пред- и постнагрузки на миокард и возможной активацией аденилатциклазы и изменением тока внутриклеточного кальция.

Нередко у молодых здоровых людей без заболеваний сердца при мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) во время сна регистрируются выраженные брадиаритмии и нарушения атриовентрикулярного (АВ) проведения различных степеней (чаще по сравнению с бодрствованием), что может быть обусловлено несбалансированной вегетативной регуляцией. Эти типы аритмии асимптомны и обычно носят доброкачественный характер.

Выделение ночного аритмогенеза в настоящее время обусловлено клинически значимыми фактами. Имеются данные о том, что 15% внезапной

сердечной смерти происходит во сне [6]. Около 40% пароксизмов фибрилляции предсердий связаны с той или иной фазой сна и его возможными заболеваниями [7, 8]. Хорошо изучены специфические паттерны сна-бодрствования, отражающие наджелудочковую [9, 10] и желудочковую [11, 12] аритмическую активность.

На фоне распространенных нарушений ритма во сне брадиаритмия, связанная с фазой быстрых движений глаз (REM-сон), является редким клиническим феноменом. Впервые данная аритмия была описана в работах Ch. Guilleminault в начале 1980-х годов [13]. Несмотря на более чем 30-летнюю историю, с момента описания данного нарушения ритма данный тип аритмии встречается крайне редко. На настоящий момент по данным литературы известны единичные случаи доказанных REM-ассоциированных нарушений проводимости (средний возраст 34 ± 11 лет, преобладают мужчины) [14, 15].

Мы представляем подтвержденный случай такой редкой аритмии, ассоциированной со сном, — нарушение проведения сердца во время REM-сна, который мы наблюдали в клинике ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 20 лет, поступил с жалобами на затрудненное носовое дыхание, ночные пробуждения от затруднения дыхания, остановки дыхания во сне (со слов родственников), пресинкопальные состояния, двукратные эпизоды потери сознания.

Из анамнеза известно: с 4-летнего возраста профессиональные занятия фигурным катанием. С дошкольного возраста верифицирован врожденный порок сердца (двустворчатый аортальный клапан) без влияния на физическую активность. С 2014 года обратил внимание на появление быстрой утомляемости, эпизодов сердцебиений, перебоев в работе сердца, в связи с чем прекратил занятия спортом. С 2017 года — появление полубоморочных состояний. Дважды эпизоды потери сознания, во время нахождения в душном помещении — транспорт, пресинкопальные состояния в душных помещениях при длительном стоянии на ногах. В начале 2018 года в связи с жалобами на затрудненное носовое дыхание обследован отоларингологом, выявлено искривление носовой перегородки с рекомендацией проведения хирургического лечения. При проведении предоперационного обследования в апреле 2018 года по данным холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ зарегистрирована преходящая АВ-блокада II степени с максимальными паузами ритма 6,98 секунды в 0:47 минут и 4,3 секунды в 7 утра

(по дневнику самонаблюдений — сон), редкая наджелудочковая экстрасистолия 120 в сутки, сегмент ST — без патологических отклонений. По данным суточного мониторирования АД, регистрировалась нормотензия в течение суток.

Учитывая выявленный порок сердца, зарегистрированные по ХМ ЭКГ эпизоды нарушения АВ-проведения, для оценки состояния дуги аорты и ее восходящего отдела, а также решения вопроса о наличии или отсутствии изменений, характерных для синдрома Марфана, выполнено МРТ сердца с контрастированием, в результате которого описан функционально двустворчатый аортальный клапан, аортальная регургитация I-й степени, данных за патологию аорты не получено, фиброзно-рубцовых и воспалительных изменений миокарда не выявлено.

Консультирован аритмологом в связи с выявленными нарушениями ритма, направлен в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России для решения вопроса о необходимости имплантации искусственного водителя ритма.

При осмотре состояние удовлетворительное, рост 183 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела $24,2 \text{ кг/м}^2$, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 минут, тоны сердца ясные, ритмичные с ЧСС 70 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст., живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

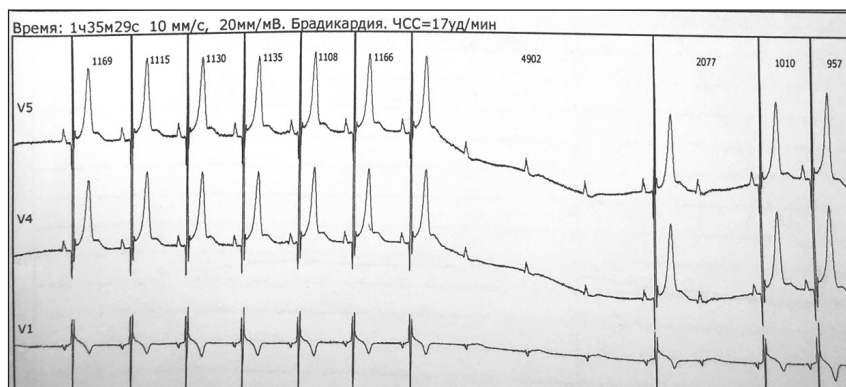
На ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 62 уд/мин. Нормальное положение электрической оси. $R II > R I > R III$. PQ 0,18 с., QRS 0,09 с., QT 0,42 с.

При поступлении выполнено ХМ ЭКГ: в течение суток ритм синусовый с ЧСС 46–65–142 уд/мин. Только во время сна зарегистрировано 27 пауз, максимальная пауза длилась 4,9 секунд в 01:35, на фоне далеко зашедшей АВ-блокады 2-й степени с проведением на желудочки 1:4 (рис. 1). Продолжительность интервала QT во время ночных эпизодов нарушений проводимости не превышала 0,45 с.

Учитывая сохраняющиеся нарушения проводимости по данным ХМ ЭКГ ночью во время сна, нельзя исключить, что данные нарушения могут быть обусловлены обструктивным апноэ сна (имеются жалобы на храп и искривление носовой перегородки в анамнезе). С целью определения природы эпизодов брадиаритмии и ее связи с патологией сна (нарушения дыхания во сне) пациенту проведено полисомнографическое исследование.

Полисомнография — «золотой» стандарт диагностики для оценки количества и структуры сна, нарушений дыхания, газообмена, движений и других функций во время сна. В основе лежит одномоментная регистрация биоэлектрической активности мозга (ЭЭГ), мышечной активности глаз (ЭОГ)

Рисунок 1. Эпизод далеко зашедшей атриовентрикулярной блокады 2-й степени с асистолией 4,9 секунды в ночное время по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (по дневнику — сон)



Таблица

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Общее время сна	550 минут
REM-сон	26,2% от общего времени сна
Центральное апноэ/обструктивное апноэ/гипопноэ, всего	11/1/3/15
Индекс апноэ+гипопноэ	2,7 эп/час
Количество эпизодов СА-блокады	0
Количество эпизодов АВ-блокады	3
Максимальная пауза сердечного ритма	4,5 секунды
Стадия сна во время паузы сердечного ритма	REM
Средний показатель насыщения крови кислородом во сне	95,2%
Минимальный показатель насыщения крови кислородом во сне	92%

и подбородка (ЭМГ), биоэлектрической активности сердца (ЭКГ) и периферических мышц (ЭМГ). Обязательна регистрация дыхания и дыхательных усилий, уровня газов крови (O_2), звуковых феноменов (храп) и положения тела во сне.

В таблице приведены основные характеристики проведенной полисомнографии. По ее данным было выявлено, что латенция ко сну не увеличена (6,5 минуты), снижения эффективности сна не зарегистрировано (89%), нарушений структуры сна нет (стадии сна представлены согласно нормативным значениям, длительного бодрствования в период исследования не зарегистрировано, индекс микроактиваций в норме (5,1 эпизода в час).

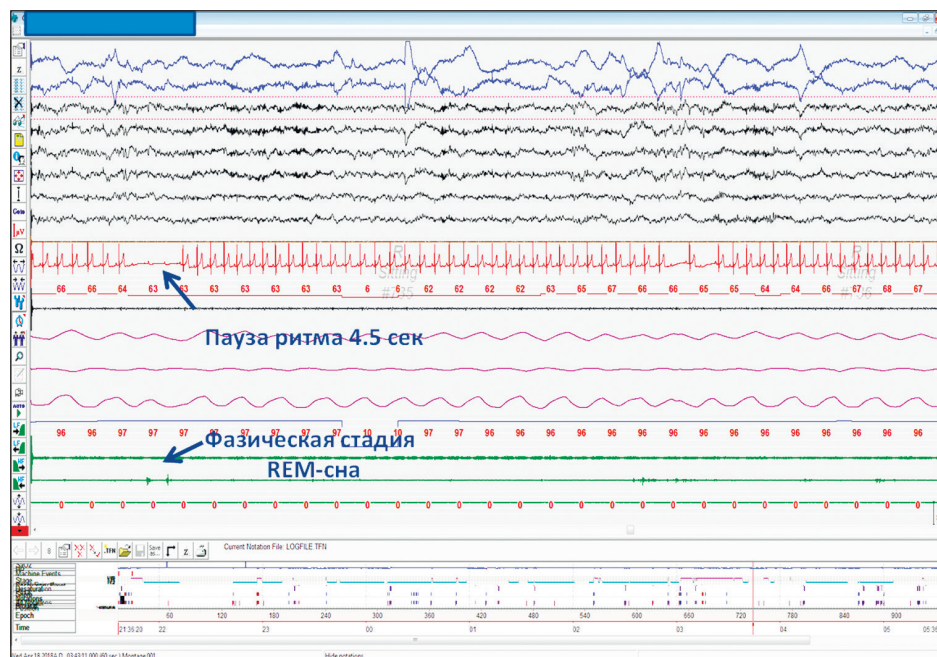
Связи между аритмией и единичными нарушениями дыхания во сне, которые были клинически не значимы, зарегистрировано не было. Все нарушения ритма сердца (АВ-блокада 2-й степени от 2:1 до 4:1 с максимальной паузой ритма 4,5 секунды, всего 3 эпизода) были зарегистрированы в период REM-сна, преимущественно в его фазическую стадию (рис. 2.)

Фазическая часть REM-сна — это часть REM-сна, во время которого движения глаз регистри-

руются, как правило, вслед за регистрацией мышечной активности в виде одиночных или серий мышечных спайков (твитчей) на подбородочной или периферической электромиограмме. С ними связаны наиболее вариабельные по частоте участки сердечного ритма.

С целью диагностики вегетативной дисфункции как причины синкопальных состояний выполнена проба с быстрой остановкой. На 1-й минуте восстановления в положении ортостаза отмечалось снижение систолического АД на 40 мм рт. ст., сопровождавшееся слабостью, головокружением. На 4-й минуте восстановления отмечалось снижение АД до 90/60 мм рт. ст., сопровождающееся выраженным головокружением, потемнением в глазах. На ЭКГ регистрировались одиночные наджелудочковые экстрасистолы, нарушений проводимости не зарегистрировано. После принятия горизонтального положения через 1 минуту АД 125/80 мм рт. ст. пациент жалоб не предъявлял. Спровоцировано вазовагальное пресинкопальное состояние, которое обуславливало вышеописанную симптоматику. Данные проведенных исследований

Рисунок 2. Сегмент полисомнографического мониторинга (длительностью 60 секунд) с паузой 4,5 секунды во время REM-сна на фоне атриовентрикулярной блокады 2-й степени 4:1



позволили поставить диагноз, не прибегая к инвазивной процедуре.

Таким образом, учитывая бессимптомный характер АВ-блокады, проявляющейся только во время сна, наличие пресинкопальных состояний вазовагального характера, обусловленных дисфункцией вегетативной нервной системы, порок сердца без признаков нарушения внутрисердечной гемодинамики и отсутствие изменений размеров полостей сердца, а также гипертрофии миокарда, от имплантации постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС) было решено воздержаться. Показано плановое наблюдение с регистрацией ХМ ЭКГ раз в 12 месяцев. Жалобы на слабость, сердцебиение и ощущение перебоев после детального инструментального исследования были расценены как проявление вегетативной недостаточности, связи с органическим поражением сердца не выявлено. Пациент ознакомлен с рекомендациями для больных с вазовагальными обмороками. Рекомендованы ежедневные ортостатические тренировки с неуклонным увеличением продолжительности пребывания в ортостазе.

Обсуждение

Сердечные аритмии во время сна встречаются довольно часто и включают в себя весь спектр нарушений сердечного ритма: от доброкачественных (синусовая брадиаритмия) до потенциально смертельных (желудочковые тахиаритмии). В нашем клиническом случае рассматривается редкий при-

мер связанной со сном аритмии — REM-зависимая брадиаритмия при отсутствии сердечной патологии или имеющегося расстройства сна. Отсутствие каких-либо специфических симптомов очень редко приводит к диагностике нарушений проводимости сердца во время сна и тем более в его REM-фазу и чаще всего является случайной находкой при проведении суточного ЭКГ-мониторирования [13]. В настоящее время в доступной литературе имеются данные всего о 18 пациентах с верифицированными REM-ассоциированными брадиаритмиями, но вполне вероятно, что их истинная распространенность и связанные с ними последствия недооцениваются [14]. Трудность постановки диагноза обусловлена также тем, что для верификации диагноза необходимо провести полисомнографическое исследование, чтобы доказать причинно-следственную связь аритмии именно с этой фазой сна.

Точный механизм возникновения брадиаритмий в REM-сне неизвестен, но, по имеющимся на настоящий момент данным, появление аритмии именно в данной фазе сна отражает либо доминирование вагусного тонуса и/или отсутствие нормальной компенсационной симпатической активности [15, 16].

Авторы ряда работ предполагают, что избыточная выработка ацетилхолина, который, как известно, участвует в регулировании быстрого сна [17, 18] или сверхчувствительность холинергических рецепторов к нему [19] могут вызывать сердечные паузы. Известно, что ацетилхолин в терапевтиче-

ских дозах провоцирует развитие атриовентрикулярной блокады у собак [20]. Эти идеи оправдывали растущий интерес к антихолинергическим препаратам (атропин, протриптилин) для лечения нарушений сердечной проводимости [21], однако ввиду выраженных побочных эффектов данные препараты не используются в широкой клинической практике [13].

Имеются экспериментальные данные, говорящие об уменьшении частоты REM-ассоциированных брадиаритмий при применении ваготомии (экспериментальная модель на крысах) [22–24]. Однако доказательств эффективности данной методики у людей в настоящий момент не существует.

В исследовании [25] оценивалась вариабельность ритма сердца во время сна у пациента с зарегистрированными АВ блокадами 2-й степени в фазу REM-сна. Полученные показатели, отражающие активность парасимпатического спектра вариабельности ритма сердца, были повышены как в медленноволновом сне, так и в REM-сне. При этом показатели вариабельности ритма сердца в контрольной группе были низкими во время медленноволнового сна и значительно увеличивались только во время парадоксального сна, что является нормальным вегетативным обеспечением. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациента с АВ блокадами 2-й степени во время REM-сна может создаваться специфический вегетативный фон, который препятствует нормальной симпатической активации и способствует развитию брадиаритмии.

Данная гипотеза дает основание предположить общую природу сочетания повышенного парасимпатического тонуса с вазовагальными обмороками, наблюдающимися у нашего пациента.

Известно, что в природе вазовагальных обмороков также лежит нарушение вегетативного обеспечения. Основой патогенеза является снижение рефлекторной активности, приводящее к вазодилатации вследствие снижения тонуса сосудов.

Случаи, о которых сообщалось ранее, имеют очень похожие особенности: отсутствие симптомов или симптомы, обусловленные дисфункцией вегетативной нервной системы, случайное выявление аритмий, наличие пауз только во время REM-сна.

Любое возможное влияние нарушений дыхания во сне, которое может потенциально ассоциироваться с нарушениями проводимости сердца приблизительно у 10% пациентов с нелеченым апноэ сна [26], у исследуемых пациентов с REM-ассоциированными брадиаритмиями доказано не было [14].

Вопрос лечения REM-ассоциированных брадиаритмий на настоящий момент остается неразработанным, поскольку многие пациенты либо бес-

симптомны, либо их симптоматика обусловлена сопутствующей дисфункцией вегетативной нервной системы [27]. Как говорилось ранее, фармакологическая поддержка (антихолинергические препараты) неэффективна из-за выраженных побочных эффектов. Предрасполагают ли REM-ассоциированные сино- и атриовентрикулярные блокады к внезапной ночной сердечной смерти, и может ли сердечная стимуляция снизить этот потенциальный риск, также неизвестно.

Американская ассоциация кардиологов относит показания для сердечной стимуляции при наличии бессимптомных нарушений проводимости к III классу показаний (не полезен или неэффективен) [28]. Согласно последним европейским и российским клиническим рекомендациям, постоянная сердечная стимуляция не рекомендована пациентам, имеющим обратимые или физиологические причины развития АВ-блокады II степени Мобитц II и АВ-блокады III степени [29–30]. В данной клинической ситуации физиологической причиной выступает фаза REM-сна с ее вегетативной нестабильностью.

Учитывая, что имплантация ЭКС в случае REM-ассоциированных аритмий не изучалась как возможная стратегия лечения, этот вопрос остается открытым и решается индивидуально лечащим врачом.

Заключение

Несмотря на редкость регистрации REM-связанной аритмии, ее обнаружение чрезвычайно важно, так как неverified генез нарушений проводимости сердца может способствовать выбору иной тактики лечения (имплантации ЭКС или другой терапии).

Ночные брадиаритмии требуют углубленной диагностики, «золотым» стандартом которой является полисомнографическое исследование, способное оценить взаимосвязь нарушений ритма с процессом сна и его возможными болезнями. В некоторых случаях нарушения ритма сердца обусловлены явлениями нестабильности вегетативной нервной системы.

В нашем случае проявления дисфункции вегетативной нервной системы регистрировались не только в ночные часы (нарушения проводимости сердца в период REM-сна), но и во время бодрствования в виде вазовагальных обмороков.

Таким образом, анализируя результаты проведенных исследовательских работ, учитывая имеющиеся данные недоказанности негативных последствий у пациентов с REM-ассоциированными брадиаритмиями, возможной тактикой выбора в данной клинической ситуации стало решение о динамическом наблюдении за пациентом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Оганесян Г. А., Романова И. В., Аристаносян Е. А., Ватаев С. И., Кузик В. В. Эволюция цикла бодрствование–сон и телэнцефало-диэнцефальное взаимодействие у позвоночных. Российский физиологический журнал. 2011;97:337–350. [Oganasyan GA, Romanova IV, Aristakesyan EA, Vataev SI, kuzik VV. Evolution of the wake-sleep cycle and telencephalic-diencephalic interaction in vertebrates. Russ J Phys. 2011;97:337–350. In Russian].
2. Пигарев И. Н. Висцеральная теория сна. Журнал высшей нервной деятельности. 2013;63(1):86–104. [Pigarev IN. Visceral theory of sleep. J High Nerv Activ. 2013;63(1):86–104. In Russian].
3. Tzivoni D, Stern S. Electrocardiographic pattern during sleep in healthy subjects and in patients with ischemic heart disease. J Electrophysiol. 1973;6(3):225–230.
4. Aserinsky E. Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. Science. 1965;150(3697):763–766.
5. Synder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. J Appl Physiol. 1964;19:417–422.
6. Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. Circulation. 1997;96(10):3321–3327.
7. Yamashita T, Murakawa Y, Hayami N, Sezaki K, Inoue M, Fukui E et al. Relation between aging and circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. Am J Cardiol. 1998;82(11):1364–1367.
8. Rostagno C, Taddei T, Paladini B, Modesti PA, Utari P, Bertini G. The onset of symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia is characterized by different circadian rhythms. Am J Cardiol. 1993;71(5):453–455.
9. Manfredini R, Gallerani M, Portaluppi F, Salmi R, Chierici F, Fersini C. Circadian variation in the occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia in clinically healthy subjects. Chronobiol Int. 1995;12(1):55–61.
10. Irwin JM, McCarthy EA, Wilkinson WE, Pritchett EL. Circadian occurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia in untreated patients. Circulation. 1988;77(2):298–300.
11. Aronow WS, Ahn C. Circadian variation of primary cardiac arrest or sudden cardiac death in patients aged 62 to 100 years (mean 82). Am J Cardiol. 1993;71(16):1455–1456.
12. Hohnloser SH, Zabel M, Just H, Raeder EA. Relation of diurnal variation of ventricular repolarization to ventricular ectopic activity and modification by sotalol. Am J Cardiol. 1993;71(5):475–478.
13. Guilleminault C, Pool P, Motta J, Gillis AM. Sinus arrest during REM sleep in young adults. N Engl J Med. 1984;311(16):1006–1010.
14. Holty JE, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. 2011;15(3):143–151. doi:10.1016/j.smr.2010.09.001
15. Janssens W, Willems R, Pevernagie D, Buyse B. REM sleep-related brady-arrhythmia syndrome. Sleep Breath. 2007;11(3):195–199.
16. Verrier RL, Lau TR, Wallooppillai U, Quattrochi J, Nearing BD, Moreno R et al. Primary vagally mediated decelerations in heart rate during tonic rapid eye movement sleep in cats. Am J Physiol. 1998;274(4):R1136–R1141.
17. McCarley RW, Massaquoi SG. A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. Am J Physiol. 1986;251(6Pt2):R1011–R1029.
18. Vasquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking. Am J Physiol. 2001;280(2):R598–R601.
19. Santinelli V, Chiariello M, Clarizia M, Condorelli M. Sick sinus syndrome: the role of hypervagotonia. Int J Cardiol. 1984;5(4):532–535.
20. James TN, Bear ES, Frink RJ, Urthaler F. Pharmacologic production of atrioventricular block with and without initial bundle branch block. J Pharmacol Exp Ther. 1971;179(2):338–346.
21. Lamperti G, Champeroux P, Martel E, Colibretti ML, Santoro L, Imbimbo BP. Hemodynamic effects of MF 10058, a new cardioselective muscarinic M2 receptor antagonist, in conscious dogs. Eur J Pharmacol. 2000;406(1):93–98.
22. Otsuka K, Kawakami T, Saito H, Watanabe H. REM sleep and bradyarrhythmia episodes in rats. J Electrocardiol. 1989;22(3):235–240.
23. Saito H, Otsuka K, Sato T, Yoshimatsu K, Kaba H, Seto K et al. Arrhythmogenic properties of paradoxical sleep. Am Heart J. 1983;105(5):875–877.
24. Otsuka K, Ikari M, Ichimaru Y, Saito H, Kawakami T, Kaba H et al. Experimental study on the relationship between cardiac arrhythmias and sleep states by ambulatory ECG-EEG monitoring. Clin Cardiol. 1986;9(7):305–313.
25. Viola AU, Simon C, Doutreleau S, Ehrhart J, Geny B, Piquard F et al. Abnormal heart rate variability in a subject with second degree atrioven-tricular blocks during sleep. Clin Neurophysiol. 2004;115(4):946–950.
26. Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schafer H, Stammnitz A et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. Eur Respir J. 1998;11(2):434–439.
27. Gillis AM. Cardiac arrhythmias during sleep. Compr Ther. 1985;11(4):66–71.
28. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, Freedman RA, Gettes LS et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):1–62.
29. Glikson M, Nielsen J C, Kronborg M B, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash I M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Heart Journal, 2021; 42(35): 3427–3520, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
30. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Брадиаритмии и нарушения проводимости. 2020. 113 с. Доступно на: https://www.scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmiya.pdf.

Информация об авторах

Пахомова Дарья Вячеславовна — врач-кардиолог ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5370-0295; e-mail: dariahealthy@gmail.com;

Агальцов Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4982-628X, e-mail: agalstov@gambler.ru;

Андреенко Елена Юрьевна — врач-кардиолог, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинической кардиологии ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава Рос-

сии, ORCID: 0000-0001-7167-3067; e-mail: Elena.andreenko@gmail.com;

Драпкина Оксана Михайловна — профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, руководитель отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, директор ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430 e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

Author information

Darya V. Pakhomova, MD, Cardiologist, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-5370-0295, e-mail: dariahealthy@gmail.com;

Mikhail V. Agaltsov, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-4982-628X, e-mail: agaltsov@rambler.ru;

Elena Yu. Andreenko, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0001-7167-3067, e-mail: Elena.andreenko@gmail.com;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, Director, National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-4453-8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:616.36

Органопротективные свойства комбинированной терапии рамприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова, М. И. Туровец
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Волгоград, Россия

Контактная информация:
Стаценко Михаил Евгеньевич,
ФГБОУ ВО ВолГМУ
Минздрава России,
д. 1, пл. Павших борцов,
Волгоград, Россия, 400131.
Тел.: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию
18.10.21 и принята к печати 02.12.21.*

Резюме

Цель исследования — оценить влияние комбинированной антигипертензивной терапии рамприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени у больных артериальной гипертензией (АГ) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (Fatty liver index (FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. За 5–7 дней до первичного обследования больным отменяли антигипертензивные препараты. После этого всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). Проводили клиническое обследование, измерение «офисного» артериального давления (АД), суточного мониторирования АД (СМАД), центрального АД (ЦАД), скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), эхокардиографии и вариабельности сердечного ритма. Также оценивали функциональное состояние почек и структурно-функциональное состояние печени до и после лечения. **Результаты.** На фоне 24-недельной терапии фиксированной комбинацией рамприла и индапамида (в средней суточной дозировке $4,04 \pm 1,24$ и $1,01 \pm 0,31$ мг соответственно) у больных АГ и НАЖБП достигнуты целевые значения АД. При оценке СМАД установлено статистически значимое снижение как систолического, так и диастолического АД в дневные и ночные часы. Кроме того, применение комбинированной терапии привело к снижению ЦАД и индекса аугментации. В процессе лечения также отмечались уменьшение жесткости артериальной стенки в сосудах мышечного типа ($p = 0,0166$) и снижение числа пациентов с парадоксальной пробой ($p = 0,0320$), что говорит об уменьшении эндотелиальной дисфункции у данной категории больных. При оценке функционального состояния почек через 6 месяцев антигипертензивной терапии отмечено увеличение клиренса креатинина (Кокрофт–Голт) после

проведенного лечения ($p = 0,0439$), но не отмечено повышения скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) ($p = 0,1617$). Отмечены изменения структурно-функциональных показателей сердца: повысилась фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($p = 0,0398$), уменьшились толщина задней стенки ЛЖ ($p = 0,0457$), конечно-систолический размер ($p = 0,0286$), относительная толщина стенки ($p = 0,0419$) и индекс массы миокарда ЛЖ ($p = 0,0002$). При оценке вариабельности ритма сердца выявлена положительная динамика показателей (уменьшилось число пациентов с $SDNN < 50$ ($p < 0,0001$) и вырос показатель $RMSSD$ ($p < 0,0001$)), что говорит об уменьшении тонуса симпатической регуляции и увеличении парасимпатического тонуса на фоне проведенного лечения. Это подтверждается значимым увеличением пациентов с нормотоническим типом вегетативной реактивности. На фоне полугодовой комбинированной терапии рамиприлом/индапамидом и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела снизились расчетные индексы стеатоза ($p = 0,0278$) и фиброза печени ($p = 0,0166$). **Заключение.** Комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом хорошо переносится пациентами, обладает высокой антигипертензивной эффективностью и демонстрирует органопротективные свойства в отношении органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, антигипертензивная терапия, скорость распространения пульсовой волны, рамиприл, индапамид, органопротекция, центральное аортальное давление, вариабельность сердечного ритма, индекс аугментации, суточное мониторирование артериального давления

Для цитирования: Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Органопротективные свойства комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Артериальная гипертензия. 2021;27(5):591–601. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-591-601

Organoprotective properties of combination therapy with ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease

M. E. Statsenko, A. M. Streltsova, M. I. Turovets
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author:

Mikhail E. Statsenko,
Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sqr., Volgograd,
400131 Russia.
Phone: 8(8442)38–53–57, 53–23–35.
E-mail: mestatsenko@rambler.ru

*Received 18 October 2021;
accepted 2 December 2021.*

Abstract

Objective. To assess the effect of combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide on the structural and functional state of the heart, blood vessels, kidneys, autonomic nervous system and liver in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Design and methods.** We performed a prospective controlled study including 30 patients with hypertension (HTN) stages I–II, 1–2 degrees with NAFLD (fatty liver index (FLI) > 60) aged 45 to 65 years. Five-seven days before the initial examination, patients discontinued antihypertensive drugs, after the washout period one of the fixed combinations of ramipril

(2,5/5 mg/day) and indapamide (0,625/1,25 mg) was prescribed depending on the required dosage and recommendations on lifestyle changes and weight loss were given. Clinical examination, measurement of “office” blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring (ABPM), central aortic pressure (CAP), pulse wave velocity (PWV), echocardiography and heart rate variability assessment were performed. The functional state of the kidneys and the structural and functional state of the liver were also assessed before and after treatment. **Results.** After 24-week therapy with a fixed combination of ramipril and indapamide (an average dosage $4,04 \pm 1,24$ and $1,01 \pm 0,31$ mg, respectively) target BP levels was achieved. According to ABPM, both daytime and nocturnal systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) decreased. In addition, CAP (SBPao, DBPa) and augmentation index decreased. There was also a decrease in the stiffness of the arterial wall in muscle-type vessels (PWVm) ($p = 0,0166$) and in the number of patients with paradoxical test ($p = 0,0320$). There was a significant increase in creatinine clearance (Cockcroft–Gault) after treatment ($p = 0,0439$) with no increase in glomerular filtration rate (CKD-EPI) ($p = 0,1617$). There was a significant change in the structural and functional indicators of the heart: increased left ventricular (LV) ejection fraction ($p = 0,0398$), decreased LV posterior wall thickness ($p = 0,0457$), LV end-systolic diameter ($p = 0,0286$), relative wall thickness ($p = 0,0419$) and LV myocardial mass index ($p = 0,0002$). There was a decrease in SDNN < 50 ($p < 0,0001$) and increase in RMSSD ($p < 0,0001$), which indicates a decrease in the sympathetic activity and an increase in parasympathetic regulation. Also the number of patients with normotonic type of autonomic reactivity in the orthostatic test increased after treatment (12 (24,0%) vs 19 (63,3%), $p = 0,0456$). The liver function and structure also improved showing decrease in total bilirubin ($p = 0,0038$) and gamma-glutamyltransferase ($p = 0,0498$), as well as the indices of liver steatosis ($p = 0,0278$) and fibrosis ($p = 0,0166$). **Conclusions.** Thus, combined antihypertensive therapy with ramipril and indapamide is well tolerated by patients, highly effective and demonstrates organoprotective properties regarding the heart, blood vessels, kidneys, autonomic nervous system and liver.

Key words: hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, antihypertensive therapy, pulse wave velocity, ramipril, indapamide, organoprotection, central aortic pressure, heart rate variability, augmentation index, 24-hour blood pressure monitoring

For citation: Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. Organoprotective properties of combination therapy with ramipril and indapamide in hypertensive patients with non-alcoholic fatty liver disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(5):591–601. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-5-591-601

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает одну из ведущих позиций среди неинфекционных заболеваний, признана самостоятельным фактором риска других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, почечных заболеваний и значительно повышает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений [1, 2].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последнее десятилетие также заняла одно из первых мест среди заболеваний печени по всему миру [3]. Ожидается, что рост числа больных с ожирением и метаболическим синдромом, а также отсутствие единых доказанных методов лечения НАЖБП приведут к еще более высоким темпам распространения данного заболевания среди разных возрастных групп [4, 5]. Общие звенья патогенеза, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и инсулинорезистентность, данные о высокой вероятности совместного развития эссенциальной АГ и НАЖБП приводят к росту числа больных с сочетанной патологией [6–9]. Нарушения функции и структуры печени могут способствовать изменению течения сердечно-со-

судистых заболеваний, в том числе АГ. Поэтому улучшение структурно-функционального состояния печени является одной из задач в терапии больных АГ и НАЖБП.

Повышенное артериальное давление (АД) способствует развитию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и ремоделированию сердца, а также ведет к росту жесткости магистральных артерий, что признано неблагоприятными прогностическими признаками и увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий [1]. Ряд исследований говорят, что наличие НАЖБП также снижает эластичность магистральных артерий и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [10–12].

Взаимоотношения между АГ и поражением почек носят многогранный характер. АГ может быть как причиной, так и следствием повреждения почек. В то же время даже незначительное снижение функции почек связано с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от других факторов риска [13].

Кроме того, у пациентов с АГ наблюдается дисбаланс работы вегетативной нервной системы с развитием симпатикотонии, что рассматривается, с од-

ной стороны, как часть патогенеза АГ, а с другой — как фактор риска развития осложнений [14].

Все вышесказанное диктует необходимость поиска варианта терапии, который будет обладать не только антигипертензивными свойствами, но и оказывать благоприятное влияние на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени у пациентов с АГ и НАЖБП.

В современных клинических рекомендациях отсутствуют данные о фенотипе больного АГ и НАЖБП, но для других групп коморбидных пациентов одной из основных комбинаций антигипертензивной терапии предложен вариант совместного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретика [1, 2].

В доступных источниках мы не обнаружили данных, посвященных всестороннему изучению органопротективных свойств фиксированной комбинации рамиприла и индапамида у пациентов с АГ и НАЖБП.

Таким образом, **целью исследования** являлась оценка влияния комбинированной антигипертензивной терапии рамиприлом и индапамидом на структурно-функциональное состояние сердца, а также сосуды, почки, вегетативную нервную систему и печень у больных АГ и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено открытое проспективное наблюдательное исследование с участием 30 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2-й степени в сочетании с НАЖБП (индекс стеатоза печени (Fatty liver index, FLI) > 60) в возрасте от 45 до 65 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 001–2019, экспертное заключение № 001/5). На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP).

За 5–7 дней до первичного обследования включенным в исследование больным отменяли антигипертензивные препараты. Всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций рамиприла (2,5/5 мг/сут) и индапамида (0,625/1,25 мг) в зависимости от необходимой дозировки (Консилар-Д24®, АО ВЕРТЕКС, Россия)

и даны рекомендации по изменению образа жизни и снижению массы тела (переход на средиземноморский тип питания с уменьшением калоража на 500–1000 ккал от исходного и физическая аэробная нагрузка не менее 150 минут в неделю). При необходимости в процессе лечения проводили титрацию доз рамиприла и индапамида до достижения целевого уровня АД.

НАЖБП диагностировали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [5].

При осмотре пациентов осуществляли клиническое обследование: сбор анамнеза, измерение «офисного» АД, антропометрических показателей. Суточное мониторирование АД (СМАД) и центральное аортальное давление (ЦАД) оценивали с помощью комплекса VPLab и программного обеспечения Vasotens 24 (ООО «Петр Телегин», Россия). Определяли следующие параметры: среднесуточные, дневные и ночные значения систолического АД (САД и САДао), диастолического АД (ДАД и ДАДао), пульсового аортального давления (ПАДао) и индекса аугментации (IAx). В исследовании включались протоколы СМАД и ЦАД с валидностью более 70%.

Эластичность стенки магистральных артерий измеряли с использованием аппарата «Поли-Спектр-8/Е» с модулем скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) (Нейрософт, Россия). Сфигмографию на каротидно-феморальном и каротидно-радиальном сегменте проводили для оценки СРПВ в сосудах эластического (СРПВэ) и мышечного (СРПВм) типов. Для анализа функционального резерва мышечного сегмента выполняли трехминутную компрессионную пробу (СРПВ проба) [15].

Структурно-функциональные параметры сердца анализировали методом эхокардиографии на аппарате Siemens Sonoline G50 (Германия). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) была рассчитана по формуле Американского общества эхокардиографии (ASE): $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(МЖПд + КДР + ТЗСЛЖд) \times 3 - КДР \times 3] + 0,6$, где МЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР — конечно-диастолический размер. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле: $ОТС = ТЗСЛЖд \times 2 / КДР$. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ($г/м^2$) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Stela) (норма для женщин до $95 г/м^2$, для мужчин до $115 г/м^2$) [16].

Анализ вариабельности сердечного ритма производился с использованием аппарата ПолиСпектр 8/Е с компьютерным модулем «ВНС–Спектр» (Нейрософт, Россия) по последовательности RR интервалов в течение 20 минут с вычислением стандартных временных и спектральных характеристик в соответствии с методическими рекомендациями Р. М. Баевского и соавторов (2001) [17].

Также проведена оценка структурно-функциональных показателей печени до и после лечения: аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатамино-трансфераза (АсАТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза. Для определения стеатоза и фиброза печени использовали расчет индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) [18] и индекс фиброза печени (NAFLD fibrosis score, NFS) [19].

Статистический анализ проведен с применением непараметрических критериев с помощью пакета статистических программ Statistica 10 (Stat Soft Inc., США). По результатам проверки на нормальность распределения количественных показателей методом Шапиро–Уилка для описательной статистики применяли медиану (Me) с нижней и верхней квартилями [IQR]. При сравнении связанных групп использовали критерий Вилкоксона (для количественных значе-

ний), точный критерий Фишера (для качественных переменных). По результатам р-значения $\leq 0,05$ различие в группе считали статистически значимым.

Результаты

В таблице 1 представлены основные клинико-демографические показатели пациентов с АГ и НАЖБП, включенных в исследование.

При оценке СМАД (табл. 2), установлено статистически значимое снижение как САД, так и ДАД в дневные и ночные часы. Также уменьшилась доля пациентов с неблагоприятным типом суточного индекса (non-dipper).

Кроме того, 24-недельное применение комбинированной терапии рамиприлом и индапамидом привело к снижению ЦАД (САДао, ДАДао, ПАДао), а также индекса аугментации IАх (табл. 3).

В процессе лечения отмечалось снижение жесткости артериальной стенки в сосудах мышечного типа (СРПВм) (11,6 [8,9; 13,9] против 9,8 [8,4; 10,7] м/с, $p = 0,0166$) и уменьшение числа пациентов с парадоксальной пробой (16 (53,3%) против 8 (26,7%), $p = 0,0320$), что говорит о нарушении эндотелиальной функции у данной категории больных.

При оценке функционального состояния почек отмечено увеличение клиренса креатинина (Ко-

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Показатель	Больные АГ + НАЖБП (n = 30) Me [IQR]
Возраст, годы	56,0 [52,0; 58,0]
Пол, женщины/мужчины, n (%)	6 (20,0) / 24 (80,0)
ИМТ, кг/м ²	33,0 [31,3; 34,7]
ОТ/ОБ	0,92 [0,87; 0,95]
Длительность АГ, годы	5,0 [2,0; 10,0]
АГ I стадии, n (%)	4 (13,3)
АГ II стадии, n (%)	26 (86,7)
АГ 1-й степени, n (%)	9 (30,0)
АГ 2-й степени, n (%)	21 (70,0)
«Офисное» САД, мм рт. ст.	154,5 [148,0; 160,0]
«Офисное» ДАД, мм рт. ст.	94,0 [90,0; 99,0]
ЧСС, мин ⁻¹	71,0 [67,0; 77,0]
ПАД, мм рт. ст.	60,0 [55,0; 69,0]
Курение табака, n (%)	13 (43,3)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ИМТ — индекс массы тела; ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПАД — пульсовое аортальное давление.

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
САД среднее, мм рт. ст.		143,0 [141,5; 147,0]	131,0 [129,0; 135,0]	0,0001*
ДАД среднее, мм рт. ст.		83,0 [81,0; 91,0]	77,5 [75,0; 85,0]	0,0068*
ЧСС среднее, уд/мин		74,5 [69,0; 80,0]	75,5 [67,0; 77,0]	0,8712
День	СрСАД, мм рт. ст.	142,0 [140,0; 147,0]	132,0 [125,0; 135,0]	0,0001*
	СрДАД, мм рт. ст.	92,5 [91,0; 95,0]	86,5 [83,0; 88,0]	0,0019*
Ночь	СрСАД, мм рт. ст.	128,5 [119,0; 135,0]	115,0 [110,0; 121,7]	0,0006*
	СрДАД, мм рт. ст.	74,0 [65,0; 84,0]	68,5 [60,0; 73,0]	0,0054*
СИ САД	Dipper, n (%)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,0936
	Overdipper, n (%)	—	3 (10,0)	0,1186
	Nightpeaker, n (%)	3 (10,0)	3 (10,0)	1,000
	Nondipper, n (%)	18 (60,0)	9 (30,0)	0,0185*
СИ ДАД	Dipper, n (%)	18 (60,0)	21 (70,0)	0,2944
	Overdipper, n (%)	—	—	—
	Nightpeaker, n (%)	12 (40,0)	9 (30,0)	0,2944
	Nondipper, n (%)	—	—	—

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СИ — суточный индекс; СрСАД — среднее систолическое артериальное давление; СрДАД — среднее диастолическое артериальное давление; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

Таблица 3

**ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель		До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
День	САДао, мм рт. ст.	127,0 [123,0; 139,0]	118,5 [116,0; 126,0]	0,0011*
	ДАДао, мм рт. ст.	86,5 [77,0; 94,0]	81,0 [76,0; 85,0]	0,0022*
	ПАДао, мм рт. ст.	44,0 [37,0; 49,0]	37,0 [35,0; 43,0]	0,0008*
	IAx, %	26,0 [17,0; 35,0]	21,0 [14,0; 24,0]	0,0460*
Ночь	САДао, мм рт. ст.	123,5 [113,0; 130,0]	111,0 [107,0; 117,0]	0,0015*
	ДАДао, мм рт. ст.	76,5 [68,0; 85,0]	73,0 [66,0; 75,0]	0,0124*
	ПАДао, мм рт. ст.	45,0 [37,0; 49,0]	41,5 [35,0; 45,0]	0,0264*
	IAx, %	28,0 [22,0; 36,0]	26,0 [16,0; 31,0]	0,0182*

Примечание: САДао — систолическое аортальное давление; ДАДао — диастолическое аортальное давление; ПАДао — пульсовое аортальное давление; * — статистически значимое различие ($p < 0,05$).

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
НА ФОНЕ 24-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ИНДАПАМИДОМ**

Показатель	До лечения (n = 30) Me [IQR]	После лечения (n = 30) Me [IQR]	p-значение
ФВ ЛЖ, %	67,0 [59,0–69,0]	68,5 [64,0–72,0]	0,0398*
ФВ ЛЖ < 50%, n (%)	3 (10,0)	0 (0,0)	0,1186
ТЗСЛЖ, см	11,0 [10,0–12,5]	10,0 [9,5–10,5]	0,0457*
МЖП, см	12,0 [11,0–12,5]	11,8 [11,0–12,5]	0,9713
КСР, см	29,0 [27,0–34,0]	27,0 [25,0–31,0]	0,0286*
КДР, см	45,5 [43,0–48,0]	44,5 [41,0–46,0]	0,4973
ОТС	0,51 [0,46–0,58]	0,45 [0,42–0,48]	0,0419*
ИММЛЖ, г/м ²	135,5 [129,0–142,0]	115,0 [113,0–140,0]	0,0002*
ИММЛЖ > 95 г/м ² у женщин и > 115 г/м ² у мужчин, n (%)	27 (90,0)	20 (66,7)	0,0287*
IVRT, м/сек	107,5 [100,0–120,0]	102,5 [100,0–120,0]	0,2942
Е/А	1,2 [0,7–1,3]	1,1 [0,7–1,3]	0,6436
DT, мс	200 [190–210]	195 [180–215]	0,8977

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки; КСР — конечно-систолический размер; КДР — конечно-диастолический размер; ОТС — относительная толщина стенки; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; IVRT — время изоволюметрического расслабления; Е/А — соотношение пиков трансмитрального кровотока; DT — время диастолы.

крофт–Голт) после проведенного лечения (73,5 [57,0; 87,0] против 78,5 [62,0; 98,0] мл/мин, $p = 0,0439$), однако статистически значимого повышения скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) выявлено не было (64 [53,0; 71,0] против 69 [60,0; 78,0] мл/мин/1,73 м², $p = 0,1617$).

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, представлена в таблице 4. После лечения повысилась фракция выброса (ФВ) ЛЖ ($p = 0,0398$), понизились ТЗСЛЖ ($p = 0,0457$), конечно-систолический размер ($p = 0,0286$), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ ($p = 0,0419$) и ИММЛЖ ($p = 0,0002$). Также уменьшилась доля как мужчин, так и женщин с ИММЛЖ больше принятых пороговых значений, отражающих наличие гипертрофии миокарда ЛЖ ($p = 0,0287$).

При оценке вариабельности ритма сердца отмечается положительная динамика показателей после проведения ортостатической пробы. Так, уменьшилось число пациентов с SDNN < 50 (30 (100,0%) против 15 (50,0%), $p < 0,0001$) и вырос показатель RMSSD (26,5 (14,0; 45,0) против 32,0 (24,0; 58,0), $p < 0,0001$), что говорит об уменьшении тонуса симпатической регуляции и увеличении парасимпатической регуляции на фоне проведенного лечения. Также статистически больше стало пациентов с нор-

мотоническим типом вегетативной реактивности в ответ на ортостатическую пробу в исследуемой группе (12 (24,0%) против 19 (63,3%), $p = 0,0456$).

На фоне комбинированной полугодовой терапии рамиприлом/индапамидом снизились показатели общего билирубина (10,8 [9,1; 15,2] против 9,3 [8,7; 10,3] мкмоль/л, $p = 0,0038$) и ГГТП (29,6 [19,0; 47,5] против 18,4 [10,1; 25,2] Ед/л, $p = 0,0498$), а также расчетные индексы стеатоза (FLI) (82 [75; 93] против 77,5 [68; 79] ед., $p = 0,0278$) и фиброза печени (NFS) (–1,8[–2,1; –1,5] м/с против –2,3 [–2,9; –1,7] ед., $p = 0,0166$). Кроме того, снизилось число пациентов с АлАТ > 40 ЕД/л (5 (16,7%) против 0, $p = 0,0261$).

За весь период наблюдения нежелательные явления в процессе терапии фиксированной комбинацией рамиприлом и индапамидом зарегистрированы не были.

Обсуждение

24-недельная комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом (Консилар-Д24®) показала высокую антигипертензивную эффективность, безопасность и хорошую переносимость среди пациентов с АГ и НАЖБП.

В ряде крупных исследований установлено, что рамиприл и индапамид являются высокоэффективными средствами для снижения САД и ДАД как

в дневные, так и в ночные часы, что также было подтверждено в нашей работе согласно динамике показателей СМАД и офисного измерения АД [26, 27]. Уменьшилось число пациентов с неблагоприятным видом суточного индекса (non-dipper), что говорит о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [20]. Кроме того, статистически значимо уменьшилось ЦАД, которое, по мнению ряда авторов, является более информативным в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, чем показатели АД на плечевой артерии [21, 22]. В исследованиях HOPE и MICRO-HOPE рамиприл в сравнении с плацебо не только приводил к нормализации АД у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, но и снижал риск фатальных осложнений за счет ангио- и нефропротективных свойств [23]. В отношении индапамида также ряд работ демонстрируют его органопротективные свойства. Так, в исследовании МИНОТАВР, которое включало в себя пациентов с метаболическим синдромом и АГ, индапамид показал себя как препарат, обладающий доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [24, 25]. Кроме того, в других исследованиях его применение способствовало значительному снижению высокой вариабельности АД, скорости пульсовой волны и ЦАД [26, 27].

Полученные нами данные об уменьшении гипертрофии ЛЖ на фоне приема рамиприла и индапамида свидетельствуют о кардиопротективных свойствах данной комбинации препаратов, что подтверждается рядом исследований [28, 29]. Так, R. E. Foster и соавторы (1998) в своей работе показали, что применение рамиприла у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда привело к выраженному уменьшению ИММЛЖ [30], а у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие высокого уровня АД способствовало уменьшению ТЗСЛЖ [31].

В исследуемой группе больных АГ и НАЖБП после 24-недельного применения фиксированной комбинации рамиприла и индапамида отмечено повышение клиренса креатинина, что говорит о ренопротективном эффекте. Также отмечено уменьшение индекса аугментации и СРПВ по сосудам мышечного типа, что свидетельствует об увеличении эластичности сосудистой стенки, а значит, и об ангиопротективных свойствах данной комбинации. Кроме того, снижение числа пациентов с парадоксальной пробой отражает уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции.

Изучение вариабельности сердечного ритма позволяет оценить нейровегетативный дисбаланс, который признается одним из наиболее ранних

и чувствительных осложнений, развивающихся у больных АГ [32–34]. В литературе представлены данные, в которых ИАПФ оказывали положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма у больных АГ, снижая степень симпатикотонии, что также подтверждено и в нашем исследовании [35].

Известно, что ИАПФ — неоднородная группа лекарственных средств, отличающихся по разнообразным характеристикам, в том числе по липо- и гидрофильности. Рамиприл относится к высоколипофильным лекарственным веществам, что способствует блокированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на уровне адипоцитов [36]. Таким образом, у больных АГ и НАЖБП рамиприл обладает не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и, благодаря влиянию на инсулинорезистентность и системное воспаление (компоненты патогенеза НАЖБП), оказывает благоприятное действие на структурно-функциональное состояние печени [37, 38].

Ранее установлено, что фиброз печени связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний и макрососудистыми осложнениями [39, 40], а повышение ГГТП увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции и риск распространенного атеросклероза у больных АГ [41, 42]. Комбинированная терапия рамиприлом и индапамидом в течение 24 недель способствовала снижению выраженности фиброза печени и активности ГГТП, что уменьшало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у больных АГ и НАЖБП.

Ограничения исследования

В исследовании отсутствовала контрольная группа, что является ограничением исследования. Эффект терапии оценивался по анализу показателей до и после проводимого лечения на одной группе пациентов.

Заключение

Лечение фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида в течение 24 недель привело к достижению целевых значений АД, снижению АД и ЦАД, как днем, так и ночью и уменьшению числа пациентов с неблагоприятным типом суточного индекса (non-dipper). Также уменьшились индекс аугментации и скорость пульсовой волны по сосудам мышечного типа, что говорит о снижении жесткости сосудистой стенки магистральных артерий, а значит и риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП. Уменьшение числа пациентов с парадоксальной пробой свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции в результате проведенного лечения.

Кроме того, отмечалась положительная динамика в показателях, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда: увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ. Установлено благоприятное влияние изученной терапии рамиприлом и индапамидом на функцию почек. Также в процессе 24-недельного лечения наблюдаются снижение тонуса симпатической активности, увеличение парасимпатической активности в ответ на ортостатическую пробу и рост числа пациентов с нормотоническим типом вегетативной реактивности.

Получены данные о снижении уровня ГГТП, расчетных показателей стеатоза и фиброза печени на фоне терапии рамиприлом и индапамидом, а также соблюдении рекомендаций по изменению образа жизни и снижению массы тела, что способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и НАЖБП.

В заключение, фиксированная комбинированная антигипертензивная терапия рамиприлом и индапамидом хорошо переносится пациентами с АГ и НАЖБП, является высокоэффективной и проявляет клинически значимые органопротективные свойства в отношении сердца, сосудов, почек, вегетативной нервной системы и печени.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет средств гранта молодых ученых ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, приказ 29-КО от 02.06.2020. / The study was carried out with the support of the grant of young scientists of Volgograd State Medical University, order 29-KO of 02.06.2020.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Вертекс» (Россия). Компания не участвовала в получении данных и написании статьи. Мнение авторов может не совпадать с мнением компании. / The article was published with the financial support of Vertex JSC, Russia. The company was not involved in obtaining the data and writing the article. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

Список литературы / References

1. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian]

2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

3. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease — a global public health perspective. J Hepatol. 2019;70(3):531–544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033

4. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clin Med. 2018;18(3):245–250. doi:10.7861/clinmedicine.18-3-245

5. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;1(1):4–52. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. In Russian].

6. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. 2020;75(6):1334–1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

7. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. J Hepatol. 2014;60(5):1040–1045. doi:10.1016/j.jhep.2014.01.009

8. Oikonomou D, Georgiopoulos G, Katsi V, Kourek C, Tsioufis C, Alexopoulou A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(9):979–985. doi:10.1097/meg.0000000000001191

9. Ono M, Ochi T, Munekage K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2011;41(12):1223–1229. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00883

10. Villela-Nogueira C, Leite N, Cardoso C, Salles G. NAFLD and increased aortic stiffness: parallel or common pathophysiological mechanisms? Int J Mol Sci. 2016;17(4):460. doi:10.3390/ijms17040460

11. Jaruvongvanich V, Chenbhanich J, Sanguankeo A, Rattanawong P, Wijarnpreecha K, Upala S. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29(9):e28–e35. doi:10.1097/meg.0000000000000909

12. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Туровец М. И. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на показатели артериальной жесткости и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Архив внутренней медицины. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304 [Statsenko ME, Streltsova AM, Turovets MI. The influence of non-alcoholic fatty liver disease on indicators of arterial stiffness and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. Arkhiv Vnutrennei Meditsiny = Russian Archive of Internal Medicine. 2020;10(4):296–304. doi:10.20514/2226-6704-2020-10-4-296-304. In Russian].

13. Чихладзе Н. М., Чазова И. Е. Артериальная гипертензия и почки. Consilium Medicum. 2015;17(10):8–12. doi:10.26442/2075-1753_2015.10.8-12 [Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and the kidney. Consilium Medicum. 2015;17(10):8–12. doi:10.26442/2075-1753_2015.10.8-12. In Russian].

14. Шляхто Е. В., Конради А. О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003;9(3):81–88. [Shlyakhto EV, Konradi AO. Causes and consequences of activation of the sympathetic nervous system in arterial hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2003;9(3):81–88. In Russian].
15. Илюхин О. В., Лопатин Ю. М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. Вестник ВолГМУ. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8 [Ilyukhin OV, Lopatin Yu M. Pulse wave velocity and elastic features of magistral arteries: factors, affecting their mechanical properties and possibilities of their diagnostic evaluation. Vestnik VolIGMU = Bulletin of Volgograd State Medical University. 2006;1(17):3–8. doi:10.15829/1560-4071-2013-5-3-8. In Russian].
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014
17. Баевский П. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П., Довгалецкий П. Я., Кукушкин Ю. А. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии. 2001;24:65–87. [Baevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV, Gavrilyushkin AP, Dovgalevskiy PY, Kukushkin YuA et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2001;24:65–87. In Russian].
18. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology. 2006;6:33–38. doi:10.1186/1471-230X-6-33
19. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007;45(4):846–854. doi:10.1002/hep.21496
20. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, Kabutoya T, Nishizawa M, Yoshida T et al. Nighttime blood pressure phenotype and cardiovascular prognosis. Circulation. 2020;142(19):1810–1820.
21. Бойцов С. А. Следствия и уроки исследования ASCOT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(6):91–97. [Boytsov SA. ASCOT study: consequences and lessons. Cardiovasc Ther Preve. 2007;6(6):91–97. In Russian].
22. Wójtowicz J, Lempicka A, Łuczyński W, Szczepański W, Zomerfeld A, Semeran K et al. Central aortic pressure, arterial stiffness and echocardiographic parameters of children with overweight/obesity and arterial hypertension. Adv Clin Exp Med. 2017;26(9):1399–404. doi:10.17219/acem/65485
23. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. 2000;355(9200):253–259. doi:10.1016/S0140-6736(99)12323-7
24. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(2):81–88. [Chazova IE, Mychka VB. Open, multicenter, randomized, scientific and practical program MINOTAUR: intermediate analysis of results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(2):81–88. In Russian].
25. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19(6):637–645. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
26. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113–21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027
27. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. Hypertension. 2001;38(4):922–26. doi:10.1161/hy1001.095774
28. Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г., Беленкова С. В., Спорова О. Е. Длительная терапия индапамидом больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста: возможности кардионепротекции и влияние на качество жизни. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;5(5):22–28. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-22-28 [Statsenko ME, Shcherbakova TG, Belenkova SV, Sporova OE. Long-term therapy with indapamide in elderly and senile patients with hypertension: cardiorenoprotective effects and influence on quality of life. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2009;5(5):22–28. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-5-22-28. In Russian].
29. Стаценко М. Е., Щербакова Т. Г., Спорова О. Е., Беленкова С. В., Калашникова Ю. В. Эффективность лечения артериальной гипертензии у больных пожилого и старческого возраста. Российский кардиологический журнал. 2008;6(6):27–32. [Statsenko ME, Shcherbakova TG, Sporova OE, Belenkova SV, Kalashnikova Yu V. Arterial hypertension treatment effectiveness in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2008;6(6):27–32. In Russian].
30. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, Blackwell GG, Orr R, Roney M et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. Am Heart J. 1998;136(2):269–275. doi:10.1053/hj.1998.v136.89405
31. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, Bosch J, Sullivan B, Tanser P et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12):2200–2206. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.073
32. Brown L, Karmakar C, Gray R, Jindal R, Lim T, Bryant CJ. Heart rate variability alterations in late life depression: a meta-analysis. J Affect Disord. 2018;235:456–466. doi:10.1016/j.jad.2018.04.071
33. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2016;64:288–310. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.007
34. Стаценко М. Е., Стрельцова А. М., Тыщенко И. А., Туровец М. И. Variability сердечного ритма и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапия. 2021;85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85–93 [Statsenko ME, Streltsova AM, Tishchenko IA, Turovets I. Heart rate variability and risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. Terapiya = Therapy. 2021;85–93. doi:10.18565/therapy.2021.2.85–93. In Russian].
35. Кляшев С. М., Кляшева Ю. М., Рычков А. Ю., Кузьмина Е. Н., Близнякова Е. В. Влияние эналаприла на состояние кардиореспираторной системы у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом и артериальной гипертензией. Вестник аритмо-

гии. 2001;2:26–9. [Klyashev SM, Klyasheva YuM, Rychkov AYu, Kuzmina EN, Bliznyakova EV. The effect of enalapril on the state of the cardiorespiratory system in patients with coronary heart disease in combination with chronic obstructive bronchitis and arterial hypertension. Vestnik Aritmologii = Bulletin of Arrhythmology. 2001;2:26–9. In Russian].

36. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in obesity and hypertension. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129–137. doi:10.1016/j.mena.2016.08.009

37. Zidek W, Schrader J, Lüders S, Matthaei S, Hasslacher C, Hoyer J et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:1. doi:10.1186/1475-2840-11-1

38. Mitrovic V, Klein HH, Krekel N, Kreuzer J, Fichtlscherer S, Schirmer A et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis. *Z Kardiol.* 2005;94(5):336–342. doi:10.1007/s00392-005-0222-5

39. Lombardi R, Airaghi L, Targher G, Serviddio G, Maffi G, Mantovani A et al. Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Liver Int.* 2020;40(2):347–354. doi:10.1111/liv.14274

40. Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura Y, Inada K, Kirino S et al. Liver fibrosis and fatty liver are independently associated with cardiovascular disease risk. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2960–2966. doi:10.1111/jgh.15589

41. Perticone M, Maio R, Caroleo B, Sciacqua A, Suraci E, Gigliotti S et al. Serum γ -glutamyltransferase concentration predicts endothelial dysfunction in naïve hypertensive patients. *Biomedicines.* 2020;8(7):207. doi:10.3390/biomedicines8070207

42. Spoto B, D'Arrigo G, Tripepi G, Bolignano D, Zoccali C. Serum gamma-glutamyltransferase, oxidized LDL and mortality in the elderly. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(5):1393–1397. doi:10.1007/s40520-019-01391-4

Информация об авторах

Стаценко Михаил Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, e-mail: mestatsenko@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-3306-0312;

Стрельцова Анастасия Михайловна — аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, e-mail: nastyc03@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9016-3011;

Туровец Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реанимации, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, e-mail: turovets_aro@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0793-5098.

Author information

Mikhail E. Statsenko, MD, PhD, DSc, Vice-Rector for Research, Head, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0002-3306-0312, e-mail: mestatsenko@rambler.ru;

Anastasia M. Streltsova, MD, Post-Graduate Student, Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0001-9016-3011, e-mail: nastyc03@mail.ru;

Mikhail I. Turovets, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Transfusiology and Emergency Medicine, Volgograd State Medical University, ORCID: 0000-0003-0793-5098, e-mail: turovets_aro@mail.ru.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Глубокоуважаемые коллеги!

**6–7 октября 2022 года в Санкт-Петербурге состоится
XI Всероссийская научно-практическая конференция
«БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ,
БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященная 70-летию образования кафедры физиологии
подводного плавания Военно-медицинской академии**

Место проведения конференции: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Минобороны РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 21,
лечебно-диагностический центр, корпус 6, аудитория 21.

Организационный комитет:

Зверев Д. П. — начальник кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии,
к. м. н., доцент, полковник медицинской службы

Мясников А. А. — профессор кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии,
заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, д. м. н., профессор

Андрусенко А. Н. — старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии,
к. м. н., подполковник медицинской службы

Шитов А. Ю. — старший преподаватель кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии,
к. м. н., подполковник медицинской службы

Основные направления работы конференции

1. Теоретические и прикладные вопросы использования методов баротерапии при лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных.

2. Состояние и перспективы развития гипербарической физиологии и водолазной медицины.

3. Актуальные вопросы физиологии труда лиц, работающих в субэкстремальных и экстремальных условиях деятельности.

4. Медицинское обеспечение аварийно-спасательных работ на море.

В работе конференции предполагается участие руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, специалистов медицинских организаций Министерства обороны и Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также других министерств и ведомств, представителей медицинских вузов и научно-исследовательских учреждений.

Документация по конференции будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для размещения на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования России в качестве образовательного мероприятия.

Участие в конференции предполагает выступление с докладом и (или) направление статей для публикации. Предусмотрена возможность участия в конференции с видеодокладом (видеозапись доклада в формате *.mp4, *.avi).

Заявка на участие в конференции в виде «Регистрационной карты участника» (приложения 1 и 2) должна быть направлена в оргкомитет до 1 апреля 2022 года.

Статьи в сборник научных трудов (приложение 3) конференции принимаются до 1 августа 2022 года. Оргкомитет конференции оставляет за собой право не рассматривать материалы, присланные после 1 августа 2022 года, а также не соответствующие требованиям к оформлению и обсуждаемым вопросам конференции. По итогам работы конференции планируется публикация научных трудов в журнале «Морская медицина».

Контактные лица:

Андрусенко Андрей Николаевич (тел. +7(900)647–08–65),

Шитов Арсений Юрьевич (тел. +7(911)707–87–80).

Электронная почта: podplav@vmeda.org

Подробная информация на сайте: <https://www.vmeda.org/anons/info-conference-2022-fpp/>