

Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной патологией

М. А. Бабайкина*

О. Б. Гордеева*, **, ¹, кандидат медицинских наук

Н. В. Федорова*

Н. Д. Вашакмадзе*, **, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Журкова*, доктор медицинских наук, профессор

О. Я. Смирнова*

Л. С. Намазова-Баранова*, **, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

* НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Россия

** ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме. В последние годы регистрируется все больше случаев кардиоваскулярных заболеваний в детской популяции с длительным бессимптомным течением. При этом манифестация заболевания начинается с тромботических проявлений, которые могут привести к инвалидности и летальному исходу. В настоящее время имеется недостаточно данных о влиянии бета-адреноблокаторов на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и контроле эффективности терапии у детей с патологией сердечно-сосудистой системы. Лишь незначительное количество публикаций о влиянии бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов представлено в доступной литературе. Своевременная диагностика и персонализированный выбор тактики терапии пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями требуют совершенствования подходов к ведению таких больных, поскольку предрасполагающие факторы — хирургические операции, постельный режим, катетеризация периферических вен и высокий риск развития осложнений основного заболевания, в том числе хроническая сердечная недостаточность, способствуют ранней инвалидизации пациента. Исследование проводилось с целью разработки технологии наблюдения за больными разного возраста с кардиоваскулярной патологией при терапии бета-адреноблокаторами и антиагрегантами для оптимизации фармакотерапевтической стратегии их лечения. В исследование были включены 50 пациентов с кардиомиопатиями, врожденными пороками сердца, клапанной патологией, нарушениями ритма и проводимости, артериальной гипертензией. Все пациенты были обследованы клинически, лабораторно и инструментально. Разработанная и модифицированная в ходе исследования технология наблюдения является пошаговой моделью персонализированного ведения детей с кардиоваскулярными нарушениями, включает углубленное исследование гемостаза, возможного потенцированного взаимодействия бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, методику определения оптимальной индивидуальной чувствительности к препарату.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, кардиомиопатия, врожденный порок сердца, нарушение ритма и проводимости сердца, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, дети.

Для цитирования: Бабайкина М. А., Гордеева О. Б., Федорова Н. В., Вашакмадзе Н. Д., Журкова Н. В., Смирнова О. Я., Намазова-Баранова Л. С. Комплексный подход к тактике ведения детей с кардиоваскулярной патологией // Лечащий Врач. 2021; 6 (24): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.006

An integrated method of management for children with cardiovascular pathology

M. A. Babaykina*, O. B. Gordeeva*, **, ¹, N. V. Fedorova*, N. D. Vashakmadze*, **, N. V. Zhurkova*, O. Ya. Smirnova*, L. S. Namazova-Baranova*, **

* Research Institute of Pediatrics and Children's Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

** N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. In recent years, more and more cases of cardiovascular diseases in children have been registered, they often have a long-term asymptomatic course and start with thrombotic manifestations, which can lead to disability and death. Currently, there is insufficient data on the effect of beta-blockers on the vascular-platelet link of hemostasis and monitoring of the effectiveness of therapy in children with cardiovascular diseases. The aim of our study was to develop a technology for monitoring patients with cardiovascular pathology who receive beta-blockers and antiplatelet agents to optimize the pharmacotherapeutic strategy for their treatment. A complete clinical, laboratory and instrumental examination was performed in 50 patients with such nosological forms of cardiovascular pathology, as cardiomyopathy, congenital heart disease, valvular pathology, rhythm and conduction disorders, arterial hypertension. The assessment of the platelet aggregation function was emphasized, which revealed changes in aggregation during therapy in 80% of cases. According to the results of the study, platelet aggregation intervals were established, which allow to prescribe appropriate doses of drugs, a model of personalized management of children with cardiovascular disorders was developed, including an in-depth study of hemostasis, a possible potentiated interaction of beta-blockers and antiplatelet agents, and a method for determining the optimal individual sensitivity to the drug.

¹ Контактная информация: obr@yandex.ru

Keywords: cardiovascular pathology, cardiomyopathy, congenital heart disease, heart rhythm and conduction disturbances, beta-blockers, antiplatelet agents, children.

For citation: Babaykina M. A., Gordeeva O. B., Fedorova N. V., Vashakmadze N. D., Zhurkova N. V., Smirnova O. Ya., Namazova-Baranova L. S. An integrated method of management for children with cardiovascular pathology // *Lechaschy Vrach*. 2021; 6 (24): 27-33. DOI: 10.51793/OS.2021.24.6.006

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) у детей представлены гетерогенной группой, включающей врожденные пороки сердца (ВПС), кардиомиопатии (КМП), артериальную гипертензию (АГ), нарушения ритма и проводимости сердца. Повышенный интерес к данной проблеме связан с увеличением в последние годы зарегистрированных случаев болезней сердца и сосудов у детей. Критически важно, что в течение длительного времени данная патология может протекать бессимптомно, причем именно тромботические осложнения часто становятся первыми симптомами заболевания и могут привести к инвалидности и летальному исходу. В некоторых случаях тяжесть основного заболевания осложняется хронической сердечной недостаточностью (ХСН), тромбофилией [1, 2]. При этом сведения о распространенности и проявлениях тромботических осложнений у детей немногочисленны. По данным отечественных авторов, тромбозы в педиатрической популяции составляют 0,7 случая на 100 000 детского населения или 5,3 на 10 000 обращений в лечебное учреждение [2]. Распространенность нарушений гемостаза как среди взрослых пациентов, так и детей с патологией сердца неизвестна. В литературе встречаются единичные публикации, посвященные исследованию системы гемостаза у детей при АГ, ВПС, КМП [1, 2].

Выбор тактики адекватного фармакотерапевтического сопровождения ребенка с кардиоваскулярной патологией крайне затруднителен, что обусловлено как гетерогенностью ее проявлений, так и исторически сложившейся проблемой ограниченного числа зарегистрированных и доступных к применению в детских формах и дозировках кардиологических лекарственных средств (ЛС). Следует учитывать индивидуальные фармакогенетические особенности ответа пациента на лекарственный препарат или комбинацию фармацевтических субстанций.

Целую группу хронических инвалидизирующих заболеваний с прогрессирующим течением представляют КМП. Они проявляются структурными и/или функциональными нарушениями миокарда в отсутствие изменений коронар-

ных артерий, гипертензии любой этиологии, клапанных пороков и врожденных заболеваний сердца, которые могут вызывать аналогичные изменения миокарда [3]. В настоящее время наиболее актуальной является классификация, предложенная Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 2008 г., основу которой составили морфологические и функциональные изменения миокарда. В соответствии с ней выделяют следующие формы КМП: гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная правожелудочковая, рестриктивная и неклассифицируемая [4, 5].

Характерными особенностями гипертрофической КМП (ГКМП) являются очаговая или диффузная гипертрофия миокарда левого и/или правого желудочка, чаще асимметричная, с вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки, нормальный или уменьшенный объем левого желудочка, сопровождающийся нормальной или увеличенной контрактильностью миокарда при значительном нарушении диастолической функции [6, 7]. В терапии ГКМП бета-адреноблокаторы используются с целью урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что способствует улучшению диастолической функции и наполнению полости левого желудочка.

Основными проявлениями дилатационной КМП (ДКМП) является дилатация полости левого желудочка с нарушением его систолической функции при отсутствии факторов, способствующих гемодинамической перегрузке (АГ и клапанная патология) [8].

Неклассифицируемая КМП (НКМП) характеризуется повышенной трабекулярностью или некомпактным миокардом левого желудочка.

Некомпактный миокард характеризуется двуслойным строением мышцы левого желудочка, где один из слоев представлен компактным миокардом, а другой утолщен в 2 и более раза относительно компактного и представляет собой губчатую структуру с множественными трабекулами и межтрабекулярными пространствами. НКМП сопровождается постепенным снижением сократительной способности миокарда [9, 10].

Наследственно обусловленную группу заболеваний представляют ВПС, проявляющиеся дефектом структуры сердца или магистральных сосудов, сопровождающиеся нарушением гемодинамики в зависимости от типа и тяжести порока и в большинстве случаев требующие оперативного лечения [10, 11].

Основной целью фармакотерапии КВЗ является купирование признаков сердечной недостаточности. Важнейший компонент комплекса назначаемых ЛС — группа бета-адреноблокаторов: благодаря своим фармакологическим свойствам они значительно улучшают диастолическую функцию миокарда [9].

Еще одну группу заболеваний, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы (ССС), представляют нарушения ритма и проводимости сердца. Наиболее часто они обусловлены органическими поражениями сердца и врожденными аномалиями проводящих путей миокарда. Также причинами аритмий могут выступать экстракардиальные изменения вследствие вегетативных, метаболических, электролитных и других нарушений [12].

На протяжении многих лет жизнеугрожающими осложнениями при КВЗ считали тромбозы и тромбоэмболии. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению приобретенных и наследственных тромбофилий появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромботических осложнений [13-15].

Идентификация факторов риска, изучение клинико-патофизиологических особенностей формирования предтромботических нарушений при кардиоваскулярной патологии у детей актуальны и перспективны [1, 16]. Диагностика, прогнозирование и оптимизация способов коррекции таких изменений гемостаза имеют важное теоретическое и практическое значение. Между тем работ, посвященных изучению проблем нарушений системы гемостаза у детей, а также взаимосвязи системы гемокоагуляции и патологии сердца, крайне мало. При этом повышенной агрегации тромбоцитов отводится ведущая роль в развитии и прогрессировании целого ряда КВЗ, в том числе КМП. Таким образом,

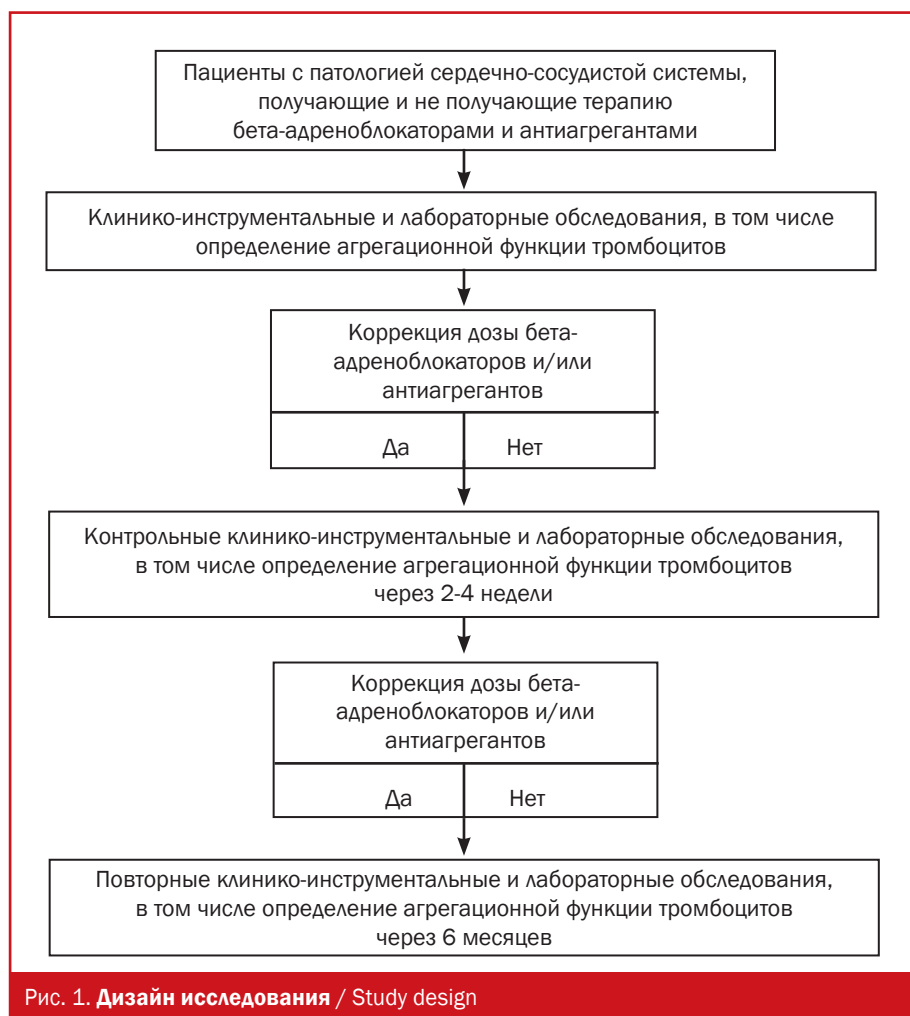
клинические исходы указанных форм кардиоваскулярной патологии можно модифицировать, осуществив адекватный подбор фармакотерапевтической поддержки с включением ЛС из группы антиагрегантов.

Учитывая особенности проявлений и характер течения КВЗ, а также высокий риск развития осложнений у педиатрических пациентов, актуальными задачами являются научное обоснование выбора правильной тактики лечения, использование современных методов терапии с применением бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, постоянный динамический контроль показателей состояния больного ребенка и его ответ на терапию с учетом индивидуальных фармакогенетических особенностей и непосредственного влияния препарата на тромбоцитарное звено гемостаза пациента.

В настоящее время недостаточно данных о влиянии бета-адреноблокаторов на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза и контроля эффективности терапии у детей с патологией ССС. Имеется незначительное количество публикаций о влиянии бета-адреноблокаторов на агрегацию тромбоцитов. Своевременная диагностика и персонализированный выбор тактики терапии пациентов с различными КВЗ требуют совершенствования подходов к их ведению, поскольку предрасполагающие факторы — хирургические операции, постельный режим, катетеризация периферических вен — и высокий риск развития осложнений основного заболевания, в том числе ХСН, способствуют ранней инвалидизации пациента.

Крайне важной задачей становится научно обоснованное назначение антикоагулянтной или антиагрегантной терапии согласно алгоритму оценки факторов развития тромбозов у пациентов с данной патологией [17–19]. В настоящее время в клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков предлагается использование в терапии антиагрегантов, но при этом не указаны методики контроля такого лечения [2].

У пациентов с эссенциальной АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) изменения в системе гемостаза характеризуются усилением агрегационной активности тромбоцитов, наличием стойкой тромбинемии, стабильно низкой активностью физиологических антикоагулянтов, сниженным содержанием плазминогена, значительным увеличением содержания фактора Виллебранда (ФВ), что свидетельствует о наличии



длительно проявляющегося гиперкоагуляционного сдвига [19, 20].

Бета-адреноблокаторы в детской кардиологии имеют широкое применение при АГ, нарушениях ритма сердца, КМП, при лечении сердечной недостаточности. Комплексный анализ антитромбоцитарного и реологического эффектов применения бета-адреноблокаторов с целью оптимизации терапии детей с кардиологической патологией является актуальной задачей для педиатрической практики [21, 22]. В настоящее время не разработана методология контроля и нормативные показатели терапии бета-адреноблокаторами у детей с заболеваниями сердца и сосудов.

Учитывая, что в настоящее время повышенному риску развития тромбозов на фоне гиперагрегации тромбоцитов отводится ведущая роль в развитии и прогрессировании ряда КВЗ, создание новых подходов к терапии играет важную роль в педиатрии [23]. Приоритетным направлением является разработка методов контроля эффективности терапии хронических заболеваний ССС для

предотвращения таких осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии [24].

В небольшом количестве публикаций описан эффект ингибирования агрегации тромбоцитов бета-адреноблокаторами. Назначение данной группы препаратов позволяет ограничить применение антиагрегантов, снизив их побочный эффект в виде повышенной кровоточивости при терапии большинства заболеваний ССС у детей [25, 26].

Препараты данной фармакотерапевтической группы помимо основного действия развивают дополнительные терапевтические эффекты — антиоксидантный, антипролиферативный, ингибирующий — на агрегационную функцию тромбоцитов [27, 28].

В соответствии с данными литературы, применение бета-адреноблокаторов в комбинированной терапии может снизить среднюю терапевтическую дозу антиагрегантов. Особенно это может быть актуально для пациентов, имеющих противопоказания или генетически обусловленную низкую чувствительность к антиагрегантам.

Цель, методы и дизайн исследования

Целью исследования была разработка технологии наблюдения за пациентами разного возраста с кардиоваскулярной патологией при терапии бета-адреноблокаторами и антиагрегантами для оптимизации фармакотерапевтической стратегии их лечения.

Для разработки персонализированной технологии ведения детей с КВЗ, а также для подтверждения роли предикторов ответа на конкретную стратегию лечения был разработан дизайн исследования (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование:

1) возраст — от 1 месяца до 18 лет;
2) подтвержденный диагноз (один из КМП, ВПС, клапанная патология, нарушение ритма сердца, нарушение проводимости сердца, АГ, требующие терапии бета-адреноблокаторами;

3) подписанное родителем/законным представителем и пациентом старше 15 лет информированное согласие.

Критерии исключения:

1) диагноз, отличный от пункта номер 2 критериев включения;

2) отсутствие подписанного родителем/законным представителем и пациентом старше 15 лет информированного согласия.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и болезни, жалобы пациента, общий осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления (АД), а также определение сатурации с использованием пульсоксиметра.

Инструментальные методы обследования включали проведение электрокар-

диографии, эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования АД, ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, по показаниям осуществлялась рентгенография органов грудной полости. Пациентам старше 5 лет, с учетом отсутствия трудностей контакта с ребенком, проводился тест 6-минутной ходьбы.

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, а именно — общий белок, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий, свободный и связанный билирубин, холестерин, креатинин, мочевины, натрий, калий, общий кальций, общий магний, железо сыворотки, антистрептолизин-О, креатинфосфокиназа (КФК), изоферменты креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с определением уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови с помощью автоматического биохимического анализатора.

Для изучения тромбоцитарного звена гемостаза проводили исследование агрегационной функции тромбоцитов в цельной крови по авторской методике на полуавтоматическом агрегометре [29]. Стандартизованный метод измерения агрегации тромбоцитов позволяет определять их функцию при добавлении различных индукторов: пептида, активирующего рецептор тромбина (TRAP) — для определения функции рецепторов тромбоцитов PAR-1; аденозиндифосфорную кислоту (АДФ) — для обнаружения ингибирования тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂; а также арахидоновую кислоту — для обнаружения ингибирования циклооксигеназы

тромбоцитов и рецепторов Gp IIb/IIIa на их мембране.

Активаторы индукции тромбоцитов использовали в концентрациях согласно стандартизированной методике: TRAP-реагент — 0,02 мМ, АДФ — 2 мкг/мл, арахидоновую кислоту — 15 мМ. Данные активаторы тромбоцитов были выбраны в связи с тем, что методика позволяет определить чувствительность рецепторов тромбоцитов к бета-адреноблокаторам, исходя из их ингибирующего эффекта на агрегацию тромбоцитов. С целью контроля чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам в качестве индуктора агрегации тромбоцитов была выбрана арахидоновая кислота. В процессе исследования тромбоцитарной способности к агрегации определяли ее скорость по кривой агрегации и площади под кривой (U), которая рассчитывается автоматически. По значению площади под кривой (U) определяли состояние агрегационной функции тромбоцитов, используя референсные интервалы здоровых детей: АДФ — 62–75 U; тромбин — 71–96 U, арахидоновая кислота — 77–90 U [30]. Полученное значение выше референсного расценивали как гиперагрегацию тромбоцитов, а ниже референсного — свидетельствовало о гипоагрегации тромбоцитов (с соответствующим индуктором).

В исследование были включены 50 пациентов с КВЗ (табл.). Как видно из табл., большую часть пациентов составили дети с КМП (58%), в структуре КМП преобладала гипертрофическая форма (24%). Дети с ВПС составили 20% от общего числа участников исследования. ВПС были представлены двойным отхождением сосудов от правого желудочка (40%), синдромом гипоплазии левого сердца, общим артериальным стволом I-го типа, транспозицией магистральных сосудов, аномалией Эбштейна, стенозом легочной артерии, коронарно-легочной фистулой, составив по 10% соответственно.

Возраст пациентов варьировал от 1 года 2 мес до 17 лет 8 мес, медиана возраста составила 73 месяца (6 лет и 1 месяц), межквартильный интервал — 32–133 месяца (2 года 8 мес — 11 лет 1 мес). Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым. По гендерным, возрастным и основным клинико-лабораторным показателям до лечения группы были сравнимы.

Далее в исследовании отдельно были проанализированы данные пациентов, получавших в комплексе лечения бета-

Таблица				
Клиническая характеристика пациентов / Clinical characteristics of patients				
Нозология	%	Число N	Мальчики	Девочки
ВПС	20	10	4	6
КМП	58	29	16	13
• ГКМП	24	12	7	5
• ДКМП	16	8	4	4
• Некомпактный миокард	10	5	3	2
• Неклассифицируемая КМП	8	4	3	1
Нарушение ритма и проводимости	10	5	2	3
Клапанная патология	8	4	1	3
АГ	4	2	2	0

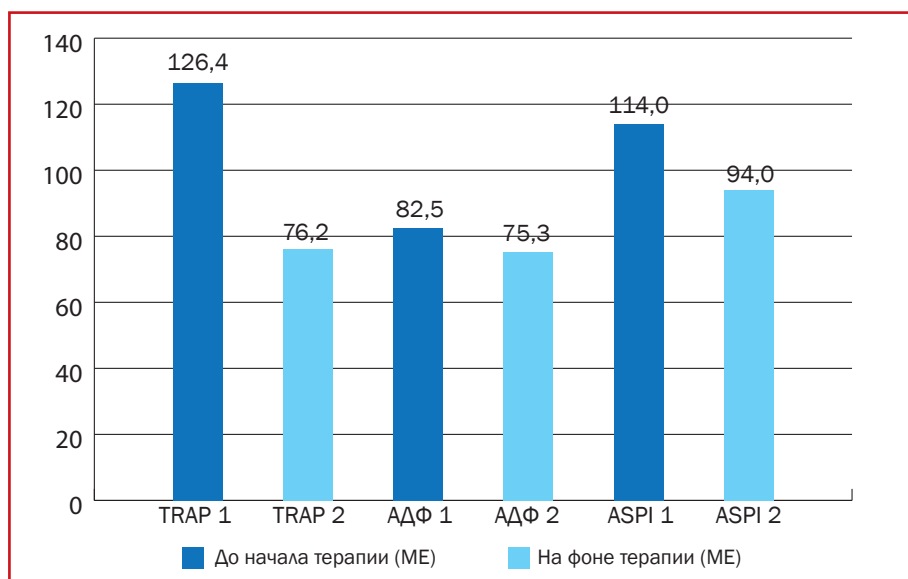


Рис. 2. Динамика значений агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получающих терапию бета-адреноблокаторами / Dynamics of platelet aggregation values in the group of patients receiving beta-blocker therapy

адреноблокаторы (20 детей), комбинированную терапию (17 детей получали и бета-адреноблокаторы, и антиагреганты) и не получавших терапию ни бета-адреноблокаторами, ни антиагрегантами (13 детей). Один пациент (не получавший ни бета-адреноблокаторы, ни антиагреганты) в дальнейшем выбыл из исследования в связи с плановым оперативным вмешательством.

Результаты

При клиническом обследовании у 14% пациентов из всей группы обследованных детей с различными нозологическими формами КВЗ выявлено повышение ЧСС.

При инструментальном обследовании у 14% пациентов из всей группы также была отмечена тахикардия по данным электрокардиографии, холтеровского мониторинга ЭКГ. По данным эхокардиографии изменения соответствовали течению основного заболевания. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и щитовидной железы значимых отклонений не выявило. По результатам суточного мониторинга АД значимых отклонений не выявлено.

При лабораторном исследовании в клинических анализах крови, мочи, биохимических показателях значимых нарушений не установлено.

При исследовании агрегационной функции тромбоцитов у наблюдаемых пациентов в 80% случаев выявлены ее изменения на фоне проводимой терапии. Было установлено, что у пациен-

тов, получающих бета-адреноблокаторы, показатели агрегации с тромбином значительно снизились. У получающих комбинированную терапию бета-адреноблокатором и антиагрегантом наблюдалось снижение показателей агрегации как с тромбином, так и с АДФ, причем снижение агрегации с АДФ было более выражено. У пациентов, не получающих бета-адреноблокаторы и антиагреганты, параметры агрегации тромбоцитов с TRAP и АДФ были выше, чем у пациентов, получающих терапию ($p < 0,05$).

На основании результатов клинико-инструментального обследования и данных агрегации тромбоцитов, по показаниям, включающим тахикардию и прибавку массы тела по возрасту, пациентам была проведена коррекция терапии — повышение дозы уже применяемых бета-адреноблокаторов и/или антиагрегантов; первичное назначение бета-адреноблокаторов; смена препарата внутри группы бета-адреноблокаторов в связи с недостаточной эффективностью ранее применяемого препарата.

После коррекции терапии всем пациентам было осуществлено контрольное клинико-инструментальное обследование с исследованием агрегации тромбоцитов через 2–4 недели.

При исследовании в динамике показатели агрегации тромбоцитов с тромбином и с АДФ в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, достоверно снизились ($p < 0,0001$ в обоих случаях) по сравнению с груп-

пой пациентов, получавших терапию бета-адреноблокаторами. Параметры агрегации с тромбином и АДФ до коррекции терапии составили соответственно: Ме тромбина — 101,6 U; межквартильный интервал составил (84,0–146,0 U) и Ме АДФ 76,9 U (50,0–95,0 U). Показатели агрегатограмм с тромбином и АДФ после коррекции терапии в данной группе составили: Ме тромбина — 54,0U (42,5–61,0 U) и Ме АДФ — 27,0 U (16,5–36,0 U) соответственно. У пациентов, получающих комбинированную терапию, гипоагрегация тромбоцитов с АДФ была более выражена, чем у больных, получавших бета-адреноблокаторы ($p < 0,05$). Доза антиагрегантов корректировалась по результатам исследования агрегации с арахидоновой кислотой. В результате исследования были установлены интервалы агрегации тромбоцитов, по которым можно было судить о назначении адекватных доз лекарственных препаратов. Для TRAP-теста интервал пороговых значений U составил 62,0–86,0 U, для АДФ — 20,0–40,0 U, для арахидоновой кислоты — 5–30 U. Если у пациента было выявлено повышение пороговой величины агрегации с TRAP и АДФ, то проводилась коррекция терапии. Если значение агрегации тромбоцитов с TRAP и АДФ было ниже пороговых величин, то коррекция терапии не требовалась. При терапии антиагрегантами учитывался диапазон значений для арахидоновой кислоты. При выраженной гипоагрегации доза антиагреганта уменьшалась.

На рис. 2 представлена динамика показателей агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получающих терапию бета-адреноблокаторами. Как видно из рисунка, в данной группе пациентов отмечалось значимое снижение агрегации с тромбином на фоне терапии бета-адреноблокаторами по сравнению со значениями до начала терапии. Показатели агрегации с АДФ и арахидоновой кислотой у больных в данной группе наблюдения снизились незначительно на фоне терапии бета-адреноблокаторами.

На рис. 3 представлена динамика показателей агрегации тромбоцитов с различными индукторами у пациентов, получавших комбинированную терапию бета-адреноблокаторами и антиагрегантами. Как видно из рис. 3, у пациентов, получающих комбинированную терапию бета-адреноблокаторами и антиагрегантами, наиболее значимое снижение агрегации тромбоцитов наблюдалось с тромбином и АДФ, причем

с АДФ более выражено, чем до начала терапии.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что коррекция терапии потребовалась 17 пациентам. При этом в группе получавших бета-адреноблокаторы примерно 30% пациентов потребовалась дополнительная терапия антиагрегантами. Таким образом, коррекция дозы, назначение или смена бета-адреноблокаторов потребовались в 35%, а антиагрегантов — в 29% случаев. При этом одномоментная коррекция дозы бета-адреноблокатора и антиагреганта была проведена в 6% случаев наблюдения среди всех, кому потребовалась коррекция терапии.

В дальнейшем всем пациентам проводилось контрольное клиничко-инструментальное и лабораторное исследование с анализом агрегационной функции тромбоцитов через 6 месяцев. Коррекция терапии потребовалась примерно трети пациентов.

Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что бета-адреноблокаторы оказывают ингибирующее влияние на агрегационную функцию тромбоцитов в виде снижения способности к агрегации с тромбином и АДФ, что преимущественно наблюдалось у пациентов с КМП и ВПС. Данное свойство бета-адреноблокаторов позволяет исключить излишнее назначение антиагрегантов у пациентов и контролировать адекватный подбор дозы базисного препарата.

Установленные изменения (повышение значений агрегации с АДФ и тромбином на фоне терапии бета-адреноблокаторами в динамике) свидетельствуют о необходимости коррекции терапии (повышения дозы бета-адреноблокаторов) для снижения агрегационной функции как дополнительного желаемого эффекта. При отсутствии показаний или наличии противопоказаний к повышению дозы бета-адреноблокаторов к терапии добавляли антиагреганты. При пониженных значениях агрегации с АДФ и тромбином коррекция дозы бета-адреноблокаторов не требовалась. При присоединении антиагрегантов к базисной терапии проводилось исследование агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой.

Полученные результаты позволили усовершенствовать алгоритм выбора тактики ведения пациентов с болезнями ССС на основании динамического контроля клинических данных и результатов агрегационной функции тромбоцитов.

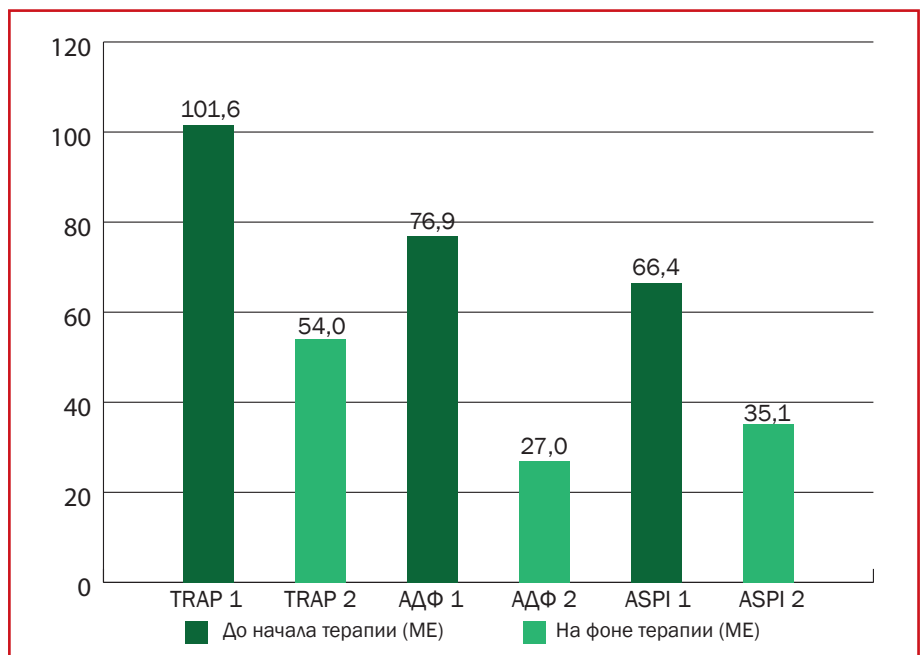


Рис. 3. Динамика значений агрегации тромбоцитов в группе пациентов, получавших комбинированную терапию / Dynamics of platelet aggregation values in the group of patients receiving combination therapy

Таким образом, разработанная технология ведения педиатрических пациентов с кардиоваскулярной патологией включает комплексное клиничко-инструментальное обследование и осуществление коррекции дозы применяемых бета-адреноблокаторов на основании полученных динамических результатов, в том числе показателей агрегационной функции тромбоцитов.

При назначении и коррекции дозы бета-адреноблокаторов анализируют степень клиничко-функциональных нарушений, при этом в случае гипoaгрегации с тромбином и АДФ дозу бета-адреноблокатора снижают при отсутствии противопоказаний. Если пациент получает комбинированную терапию, рассматривают возможность снижения дозы антиагреганта. Данная технология ведения пациентов позволяет использовать бета-адреноблокаторы в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов в детской кардиологии. При этом в некоторых случаях снижается необходимость назначения антиагрегантов, что позволяет предотвратить их побочные эффекты.

Разработанная персонафицированная технология ведения пациента с хронической кардиоваскулярной патологией с инструментом подбора терапии бета-адреноблокаторами включает целый ряд индивидуализированных условий: повышение значений агрегатограммы выше установленного интервала требует

коррекции дозы лекарственного препарата. В случае сохраняющейся тенденции к гиперагрегации рассматривается возможность дополнительного применения в базисной терапии препарата из группы антиагрегантов под динамическим наблюдением пациента для устранения нарушений в микроциркуляторном русле до стадии выраженных клинических симптомов. Если результат агрегатограммы находится в пределах установленного интервала, коррекция дозы бета-адреноблокатора не требуется, однако при риске развития тромботических осложнений к терапии добавляется препарат из группы антиагрегантов.

Разработанная методология ведения пациентов при патологии ССС позволяет повысить эффективность и безопасность проводимой терапии, предотвратить развитие тромботических осложнений.

Заключение

Результаты работы подтвердили ключевую роль предикторов индивидуального ответа и изменений свертывающей системы крови, особенно агрегационной функции тромбоцитов в достижении оптимальной эффективности и безопасности персонафицированной терапии бета-адреноблокаторами различных классов у пациентов с АГ, ВПС, нарушением ритма сердца, КМП, сердечной недостаточностью.

Полученные данные подтверждают, что применение бета-адреноблокаторов

в комбинированной терапии позволяет снизить среднюю терапевтическую дозу антиагрегантов. Особенно это актуально для пациентов, имеющих противопоказания или генетически обусловленную низкую чувствительность к антиагрегантам. Таким образом, терапия бета-адреноблокаторами у пациентов с кардиоваскулярной патологией должна предусматривать коррекцию лечения на основании динамического клинико-инструментального и лабораторного обследования с учетом агрегационной функции тромбоцитов на начальном этапе обследования для оптимизации алгоритма наблюдения за больным. На основании проведенного анализа исследования групп пациентов с различными формами сердечно-сосудистых заболеваний, получающих бета-адреноблокаторы в комплексе с антиагрегантами, а также не получающих терапию бета-адреноблокаторами, разработана персонализированная технология ведения и подтверждена роль ключевых предикторов ответа при выборе конкретной стратегии лечения.

В ходе данной научной работы разработан персонализированный алгоритм исследования агрегационной функции тромбоцитов на фоне лечения бета-адреноблокаторами у пациентов с хронической кардиоваскулярной патологией. Научно обоснована методика подбора стратегии терапии детей с заболеваниями ССС при наличии факторов тромбогенного риска.

Результаты исследования методики определения эффективной индивидуальной терапии бета-адреноблокаторами для данных пациентов, включающей многофакторный контроль агрегационной функции тромбоцитов, свидетельствуют о том, что индивидуальная коррекция агрегационных параметров тромбоцитов на фоне терапии бета-адреноблокаторами и/или антиагрегантами способствует снижению риска развития тромботических осложнений.

Таким образом, разработанная и модифицированная технология является пошаговой моделью персонализированного ведения детей с кардиоваскулярными нарушениями, включает углубленное исследование гемостаза, возможное потенцированное взаимодействие бета-адреноблокаторов и антиагрегантов, методику определения оптимальной индивидуальной чувствительности к препарату.

Пациенты с кардиоваскулярной патологией, получающие бета-адреноблокаторы, требуют динамического контроля

агрегационной функции тромбоцитов с учетом влияния данных препаратов на тромбоцитарные рецепторы. Исходя из результатов исследования функции тромбоцитов, у пациентов проводится оценка возможности коррекции дозы бета-адреноблокаторов и добавления к базисной терапии препаратов из группы антиагрегантов.

Внедрение технологии позволит повысить эффективность и безопасность проводимого лечения, предотвратить развитие тромбоэмболии, венозных и артериальных тромбозов, улучшить качество жизни и прогноз для данной категории пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- Nowak-Göttl U., van Ommen H., Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? // *Thromb Res.* 2018; 164: 75-78. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.136. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29518638.
- Румянцев А. Г., Масчан А. А., Жарков П. А., Свириц П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. 113 с.
[Rumyantsev A. G., Maschan A. A., Zharkov P. A., Svirin P. V. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, profilaktike i lecheniyu trombozov u detey i podrostkov. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents] M., 2015. 113 p.]
- Park's Pediatric Cardiology for Practitioners, 6th Edition, By Myung K. Park, MD, FAAP, FACC, 2014. 688 p.
- McCartan C., Mason R., Jayasinghe S. R., Griffiths L. R. Cardiomyopathy classification: ongoing debate in the genomics era // *Biochemistry research international.* 2012, 796926. <https://doi.org/10.1155/2012/796926>.
- Elliott P., Andersson B., Arbustini E., Bilinska Z., Cecchi F., Charron P., Dubourg O., Kühn U., Maisch B., McKenna W. J., Monserrat L., Pankuweit S., Rapezzi C., Seferovic P., Tavazzi L., Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // *European Heart Journal.* 2008; 29 (2): 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm585.
- Jeffries J. L., Ryan T. D., Maron M. S. Hypertrophic cardiomyopathy in children: Clinical manifestations and diagnosis. www.uptodate.com. Literature review current through: Apr 2020.
- Geske J. B., Ommen S. R., Gersh B. J. Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical Update. *Journal of the American college of cardiology* // *Heart failure.* 2018; 6 (5). ISSN 2213-1779. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.010>.
- Japp A. G., Gulati A., Cook S. A., Cowie M. R., Prasad S. K. The Diagnosis and Evaluation of

Dilated Cardiomyopathy // *Journal of the American college of cardiology.* 2016; 67 (25). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.590>.

- Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Глезер М. Г., Готье С. В., Довженко Т. В., Кобалава Ж. Д., Козилова Н. А., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Перепеч Н. Б., Тарловская Е. И., Чесникова А. И., Шевченко А. О., Арутюнов Г. П., Беленков Ю. Н., Галывич А. С., Гиляревский С. Р., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Лопатин Ю. М., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Шляхто Е. В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* 2018; 58 (6S): 8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
[Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrabbekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A., Gendlin G. E., Glezer M. G., Gautier S. V., Dovzhenko T. V., Kobalava Z. D., Koziovala N. A., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G., Perepech N. B., Tarlovskaya E. I., Chesnikova A. I., Shevchenko A. O., Arutyunov G. P., Belenkov Yu. N., Galyavich A. S., Gilyarevsky S. R., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Lopatin Yu. M., Sitnikova M. Yu., Skibitsky V. V., Shlyakhto E. V. Klinicheskiiye rekomendatsii OOSN – RKO – RNMOT. Serdechnaya nedostatochnost: khronicheskaya (KhSN) i ostraya dekompensovannaya (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment] // *Kardiologiya.* 2018; 58 (6S): 8-158. (In Russ.)]
- Куликова О. В., Мясников Р. П., Мешков А. Н., Харлап М. С., Корецкий С. Н., Мершина Е. А., Синицын В. Е., Драпкина О. М. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка – клиническая и генетическая характеристика // *Кардиологический вестник.* 2018, № 2, XIII, с. 26-31.
[Kulikova O. V., Myasnikov R. P., Meshkov A. N., Kharlap M. S., Koretskiy S. N., Mershina E. A., Sinitsyn V. E., Drapkina O. M. Nekompaktnaya kardiomiopatiya levogo zheludochka – klinicheskaya i geneticheskaya kharakteristika [Non-compaction cardiomyopathy of the left ventricular is a clinical and genetic characteristic] // *Russian Cardiology Bulletin.* 2018, № 2, Vol. XIII, 26-31. (In Russ.)]
- Van Waning J. I., Caliskan K., Hoedemaekers Y. M., van Spaendonck-Zwarts K. Y., Baas A. F., Boekholdt S. M., van Melle J. P., Teske A. J., Asselbergs F. W., Ad P. C. M. Backx, du Marchie Sarvaas G. J., Dalinghaus M., Breur. M. P. J. J., Linschoten M. P. M., Verlooi L. A., Kardys I., Dooijes D., Deprez R. H. L., Jpma A. S. I., van den Berg M. P., Hofstra R. M. W., van Slegtenhorst M. A., Jongbloed J. D. H., Majoor-Krakauer D. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy // *Journal of The American College Of Cardiology.* 2018; 71 (7): 711-722.

Полный список литературы смотрите на нашем сайте <https://www.lvrach.ru/>