

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018

Оценка влияния нарушений ритма и проводимости сердца на течение и исход беременности: опыт аритмологического центра

Связь фибрилляции предсердий с поражениями коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии)

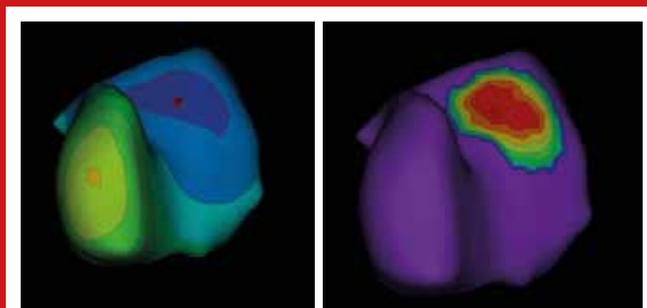
Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей

Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению

Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий

В ФОКУСЕ:

Аритмии сердца



А

Б

Рис. 2 (А, Б). Неинвазивная топическая диагностика тахикардии из передней стенки левого предсердия (вид спереди), где **А** — изопотенциальная карта, **Б** — изохронная карта. См. на стр. 93.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
импакт-фактор (2016) 0,719

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

Архив номеров: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Абросимова Алина
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
partners@scardio.ru

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

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Морозова Е. Ю.

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (7) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галавич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Капиталан В. В. (Кемерово)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревшвили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Попов С. В. (Томск)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силичьея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,158
Impact-factor (2016) 0,719**

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

Instructions for authors:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

Advertising department Abrosimova Alina
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

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

Senior translator Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Morozova E. Yu.

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (7) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galyavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kashtalap V. V. (Kemerovo)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Atkov O. Yu. (Moscow)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshekhev S. L. (Moscow)
Duplyakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Ovchinnikov D. A. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chernova A. A. (Krasnoyarsk)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Yakushin S. S. (Ryazan)
Popov S. V. (Tomsk)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)
Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Киргизова М. А., Дедкова А. А., Кистенева И. В., Борисова Е. В., Попов С. В.</i> Оценка влияния нарушений ритма и проводимости сердца на течение и исход беременности: опыт аритмологического центра	7	<i>Kirgizova M. A., Dedkova A. A., Kisteneva I. V., Borisova E. V., Popov S. V.</i> Assessment of the effect of cardiac rhythm and conduction disorders on the course and outcome of pregnancy: data of the Arrhythmia Center
<i>Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Горбатенко Е. А., Маринских Л. В.</i> Связь фибрилляции предсердий с поражениями коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии)	12	<i>Yaroslavskaya E. I., Kuznetsov V. A., Bessonov I. S., Gorbatenko E. A., Marinskikh L. V.</i> Association of atrial fibrillation with coronary bed lesions (according to the coronary angiography register)
<i>Мельник Н. В., Царегородцев Д. А.</i> Турбулентность и мощность замедления сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором	19	<i>Melnik N. V., Tsaregorodtsev D. A.</i> Turbulence and deceleration capacity of the heart rate in patients with coronary artery disease and implanted cardioverter defibrillator
<i>Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Лебедев Д. С.</i> Анализ электротерапии кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантируемыми с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти	26	<i>Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Lebedev D. S.</i> Analysis of electrotherapy of cardioverter defibrillators implanted for the primary prevention of sudden cardiac death
<i>Давтян К. В., Топчян А. Г., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю.</i> Предикторы устойчивой изоляции устьев лёгочных вен при криобаллонной аблации с применением криобаллона второго поколения Arctic Front Advance	33	<i>Davtyan K. V., Topchyan A. H., Kalemberg A. A., Simonyan G. Yu.</i> Predictors of sustained isolation of pulmonary vein ostia with cryoballoon ablation using a second-generation cryoballoon Arctic Front Advance
<i>Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Хромов-Борисов Н. Н., Конради А. О.</i> Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и отбор вопросов	40	<i>Ionov M. V., Zvartau N. E., Dubinina E. A., Khromov-Borisov N. N., Konradi A. O.</i> Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part II: validation survey and item selection process
ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ		GENETICS IN CARDIOLOGY
<i>Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Борисова Е. В.</i> Ассоциация полиморфных вариантов гена <i>ADRB1</i> с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма	47	<i>Afanasiev S. A., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Borisova E. V.</i> Association of polymorphic variants of <i>ADRB1</i> gene with contractile myocardial dysfunction and erythrocyte adrenergic reactivity in patients with rhythm disorders
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		EXPERIMENTAL STUDIES
<i>Митрофанова Л. Б., Хазратов А. О., Гуршченков А. В., Осадчий А. М., Горшков А. Н., Гальковский Б. Э.</i> Морфологическое исследование телецитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий	53	<i>Mitrofanova L. B., Khazratov A. O., Gurshchenkov A. V., Osadchii A. M., Gorshkov A. N., Galkovsky B. E.</i> Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation
<i>Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Усов В. Ю., Лебедева А. И., Муслимов С. А., Попов С. В.</i> Предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца после использования бесклеточного биоматериала в эксперименте	63	<i>Afanasiev S. A., Kondratyeva D. S., Usov V. Yu., Lebedeva A. I., Muslimov S. A., Popov S. V.</i> Prevention of post-infarction cardiac remodeling after using the non-cellular biomaterial in the experiment

Лебедева А. И., Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С.,
Гареев Е. М., Муслимов С. А., Попов С. В.
Коррекция рубцовых изменений инфаркта миокарда
в подострой стадии при применении диспергированного
аллогенного биоматериала

68 Lebedeva A. I., Afanasiev S. A., Kondratyeva D. S.,
Gareev E. M., Muslimov S. A., Popov S. V.
Correction of cicatricial changes in subacute stage
of myocardial infarction with using of dispersed allogenic
biomaterial

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Свинцова Л. И., Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В.
Прогнозирование эффективности антиаритмической
терапии у детей

75 Svintsova L. I., Dzhaffarova O. Yu., Plotnikova I. V.
Prediction of antiarrhythmic therapy effectiveness in children

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В.,
Барменкова Ю. А.
Влияние аторвастатина на важнейшие механизмы
аритмогенеза у больных инфарктом миокарда
с подъемом сегмента ST

83 Oleynikov V. E., Lukyanova M. V., Dushina E. V.,
Barmenkova Yu. A.
Effect of atorvastatin on the most important mechanisms
of arrhythmogenesis in patients with ST-elevated myocardial
infarction

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Хлынин М. С.,
Сморгон А. В., Кистенева И. В., Попов С. В.
Случай применения неинвазивной топической
диагностики с успешной аблацией при персистирующей
фибрилляции предсердий

91 Archakov E. A., Batalov R. E., Usenkov S. Yu., Khlynin M. S.,
Smorgon A. V., Kisteneva I. V., Popov S. V.
A case of non-invasive topical diagnostics with successful
ablation during persistent atrial fibrillation

Артюхина Е. А., Дедух Е. В., Яшков М. В.
Этапный хирургический и катетерный подход к лечению
длительно-персистирующей фибрилляции предсердий

96 Artyukhina E. A., Dedukh E. V., Yashkov M. V.
Stage surgical and catheter approach to the treatment
of long-persistent atrial fibrillation

Вандер М. А., Лясникова Е. А., Ким И. М., Леявина Т. А.,
Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.
Значимая положительная динамика клинического течения
и обратного ремоделирования миокарда у молодых
пациентов с хронической сердечной недостаточностью
на фоне модуляции сердечной сократимости

99 Vander M. A., Lyasnikova E. A., Kim I. M., Lelyavina T. A.,
Sitnikova M. Yu., Lebedev D. S., Mikhailov E. N.
Significant improvement of clinical course and reverse
myocardial remodeling in young patients with chronic heart
failure using cardiac contractility modulation

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Антропова О. Н., Пырикова Н. В., Осипова И. В.
Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная
болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению

103 Antropova O. N., Pyrikova N. V., Osipova I. V.
Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease:
association mechanisms, treatment approaches

Давтян К. В., Калемберг А. А., Царева Е. Н., Благова О. В.,
Харлап М. С.
Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции
предсердий

110 Davtyan K. V., Kalemberg A. A., Tsareva E. N., Blagova O. V.,
Harlap M. S.
The role of inflammatory theory in the pathogenesis of atrial
fibrillation

ПРИЛОЖЕНИЕ

(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2019-7-116-129)

116 (text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2019-7-116-129)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа Европейского общества кардиологов
(ЕОК) по диагностике и лечению синкопальных состояний
Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению
синкопальных состояний 2018
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194)

130 The Task Force for the diagnosis and management
of syncope of the European Society of Cardiology (ESC)
2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management
of syncope
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2019-7-130-194)

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Перед Вами седьмой номер Российского кардиологического журнала 2019 года. На его страницах, как всегда, представлены работы авторов по актуальным проблемам современной теоретической и практической кардиологии и основной тематический акцент сделан на вопросах диагностики и лечения нарушений ритма сердца. Ограниченность возможностей медикаментозной терапии диктует необходимость разработки и совершенствования интервенционных и хирургических подходов в лечении сердечных аритмий. Бурное развитие технологий трехмерного картирования, возможности дозированной деструкции, внедрение робототехники привели к смещению акцентов в лечебных подходах при нарушениях ритма сердца, особенно у молодых пациентов.

Основное содержание этого номера предваряет краткий обзор зарубежных новостей клинической медицины, в котором представлены новые данные по оказанию неотложной помощи пациентам с острым инфарктом миокарда, телемедицинским технологиям и прогнозированию течения сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Современные достижения в области биоинженерии обусловили активный процесс разработки инновационных, весьма сложных технологических решений и соответствующей медицинской техники для нужд аритмологии, что, в свою очередь, позволило беспрецедентно увеличить не только диагностические возможности, но и повысить эффективность лечения, в том числе радикальными методами, включая этапный хирургический и катетерный подход практически при всех формах сердечных аритмий. Наряду с этим по-прежнему не потеряли своей актуальности задачи по поиску маркеров и предикторов эффективности фармакотерапии сердечных аритмий. Активно ведутся клинические и фундаментальные исследования, открывающие новые аспекты патогенеза, генетических и молекулярных основ развития различных аритмий и структурных изменений миокарда. Затронутые проблемы нашли свое отражение в материалах этого номера.

С уважением,
академик РАН
Попов Сергей Валентинович



Можно с уверенностью говорить о том, что современная аритмология, как никакая другая отрасль кардиологии, активно использует принципы и подходы трансляционной медицины. В этом мы еще раз убедились во время VIII Всероссийского съезда аритмологов, который состоялся 6-8 июня 2019 года в Томске. Многие специалисты солидарны с тем, что нас объединяет стремление активно и широко внедрять передовые медицинские технологии в ежедневную клиническую практику, и это одно из важнейших принципиальных условий эффективного движения вперед в области аритмологии.

Страницы журнала являются своеобразной трибуной для обсуждения результатов оригинальных исследований, материалов обзорных статей и обмена практическим опытом специалистов.

Надеюсь, что опубликованные в номере статьи послужат источником новых идей, станут поводом для оживленных дискуссий и основанием для дальнейших научных поисков и совершенствования существующей аритмологической практики.

Сердечные пожелания успехов в работе и творчестве!

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Опубликованы данные метаанализа оказания неотложной помощи больным с инфарктом миокарда с подъёмом ST. Австралийские авторы, Alrawashdeh, et al. (2019) включили в анализ 100 исследований (125 тыс. пациентов), проведённых в 20 странах. Медиана времени от первого медицинского контакта до “двери” медицинского учреждения составила 41 минуту с 95% доверительным интервалом 21-88 минут. Вариативность зависела от региона, типа местности, расстояния до больницы и способа интерпретации ЭКГ. После коррекции по показателю “дверь-баллон” оказалось, что 10-минутная задержка в предыдущем этапе ведёт к снижению доли пациентов, получивших лечение в 90 минут, на 10,6%. В целом, чем короче время оказания экстренной помощи, тем ниже краткосрочная летальность.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Авторы из Греции и Бельгии, Georgia-Eirini, et al. (2019), приводят анализ компонентов “средиземноморской диеты”. Проведён систематический обзор литературы за последние 6 лет (90 статей) относительно растительных натуральных компонентов такого типа диеты. Авторы, среди прочего, отмечают, что гипополипидемический эффект диеты дозозависим, а кроме того, характерен, если диета является частью в общем здорового образа жизни.

(По данным: *Curr Pharm Biotechnol*, 2019)

Китайские авторы, Liu, et al. (2019), изучали гены, которые могут повлиять на чувствительность тромбоцитов к действию ацетилсалициловой кислоты. Применялась световая трансмиссионная агрегометрия с индукцией арахидоновой кислотой. В группе со слабым ответом тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту была выше экспрессия *TBXAS1*, что может указывать на участие этого гена.

(По данным: *Thromb Haemost*, 2019)

Международная группа авторов, Pesah, et al. (2019), приводят анализ доступности кардиореабилитации в странах с низким и средним уровнем дохода сравнительно со странам с высоким уровнем дохода. Только в 55 из 138 стран (40%) низкого и среднего дохода была обнаружена такая практика, как кардиореабилитация. Она как правило оплачивалась самими пациентами, в отличие от стран с высоким доходом. Там, где реабилитация была доступна, она соответствовала рекомендациям.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

На модели сердечной недостаточности (индукция изопропраналином у крыс) китайские авторы, Zhao, et al. (2019), изучали работу травяной формулы “Си-Мяо-Йонг”, которая в современной китайской традици-

онной медицине применяется для лечения некоторых эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Показан положительный эффект данной формулы: улучшение функции сердца, протективное действие против развития гипертрофии и фиброза, в т.ч. путём влияния на мРНК. Авторы также отмечают, что в формуле больше одного активного компонента.

(По данным: *J Ethnopharmacol*, 2019)

Авторы из Бразилии и Нидерландов, Marcolino, et al. (2019), изучали роль телемедицины в оказании помощи при ишемической болезни сердца. Под телемедициной понималась, в частности, удалённая интерпретация ЭКГ при событии острого инфаркта миокарда. Было включено 30 нерандомизированных и 7 квазиэкспериментальных исследований с общим числом пациентов 17 тыс. Телемедицинская помощь ассоциировалась со снижением внутрибольничной летальности по сравнению с обычным оказанием помощи (отношение риска 0,63). Она существенно снижала время “дверь-баллон” (на 28 минут). Существенно снижалась также 30-дневная и долгосрочная летальность.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Международная группа авторов, Garcia-Pavia, et al. (2019), изучали генетические особенности развития кардиомиопатии, индуцированной противоопухолевой терапией. Было включено 213 пациентов с такой кардиомиопатией: 99 ретроспективно имевших разные формы рака, 73 пациентки с раком молочной железы и 41 ребёнок с острым миелоидным лейкозом. 90% пациентов получали антрациклины. Секвенировано 9 генов, ассоциированных с кардиомиопатиями. Среди всех 9 генов больные с кардиомиопатией имели более редкие варианты, повреждающие белок, чем когорта сравнения по данным атласа ракового генома и здоровых добровольцев. Преобладали также варианты ветвления титина, взрослые носители которых чаще страдали от сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Авторы из США и Испании, Quesada, et al. (2019), изучали возможность методов машинного обучения в оценке когортного риска сердечно-сосудистой патологии. Использовались шкалы SCORE и REGICOR на модели 38,5 тыс. участников испанского регистра ESCARVAL RISK. Наибольшей прогностической возможностью обладал квадратичный дискриминантный анализ, чуть хуже — NaiveBayes, затем нейросети, с AUC 0,7086, 0,7084 и 0,7042, соответственно. Авторы предполагают, что в будущем методы машинного обучения должны быть внедрены в практику для оценки сердечно-сосудистого риска в когортах.

(По данным: *Int J Clin Pract*, 2019)

Оценка влияния нарушений ритма и проводимости сердца на течение и исход беременности: опыт аритмологического центра

Киргизова М. А., Дедкова А. А., Кистенева И. В., Борисова Е. В., Попов С. В.

Цель. Оценить влияние нарушений ритма сердца (НРС) и нарушения проводимости на течение и исход беременности на фоне проводимого лечения.

Материал и методы. Представлен анализ 44 историй болезни беременных женщин, обследованных в отделении хирургического лечения сложных НРС и электрокардиостимуляции в период с 2012 по 2017гг. Возраст пациенток составил в среднем 31,2±5,04 лет. Обследование проводилось на сроках беременности от 12 до 37 нед. (в среднем, 28,0±6,4).

Результаты. В большинстве случаев НРС носили идиопатический характер (57%), у остальных пациенток были верифицированы заболевания сердечно-сосудистой системы. НРС до беременности были зарегистрированы у 33 (75%) женщин. В двух случаях желудочковая тахикардия была гемодинамически значимой, по этому поводу на сроках 26 и 27 нед. беременности выполнена радиочастотная абляция. Трех пациенткам на сроках 27, 29 и 31 нед. беременности выполнена радиочастотная абляция наджелудочковой тахикардии. Одной пациентке по поводу атриовентрикулярной блокады имплантирован электрокардиостимулятор.

Заключение. НРС, наблюдавшиеся у пациенток, не потребовали прерывания беременности. Антиаритмическая терапия, назначенная при симптомных, гемодинамически значимых и жизнеугрожающих НРС, и проведенное оперативное лечение позволили при динамическом наблюдении эффективно вести беременных женщин до родов. У большинства пациенток родоразрешение было в срок, НРС в родах не наблюдались. Новорожденные имели высокие баллы по шкале Апгар.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):7–11
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-7-11>

Ключевые слова: нарушения ритма сердца, беременность, радиочастотная абляция.

Конфликт интересов: не заявлен.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Киргизова М. А.* — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Дедкова А. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9434-0748, Кистенева И. В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8100-098X, Борисова Е. В. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8705-8533, Попов С. В. — акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kirsay@yandex.ru

АД — артериальное давление, АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ГБ — гипертоническая болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковые тахикардии, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, НИИ — Научно-исследовательский институт, НРС — нарушения ритма сердца, РЧА — радиочастотная абляция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.10.2018

Рецензия получена 29.11.2018

Принята к публикации 06.12.2018



Assessment of the effect of cardiac rhythm and conduction disorders on the course and outcome of pregnancy: data of the Arrhythmia Center

Kirgizova M. A., Dedkova A. A., Kisteneva I. V., Borisova E. V., Popov S. V.

Aim. To assess the effect of cardiac rhythm and conduction disorders on the course and outcome of pregnancy against the background of treatment.

Material and methods. We analyzed 44 case histories of pregnant women examined in the department of surgical treatment of severe cardiac rhythm and conduction disorders during the period from 2012 to 2017. The patients' age averaged 31,2±5,04 years. The survey was conducted during pregnancy from 12 to 37 weeks (average 28,0±6,4).

Results. In most cases, rhythm disorders had idiopathic nature (57%), and in the remaining patients, diseases of the cardiovascular system were verified. Rhythm disorders before pregnancy were reported in 33 (75%) women. In two cases, ventricular tachycardia was hemodynamically significant. Therefore radiofrequency ablation was performed on 26 and 27 weeks of pregnancy. Radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia was performed in three patients at the 27th, 29th and 31st week of pregnancy. One patient had an implanted pacemaker due to an atrioventricular block.

Conclusion. Rhythm disorders observed in the patients did not require termination of the pregnancy. Antiarrhythmic therapy, prescribed for symptomatic, hemodynamically significant and life-threatening disorders, and surgical treatment made it possible to effectively manage pregnant women before delivery. Most patients had

delivery on time, rhythm disorders in labor were not observed. Newborns had high Apgar scores.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):7–11

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-7-11>

Key words: cardiac arrhythmias, pregnancy, radiofrequency ablation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Kirgizova M. A. ORCID: 0000-0002-7264-9904, Dedkova A. A. ORCID: 0000-0002-9434-0748, Kisteneva I. V. ORCID: 0000-0002-8100-098X, Borisova E. V. ORCID: 0000-0002-8705-8533, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 03.10.2018 **Revision Received:** 29.11.2018 **Accepted:** 06.12.2018

Беременность — физиологическое состояние организма, нередко провоцирующее нарушения ритма сердца (НРС), частота которых, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 18% [1-3]. Как известно, с наступлением беременности происходит целый спектр изменений в организме женщины, касающихся обмена веществ, гормонального статуса, центральной и периферической гемодинамики [4], которые являются с одной стороны фактором адаптации сердечно-сосудистой системы, а с другой стороны могут стать своеобразными триггерами манифестации НРС (впервые возникших либо ранее бессимптомных).

Наиболее часто во время беременности выявляются синусовая аритмия и тахикардия. Наряду с этим при гестации нередко регистрируется наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ) и/или желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), которые встречаются в 28-67% и 16-59% случаев, соответственно [1, 2]. Значительно реже во время беременности возникают пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (НЖТ) — 14%, желудочковая тахикардия (ЖТ) — 5%, а также нарушения проводимости — 0,03-3% [2]. Органические изменения сердечно-сосудистой системы и других органов как причина НРС у беременных выявляются немногим более чем в 50% случаев [3, 5]. В остальных случаях НРС имеют функциональный генез [5]. Однако любые нарушения ритма и проводимости способны осложнить течение гестационного периода и оказать неблагоприятное влияние на состояние плода и матери [3].

По-прежнему диагностика и лечение различных нарушений ритма и проводимости сердца в период беременности представляет определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с проблемой выбора медикаментозных и хирургических методов лечения [4].

Создание системы мониторинга за беременными женщинами с экстрагенитальной патологией, в том числе с НРС, направленной, в первую очередь, на сохранение беременности и рождение здорового ребенка, является одной из задач государственной политики и мер инновационного развития в области акушерства и гинекологии [6].

Цель: оценить влияние НРС и нарушения проводимости на течение и исход беременности на фоне проводимого лечения.

Материал и методы

Проведен анализ 44 историй болезни беременных женщин, госпитализированных для обследования и лечения в отделение хирургического лечения сложных НРС и электрокардиостимуляции в период с 2012 по 2017 гг.

Представленное наблюдательное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим

комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. При включении в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие, в том числе согласие на сбор информации о медицинской помощи, о течении заболевания в настоящую госпитализацию, а также через определенные периоды времени.

В первом триместре все беременные женщины проходили скрининг на наличие НРС и нарушений проводимости сердца. В случае выявления НРС ведение беременной продолжалось совместно с врачом-кардиологом, и при наличии показаний пациентки госпитализировались в аритмологическое отделение. Ведение всех беременных женщин с НРС осуществлялось командой врачей различных специальностей: акушерами-гинекологами, кардиологами-аритмологами. Решение о тактике лечения НРС и о способе родоразрешения принималось на междисциплинарном консилиуме. С момента выписки и до родов все женщины наблюдались кардиологом-аритмологом амбулаторно.

Возраст обследованных составил от 19 до 41 года (средний возраст $31,2 \pm 5,0$ лет). Пациентки были госпитализированы на различных сроках беременности, в среднем на $28,0 \pm 6,4$ нед. (от 12 до 37 нед. беременности), и имели те или иные НРС. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Инструментальные методы обследования включали серийную регистрацию электрокардиографии (ЭКГ), мониторинг артериального давления (АД), холтеровское мониторирование ЭКГ и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ "STATISTICA for Windows ver 10.0". Данные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75 — 25-й и 75-й перцентили).

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев женщины были обследованы в третьем триместре беременности (54%), в первом триместре — лишь 4%, на втором — 41%. Преобладали женщины с третьей и более беременностью (23 (53%)). Причем 13 пациенток (29%) в анамнезе имели самопроизвольный аборт на ранних сроках беременности.

Согласно национальным рекомендациям, основными направлениями в ведении беременных с НРС являются диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сопутствующей патологии, способствующих развитию аритмий сердца. Кроме того, необходимо выявить и устранить факторы, которые могут провоцировать НРС: употребление алкоголя, кофеина, курение, психоэмоциональные перегрузки. Во многих случаях выполнение вышеперечисленных мер оказывается достаточным для профилактики или купирования ряда аритмий либо для

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток, включенных в исследование

Показатели	Количество пациенток, n (%), M±SD
Возраст	31,2±5,0 лет
Стаж аритмии	7,9±1,1 лет
Отягощенная наследственность по ССЗ	8 (18%)
Курение/употребление алкоголя	1 (2%)/-
Основное заболевание	
Врожденные пороки сердца	1 (2%)
Гипертоническая болезнь	3 (7%)
Вегето-сосудистая дистония	4 (9%)
Синдром преждевременного возбуждения желудочков	5 (11%)
Миокардит	6 (15%)
Идиопатическое нарушение ритма сердца	25 (57%)
Сопутствующая патология	
Заболевания щитовидной железы	4 (9%)
Сахарный диабет гестационный	1 (2%)
Патология органов дыхания	1 (2%)
Патология почек	3 (7%)
Патология желудочно-кишечного тракта	4 (8%)
Разделение по триместрам беременности	
Первый	2 (4%)
Второй	18 (42%)
Третий	24 (54%)
Беременность	
Первая/вторая/третья и более	12 (27%)/9 (20%)/23 (53%)
Самопроизвольный аборт в анамнезе	13 (29%)

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

существенного снижения выраженности их клинических проявлений [3, 4, 7].

В нашей практике в первую очередь мы исключали органическое поражение сердца. В представленной выборке с верифицированным кардиологическим диагнозом было 19 пациенток (43%). Среди них у одной был врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, не потребовавший хирургической коррекции). У троих — диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ), применялась антигипертензивная терапия с достижением целевых уровней АД. У 5 (11%) НРС были обусловлены наличием врожденного дополнительного (аномального) предсердно-желудочкового соединения (синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), у 4 установлен диагноз вегетососудистая дистония. У 6 пациенток еще до беременности был верифицирован диагноз хронический миокардит, в этих случаях НРС выступало в качестве осложнения воспалительного процесса в миокарде. В остальных 57% случаев (n=25) возможных причин НРС установить не удалось, и они были классифицированы как

Таблица 2

ЭхоКГ-показатели пациенток, включенных в исследование

Показатели	Me (Q 25; 75)
Фракция выброса левого желудочка (В-режим), %	67,0 (56,0; 75,0)
Конечно-диастолический объем, мл	100,0 (53,0; 129,0)
Конечно-систолический объем, мл	30,0 (23,0; 52,0)
Конечно-диастолический индекс	56,1 (37,0; 68,1)
Конечно-систолический индекс	16,4 (12,6; 28,6)
Индекс массы миокарда	73,0 (49,0; 107,0)
Систолическое давления правого желудочка	24,0 (20,0; 30,0)
Ударный объем, мл	68,0 (45,0; 97,0)
Сердечный индекс	3,0 (1,7; 5,3)

идиопатические (табл. 1). У большинства пациенток (75%) НРС были выявлены до беременности, давность аритмологического анамнеза составила 7,9±1,1 лет. На синкопальные и пресинкопальные состояния в анамнезе указывали 15 (34%) беременных. У четверых (9%) обследуемых в анамнезе имелись указания на внезапную сердечную смерть у родственников.

Проведен анализ сопутствующей патологии, выявленной в результате работы с медицинской документацией, анкетирования и обследования в условиях стационара. У 4 пациенток был выявлен диффузный узловой зоб с гипофункцией щитовидной железы (использовалась гормональная терапия), у одной — заболевание органов дыхания (хронический бронхит), у 3 — хронический пиелонефрит, у 4 — патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, дуоденит). У 19 пациенток (43%) во время настоящей беременности была железодефицитная анемия легкой и средней степени тяжести, проводилась соответствующая терапия. У одной пациентки был гестационный сахарный диабет, достигнуты целевые уровни гликемии на фоне инсулинотерапии. Как правило, беременные женщины не имели тяжелой сопутствующей патологии, а имеющиеся хронические заболевания были в стадии ремиссии.

У всех пациенток выявлялись факторы, касающиеся образа жизни, провоцирующие НРС, такие как курение, прием алкоголя, наркотических препаратов, кофеина, психоэмоциональные перегрузки, вредные производственные условия. При сборе анамнеза большинство женщин отрицало наличие данных неблагоприятных факторов. Только 1 женщина курила до и во время беременности, 4 женщины указали на наличие психоэмоциональных перегрузок. При неврозах назначались седативные препараты растительного происхождения.

При анализе ЭхоКГ-показателей отмечено увеличение ударного объема сердца (67,49±11,10 мл), который вносит вклад в увеличение минутного объема сердца. Это объясняется развивающейся физиологической гипертрофией, что является одним из основ-

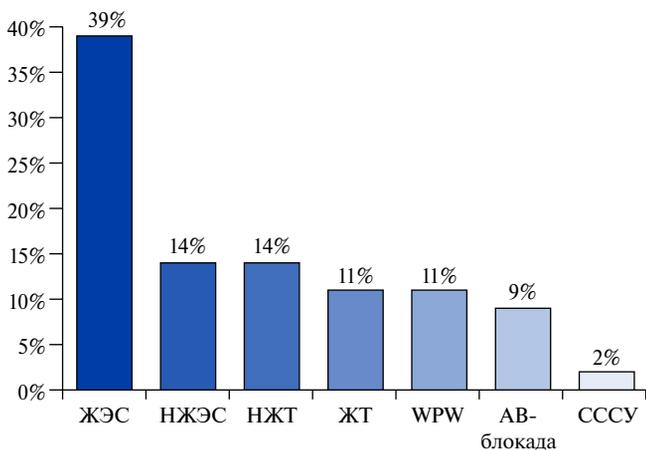


Рис. 1. Частота диагностики различных НРС.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, WPW — синдром Wolf-Parkinson-White, CCCU — синдром слабости синусового узла.

ных механизмов, поддерживающих оптимальные условия микроциркуляции в плаценте и в жизненно важных органах матери и плода [4]. Остальные структурные и функциональные показатели сердца были в пределах нормальных величин (табл. 2).

Выявлено, что наиболее часто встречающимся видом НРС была экстрасистолическая аритмия: ЖЭ встречалась у 15 беременных (34%), НЖЭ у 8 (18%). Эпизоды НЖТ зарегистрированы у 9 (22%) (рис. 1).

Указанные НРС не являлись жизнеугрожающими ситуациями, в большинстве случаев не требовали какого-либо лечения и не влияли на течение и исход беременности. В редких случаях, при плохой субъективной переносимости экстрасистолии, назначалось медикаментозное лечение.

На сегодняшний день безопасных для плода противоритмических препаратов не существует, поэтому их применяют при беременности только по строгим клиническим показаниям — лечение симптомных, гемодинамически значимых или потенциально жизнеугрожающих НРС [4, 7, 8]. Назначение антиаритмических препаратов осуществлялось по критериям безопасности для плода. Назначались препараты категории В, С (согласно рекомендациям Food and Drug Administration (FDA)) [4, 7]. Препараты назначались в минимальной эффективной дозе, в основном, для купирования приступов НРС либо коротким курсом, избегали назначения медикаментозной терапии в первом триместре беременности и комбинации антиаритмических препаратов. Прием препаратов в условиях стационара осуществлялся под контролем ЭКГ, АД. После выписки — рекомендован был ежедневный контроль АД, пульса, ведение дневника самоконтроля. Три (7%) пациентки принимали метопролол по поводу частой ЖЭ, одна беременная женщина (2%) принимала соталол для профилактики пароксизмов ЖТ, 16

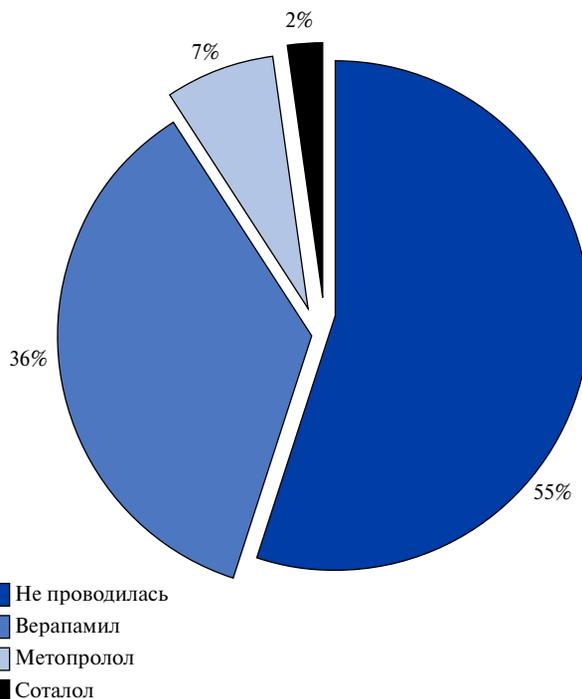


Рис. 2. Медикаментозная терапия.

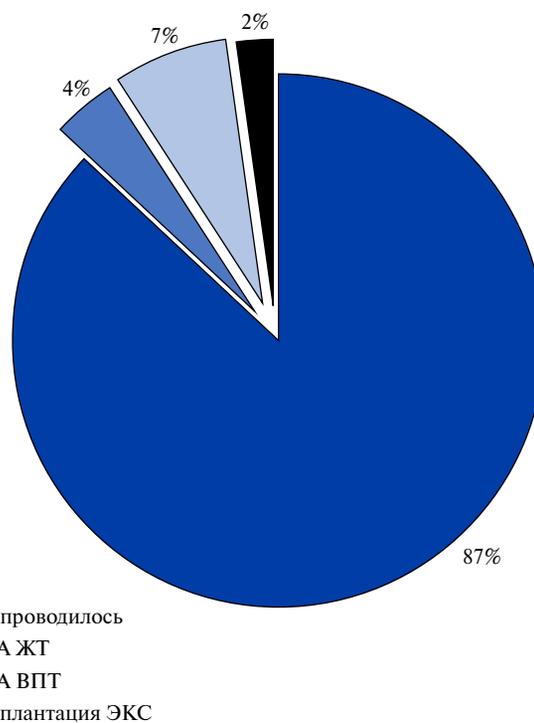


Рис. 3. Хирургическое лечение.

Сокращения: РЧА ЖТ — радиочастотная абляция желудочковой тахикардии, РЧА ВПТ — радиочастотная абляция внутрипредсердной тахикардии, ЭКС — электрокардиостимулятор.

(36%) использовали верапамил для купирования НЖТ (рис. 2). Неустойчивые эпизоды ЖТ были зарегистрированы у 5 (11%) беременных. В двух случаях ЖТ были гемодинамически значимы. Этим пациенткам было

выполнено оперативное лечение — радиочастотная абляция (РЧА) ЖТ во время беременности на сроках 26 и 27 нед. Трех пациенткам на сроках 27, 29, 31 нед. беременности по поводу симптомной внутрипредсердной тахикардии, пароксизмы которой сопровождались дестабилизацией гемодинамики, выполнена РЧА предсердной тахикардии (рис. 3).

Важно отметить, что при катетерной абляции использовались технологии нефлюороскопического картирования [9, 10]. Как РЧА, так и имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) проводились с минимальной или нулевой флюороскопией и только после 22-й нед. беременности (после закладки всех органов и систем плода), соответственно, оперативное лечение НРС и проводимости осуществлялось без или со сниженным радиационным риском для плода.

Нарушение проводимости сердца в виде атриовентрикулярной (АВ)-блокады зарегистрировано у 4 беременных (9%), синдром слабости синусового узла диагностирован у одной пациентки (2%). В одном случае потребовалась имплантация ЭКС по поводу АВ-блокады II степени Мобитц II на 24 нед. беременности.

Известно, что НРС в более чем в половине случаев не имеют четко определенной причины развития и могут возникать на фоне полного соматического здоровья женщины (имеют функциональный генез) [2, 3, 8].

Однако аритмии при беременности представляют особую проблему, поскольку могут осложнить течение гестационного периода и оказать неблагоприятное влияние на состояние плода и матери. У беременных женщин с НРС чаще встречаются злокачественные гестозы, невынашивание беременности, гипотрофия плода [1-3, 11].

Ключевым аспектом нашей работы была оценка влияния НРС различного генеза на течение беременности и родов, эта работа осуществлялась совместно

с акушерами-гинекологами областного перинатального центра. Ни в одном случае не было установлено отрицательного влияния НРС на течение беременности и развитие плода при условии совместного ведения беременной женщины командой кардиологов-аритмологов, акушеров-гинекологов. Родоразрешение было в среднем на 39 нед. беременности (Ме: 39 (36; 41)), у 15 пациенток (34%) путем кесарева сечения, у остальных — самостоятельные роды. Средний балл состояния новорожденных по шкале Апгар составил 8,64 (сразу после рождения)/9,35 (через 5 мин). У двоих пациенток роды были преждевременные, проведено экстренное кесарево сечение у одной на 29 нед. беременности, у второй — на 36 нед. беременности. Преждевременные роды были обусловлены акушерской патологией и не связаны с НРС. Ни у одной пациентки в родах НРС не наблюдались, при этом мониторинг ЭКГ и АД осуществлялся как при естественном родоразрешении, так при оперативном родоразрешении.

Заключение

Нарушения ритма сердца, наблюдавшиеся у пациенток, не потребовали прерывания беременности. Антиаритмическая терапия, назначенная при симптомных, гемодинамически значимых и жизнеугрожающих НРС, и проведенное оперативное лечение позволили при динамическом наблюдении эффективно вести беременных женщин до родов. У большинства пациенток родоразрешение было в срок, НРС в родах не наблюдались. Новорожденные имели высокие баллы по шкале Апгар.

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

Литература/References

1. Abdrakhmanova AI, Mayanskaya SD, Serduk IL, et al. Heart rhythm disorders in Pregnant. Practical medicine. 2012;65(9):45-51 (In Russ.) Абдрахманова А.И., Маянская С.Д., Сердук И.Л. Нарушение сердечного ритма у беременных. Практическая медицина. 2012;65(9):45-51.
2. Mangusheva MM, Rudneva TV, Yakupova SP, et al. Violation of the rhythm of the heart and conduction in pregnant women. Clinical observation. Practical medicine. 2013;69(1-2):7-13 (In Russ.) Мангушева М.М., Руднева Т.В., Якупова С.П., и др. Нарушение ритма сердца и проводимости у беременных. Клиническое наблюдение. Практическая медицина. 2013;69(1-2):7-13.
3. Stryuk RI, Bunin YuA, Gureva VN, et al. Diagnostics and treatment of cardiovascular diseases in pregnancy. National clinical guidelines 2018. Russ J Cardiol. 2018;(3):91-134. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.Н., и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации 2018. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
4. MacIntyre C, Iwuala C, Parkash R, et al. Cardiac Arrhythmias and Pregnancy. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2018 Jul 11;20(8):63. doi:10.1007/s11936-018-0660-9.
5. Terehovskay YuV, Smirnova EA. Heart rhythm disorders in Pregnant. Eruditio Juvenium. 2017;3:462-80. (In Russ.) Тереховская Ю.В., Смирнова Е.А. Нарушение ритма сердца у беременных. Наука молодых. 2017;3:462-80. doi:10.23888/HMJ20173462-480.
6. Medvedev DA. Strategy for the development of medical science in the Russian Federation for the period up to 2025. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/23/stranitsa-967>
7. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
8. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(8):e50-e87. doi:10.1161/CIR.0000000000000458.
9. Omaygen MO, Ibrahim OK, Ekrem G, Filiz K, et al. Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia in pregnancy: Ablation without fluoroscopic exposure. Heart Rhythm. 2015;12,5:1057-61. doi:10.1016/j.hrthm.2015.01.037
10. Manjaly ZR, Sachdev B, Webb T, Rajappan K. Ablation of arrhythmia in pregnancy can be done safely when necessary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;157:116-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.01.019.
11. Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. J Am Coll Cardiol. 2018 May 29;71(21):2419-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.076.

Связь фибрилляции предсердий с поражениями коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии)

Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Бессонов И. С., Горбатенко Е. А., Марьинских Л. В.

Цель. Выявить связи фибрилляции предсердий (ФП) с особенностями поражений магистральных коронарных артерий или ветвей первого порядка у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Из локальной базы данных коронарной ангиографии были отобраны 6978 больных с гемодинамически значимыми (50% просвета и более) коронарными поражениями. Основную группу составили 205 пациентов с ФП. Для создания сопоставимой по возрасту группы сравнения из оставшихся 6773 пациентов с помощью метода, основанного на выравнивании частотных распределений, были отобраны 810 больных без ФП.

Результаты. Пациенты с ФП составили 2,9% от всех больных с гемодинамически значимым коронарным стенозированием. У больных с ФП чаще выявлялись ожирение (56,6% против 44,5%, $p=0,002$), тяжелые (III-IV) классы хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA (51,8% против 22,8%, $p<0,001$), при эхокардиографии у них был выше индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) ($170,9\pm 41,2$ г/м² против $150,0\pm 34,7$ г/м², $p<0,001$), индекс размера правого желудочка (ПЖ) ($13,8\pm 2,1$ мм/м² против $13,1\pm 1,3$ мм/м², $p<0,001$), чаще выявлялись гемодинамически значимую митральную (МР) (49,7% против 15,9%, $p<0,001$) и аортальную регургитацию (АР) (6,7% против 1,5%, $p<0,001$). Больные с ФП чаще демонстрировали поражения правой коронарной артерии (ПКА) (90,2% против 82,1%, $p=0,005$, по уровню поражения различий не было) и кальциноз коронарных артерий (24,3% против 14,8%, $p=0,001$), реже — левый тип коронарного кровообращения (6,6% против 12,0%, $p=0,029$). По результатам мультивариантного анализа наличие значимой МР увеличивало риск ФП в 3,5 раза, АР — в 3,1 раза, с утяжелением ХСН до III-IV классов NYHA риск ФП возрастал в 2,1 раза, с наличием поражения ПКА — на 80%, ожирения 2 или 3 степени — на 40%, увеличение индексов размера ПЖ на каждый мм/м² увеличивало риск ФП на 14%, массы миокарда ЛЖ на каждый г/м² — на 0,5%.

Заключение. Ангиографическим предиктором ФП у больных ИБС является поражение ПКА вне зависимости от его уровня.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, правая коронарная артерия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Филиал ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН (Тюменский кардиологический научный центр), Томск, Россия.

Ярославская Е. И.* — и.о. зав. научного отдела инструментальных методов исследования, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, профессор учебно-методического отдела, врач отделения ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Кузнецов В. А. — научный консультант, ORCID: 0000-0002-0246-9131, Бессонов И. С. — зав. лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-0578-5962, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3675-1503, Марьинских Л. В. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-5305-0197.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yaroslavskayae@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АР — аортальная регургитация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПКА — правая коронарная артерия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 15.04.2019
Рецензия получена 29.04.2019
Принята к публикации 11.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):12–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-12-18>

Association of atrial fibrillation with coronary bed lesions (according to the coronary angiography register)

Yaroslavskaya E. I., Kuznetsov V. A., Bessonov I. S., Gorbatenko E. A., Marinskikh L. V.

Aim. To identify the relationship of atrial fibrillation (AF) with features of lesions of the main coronary arteries or primary branches in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. From the local database of coronary angiography, 6978 patients with hemodynamically significant (50% of the lumen and more) coronary lesions were selected. The main group consisted of 205 patients with AF. To create an age-matched comparison group, 810 patients without AF were selected from the remaining 6773 patients using a method based on equalizing the frequency distributions.

Results. Patients with AF accounted for 2,9% of all patients with hemodynamically significant coronary stenosis. In patients with AF, obesity (56,6% vs 44,5%, $p=0,002$) and severe (III-IV) classes of chronic heart failure (CHF) according to NYHA classification (51,8% vs 22,8%, $p<0,001$) was more often detected. These patients had a higher mass index of the left ventricular (LV) ($170,9\pm 41,2$ g/m² vs $150,0\pm 34,7$ g/m², $p<0,001$), higher size index of the right ventricle (RV) ($13,8\pm 2,1$ mm/m² vs $13,1\pm 1,3$ mm/m², $p<0,001$); hemodynamically significant mitral (MR) (49,7% vs 15,9%, $p<0,001$) and aortic regurgitation (AR) (6,7% vs 1,5%, $p<0,001$) was also more often detected. Patients with AF more often had lesions of the right coronary artery (RCA) (90,2% vs 82,1%, $p=0,005$) and calcification of the coronary arteries (24,3% vs 14,8%, $p=0,001$), less often — the left type of coronary circulation (6,6% against 12,0%, $p=0,029$). According to the results of multivariate analysis, the presence of significant MR increased the risk of AF by 3,5 times, AR increased by 3,1 times. With CHF worsening to III-IV NYHA classes, the

risk of AF increased by 2,1 times, with the presence of RCA — by 80%, obesity of 2 or 3 degrees — by 40%. An increase in the RV size indices for each mm/m² increased the risk of AF by 14%; in the LV myocardium mass for each g/m² — by 0,5%.

Conclusion. Angiographic predictor of AF in patients with CAD is the RCA lesion.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):12–18
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-12-18>

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, right coronary artery.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-0246-9131, Bessonov I. S. ORCID: 0000-0003-0578-5962, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Marinskikh L. V. ORCID: 0000-0002-5305-0197.

Received: 15.04.2019 Revision Received: 29.04.2019 Accepted: 11.05.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, наблюдается у 2% популяции, с возрастом частота её выявления увеличивается с 0,14% у лиц моложе 50 лет до 4% между 60 и 70 годами жизни и до 14% у лиц старше 80 лет [1]. ФП и коронарный атеросклероз имеют общие факторы риска — артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет 2 типа, ожирение и курение; кроме того, в патогенезе обоих заболеваний ключевую роль играет воспаление [2]. Довольно часто ФП сопутствует ишемическая болезнь сердца (ИБС) — примерно в 40% случаев у пациентов с ФП выявляют гемодинамически значимое коронарное стенозирование артерий при коронарной ангиографии [3]. Частота выявления ФП при остром коронарном синдроме составляет до 18% [4]. При остром инфаркте миокарда как предпосылку к ФП расценивают поражение синоатриальной артерии [5]; было также выявлено, что предиктором ФП является поражение ветвей, кровоснабжающих предсердия [6], что закономерно, поскольку в этом случае ишемическое повреждение проводящих путей миокарда может стать триггером развития ФП. Однако однозначного ответа на вопрос, связано ли развитие ФП с поражениями какой-либо из магистральных коронарных артерий или ветвей первого порядка, нет.

Цель — выявить связи ФП с особенностями поражений магистральных коронарных артерий или ветвей первого порядка у больных ИБС.

Материал и методы

Исследование выполнено как ретроспективный одномоментный срез локальной базы данных коронарной ангиографии[®], из которой были отобраны 6978 больных с гемодинамически значимыми (50% просвета и более) поражениями как минимум одной коронарной артерии. Все больные прошли клиническое, лабораторное, инструментальное обследование. Употребление алкоголя и курение оценивали в ходе опроса [7]. Селективную коронарную ангиографию выполняли по методу Judkins (1967г) на ангиографических комплексах “Diagnost ARC A”, “Integris Allura”, “Poly Diagnost C” — Phillips. Учитывали локализацию, степень поражения, количество пораженных артерий; в дополнение к гемодинамически значимым оценивали также гемодинамически незначимые поражения коронарных артерий — наличие неровностей внутреннего контура и стенозирование менее 50% просвета артерии. Клинические синдромы диагностировали в соответствии с отечественными руководствами, актуальными на период госпитализации. Массу тела и степени ожирения оценивали в соответствии с критериями ВОЗ. Диагностика эхокардиографических синдромов проводилась в соответствии со стандартными критериями [8]. Больные ИБС были разделены на группы в зависимости

от наличия ФП. В основную группу вошли 205 пациентов с ФП; они были значительно старше пациентов без ФП. Для создания сопоставимой по возрасту группы сравнения из 6773 больных без ФП с помощью метода, основанного на выравнивании частотных распределений, были случайным образом отобраны 810 больных.

Статистический анализ проводили с использованием программных средств STATISTICA (версии 6.1-8.0, StatSoft) и SPSS 17.0. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий при сравнении групп оценивали по t-критерию Стьюдента или U-критерию Манна-Уитни в зависимости от вида распределения признака. Для сравнения дискретных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона и двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для выявления параметров, независимо связанных с ФП, был применен мультивариантный анализ (логистическая регрессия), в который вошли достоверно различавшиеся между группами признаки, исключая ассоциированные друг с другом.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Среди всех пациентов с гемодинамически значимым коронарным стенозированием больные с ФП составили 2,9%. До выравнивания групп по возрасту средний возраст в группе без ФП ($n=6773$) составил $56,4 \pm 8,8$ года, в группе с ФП ($n=205$) $62,1 \pm 8,5$ года ($p < 0,001$). Большинство обеих групп составляли мужчины (табл. 1). По полу, частоте курения и употреблению алкоголя группы не различались. В группе с ФП средняя частота сердечных сокращений в минуту была выше. Пациенты с ФП демонстрировали более высокие индексы массы тела, у них чаще выявляли ожирение и более тяжелые (III-IV) классы хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA. Заболевания щитовидной железы у пациентов встречались достоверно чаще, но после разбивки по нозологическим формам осталась только тенденция к более частому эутиреозу, в основном наблюдавшемуся при компенсированном гипотиреозе. Случаев гипертиреоза не было. По частоте выявления и тяжести АГ группы не различались. Не было различий по частоте выявления сахарного диабета, острого инфаркта миокарда, тяжести стенокардии напряжения. В группе с ФП была обнаружена тенденция к более редкому выявлению перенесенных инфарктов миокарда и нестабильной стенокардии.

Таблица 1

Сравнение клинико-функциональных параметров больных ИБС в зависимости от наличия ФП

Показатели	Пациенты без ФП (n=810)	Пациенты с ФП (n=205)	p	
Возраст, лет	61±9	62±8	0,101	
Мужчины, %	84,9	87,8	0,287	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±4,8	30,9±5,1	0,002	
Нормальная и избыточная масса тела, %	55,5	43,4	0,002	
Ожирение 1 степени и выше, %	44,5	56,6		
Частота сердечных сокращений в минуту	67±12	108±32	<0,001	
Курение, %	32,9	25,9	0,166	
Употребление алкоголя, %	20,7	16,0	0,166	
Сахарный диабет, %	19,8	22,9	0,418	
Заболевания щитовидной железы, %	9,2	14,7	0,011	
– эутиреоз, %	6,7	10,8	0,050	
– гипотиреоз, %	2,4	3,4	0,422	
Стенокардия, %	80,7	78,5	0,124	
Стенокардия, %	стабильная	59,4	66,3	0,067
	нестабильная	21,3	12,2	
ФК стенокардии напряжения, %	I-II	46,7	45,7	0,798
	III-IV	53,3	54,3	
Острый инфаркт миокарда, %	20,9	18,0	0,341	
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	50,5	43,1	0,059	
Артериальная гипертония, %	91,6	89,7	0,249	
Степень артериальной гипертонии, %	I-II	35,0	26,9	0,411
	III	62,5	65,6	
Класс ХСН по NYHA, %	I-II	77,2	48,2	<0,001
	III-IV	22,8	51,8	

Примечание: M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей больных ИБС в зависимости от наличия ФП

Показатели	Пациенты без ФП (n=810)	Пациенты с ФП (n=205)	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,28±1,39	5,32±1,26	0,763
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,31	1,14±0,30	0,944
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,32±1,18	3,41±1,04	0,325
Триглицериды, ммоль/л	1,89±1,58	1,72±1,08	0,127
Индекс атерогенности	4,18±1,50	4,15±1,34	0,817
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	6,11±1,93	6,37±2,33	0,528
Фибриноген, г/л	3,47±0,75	3,47±0,75	0,624

Примечание: M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Межгрупповых различий по лабораторным показателям не было (табл. 2).

При сравнении эхокардиографических параметров (табл. 3) размеры полостей сердца, толщина стенок и масса миокарда в абсолютных значениях у больных с ФП были больше. После индексирования к площади поверхности тела эти различия исчезли для толщины стенок левого желудочка (ЛЖ), но сохранились для полостей сердца и массы мио-

карда ЛЖ, достоверно меньшим у больных с ФП оказался индекс диаметра корня аорты. Дилатация ЛЖ наблюдалась у пациентов с ФП более чем вдвое, а левого предсердия (ЛП) — более чем втрое чаще, чем у больных без ФП. Группы не различались по частоте выявления атеросклеротического поражения аорты, аортального стеноза (от умеренного), тромбов ЛЖ, размеру и индексу асинергии ЛЖ, локализации постинфарктных изменений. Обнаружена

Таблица 3

Характеристика показателей эхокардиографии больных ИБС в зависимости от наличия ФП

Показатели		Пациенты без ФП (n=810)	Пациенты с ФП (n=205)	p
Диаметр корня аорты	мм	35,6±3,8	36,2±4,2	0,102
	мм/м ²	18,5±2,3	18,0±2,3	0,006
Размер левого предсердия	мм	41,4±4,3	48,4±6,2	<0,001
	мм/м ²	21,5±2,4	24,1±3,5	<0,001
Дилатация левого предсердия, %		25,5	60,8	<0,001
Размер правого желудочка	мм	25,3±2,8	27,8±3,9	<0,001
	мм/м ²	13,1±1,3	13,8±2,1	<0,001
Диаметр ЛЖ	мм	50,1±5,0	53,8±7,0	<0,001
	мм/м ²	26,0±3,0	26,7±3,7	0,060
Дилатация ЛЖ, %		5,7	13,6	<0,001
Толщина межжелудочковой перегородки	мм	12,7±2,1	13,3±2,3	0,004
	мм/м ²	6,6±1,1	6,6±1,3	0,389
Толщина задней стенки ЛЖ	мм	11,0±1,4	11,5±1,6	<0,001
	мм/м ²	5,7±0,8	5,7±0,9	0,947
Масса миокарда ЛЖ	г	290,3±72,0	346,5±89,7	<0,001
	г/м ²	150,0±34,7	170,9±41,2	<0,001
Аортальный стеноз, %	мягкий	6,0	11,3	0,021
	умеренный и тяжелый	0,8	3,1	
Аортальная регургитация, %	1 степень	23,1	34,9	<0,001
	2 степень и выше	1,5	6,7	
Признаки атеросклеротического поражения аорты	%	89,7	92,5	0,236
Митральная регургитация 2 степени и более	%	15,9	49,7	<0,001
Диастолическая дисфункция ЛЖ	%	78,1	-	-
Размер асинергии ЛЖ	%	15,4±15,6	13,5±16,1	0,094
Индекс асинергии ЛЖ		1,3±0,3	1,3±0,4	0,804
Локализация постинфарктных изменений, %	нижняя	40,2	46,3	0,703
	передняя	30,9	29,9	
	сочетанная	23,1	23,9	
Постинфарктная аневризма	%	12,5	7,7	0,061
Тромб ЛЖ	%	2,4	1,6	0,783
ФВ ЛЖ	%	53,7±8,8	47,9±9,7	<0,001
Сниженная сократительная функция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%)	%	30,8	51,0	<0,001

Примечание: M±SD — среднее±среднеквадратичное отклонение.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

тенденция к более редкому выявлению постинфарктной аневризмы у больных с ФП. У большинства больных без ФП была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ.

В группе с ФП чаще выявляли гемодинамически значимую (2 степени и более) аортальную (АР) и митральную регургитацию (МР). Более чем у половины больных с ФП отмечалось снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, средняя фракция выброса ЛЖ была в этой группе ниже нормы.

При анализе ангиографических параметров у пациентов с ФП достоверно чаще выявляли кальциноз коронарных артерий и поражения правой коро-

нарной артерии (ПКА) (табл. 4). При этом частота проксимальных, средней локализации и дистальных поражений ПКА между группами не различалась (рис. 1). У пациентов с ФП левый тип коронарного кровообращения выявляли реже, была выявлена тенденция к более частому выявлению правого типа коронарного кровообращения и к более редкому поражению передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, интермедиальной ветви. По распространенности коронарных поражений группы не различались (табл. 4).

В мультивариантный анализ вошли следующие параметры: ожирение, степень ХСН по NYHA;

Таблица 4

Локализация и распространенность коронарных поражений в зависимости от наличия ФП, %

	Пациенты без ФП (n=810)	Пациенты с ФП (n=205)	p
Ствол левой коронарной артерии*	20,1	19,5	0,848
Передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии*	88,0	83,4	0,080
Огибающая ветвь левой коронарной артерии*	62,0	59,5	0,511
Правая коронарная артерия*	82,1	90,2	0,005
Ветвь тупого края*	25,2	29,8	0,181
Диагональная ветвь*	19,1	15,6	0,248
Интермедиаальная ветвь*	9,0	4,9	0,056
Гемодинамически значимые поражения (>50% просвета артерии)	однососудистые поражения	33,2	0,607
	двухсосудистые поражения	27,6	0,245
	множественные поражения (3 артерии и более)	39,2	0,114
Кальциноз коронарных артерий	14,8	24,3	0,001
Тип коронарного кровообращения	сбалансированный	7,2	0,955
	левый	12,0	0,029
	правый	80,8	0,072

Примечание: * — любые поражения коронарных артерий от неровности просвета до окклюзии.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

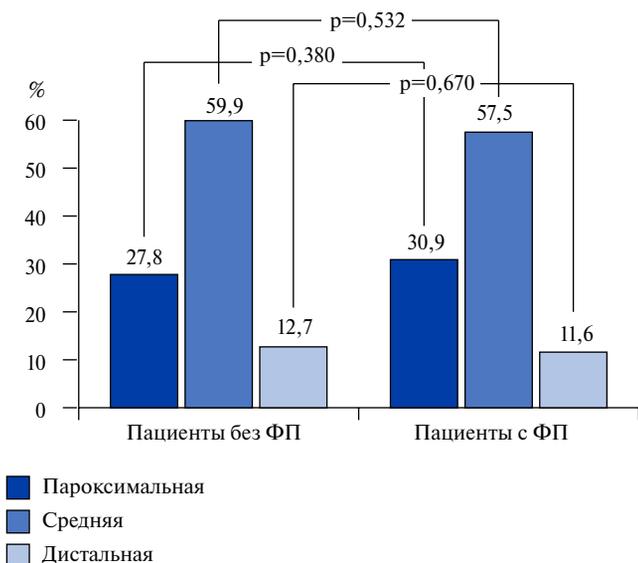


Рис. 1. Распределение локализации коронарных поражений правой коронарной артерии у пациентов с ФП и без.

индексы массы миокарда ЛЖ и размера правого желудочка (ПЖ), гемодинамически значимая АР и МР, сократительная способность миокарда ЛЖ; поражение ПКА, кальциноз коронарных артерий, левый тип коронарного кровообращения. Наличие значимой МР увеличивало риск ФП в 3,5 раза, АР — в 3,1 раза. С утяжелением ХСН до III-IV классов по NYHA риск ФП возрастал в 2,1 раза, с наличием поражения ПКА — на 80%, ожирения 2 или 3 степени — на 40%. Увеличение индексов размера ПЖ на каждый мм/м² увеличивало риск ФП на 14%, массы миокарда ЛЖ на каждый г/м² — на 0,5% (рис. 2).

Обсуждение

Доля пациентов с ФП среди больных ИБС по международным данным составляет 6,7% [9], что более чем вдвое превышает полученные нами данные. Такой диссонанс объясняется существенной возрастной разницей — средний возраст больных ИБС за рубежом составляет 70±9 лет, отечественная же популяция больных ИБС, как видно из нашего исследования, значительно моложе.

Значительная часть выявленных межгрупповых различий (в частоте сердечных сокращений, выраженности ХСН, эхокардиографических размерах полостей сердца, гемодинамически значимой МР) обусловлена наличием или отсутствием ФП. Общей проблемой изучения ФП является невозможность адекватной оценки вклада всех факторов, которые могут влиять на её возникновение. Так, сильным независимым предиктором ФП является пожилой возраст [10]. В этом случае ФП развивается вследствие разрастания соединительной ткани — фиброза, вызывающего структурное ремоделирование миокарда и изменяющего электрофизиологические свойства предсердий. Мы исключили влияние этого фактора, уравнив группы по возрасту. После этого группы оказались сопоставимыми по большинству клинико-демографических характеристик, но не по частоте ожирения, которое увеличивало риск ФП на 40%. Следует отметить, что в отсутствие ИБС ожирение играет в развитии ФП гораздо более важную роль, увеличивая риск ФП в 2,4 раза [11]. Очевидно, что у больных ИБС ведущими являются другие механизмы развития ФП.

Распространенность ХСН при ФП высока — 63%, основной её причиной является рассогласованность

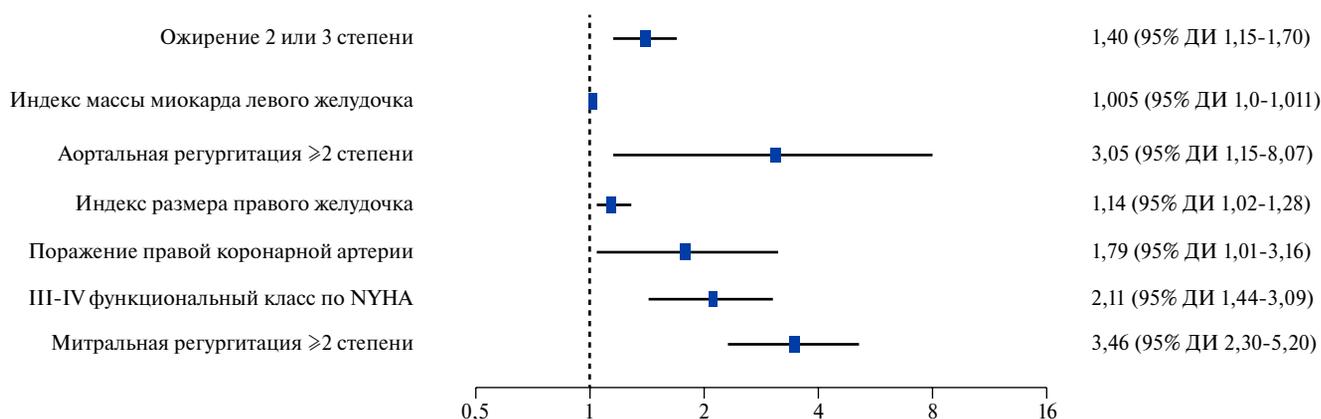


Рис. 2. Независимые связи ФП у больных ИБС.

предсердно-желудочкового взаимодействия, ведущая к неравномерному наполнению желудочков и развитию МР [12]. Особую роль при этом играет ремоделирование предсердий: у многих их дилатация предшествует возникновению ФП [1], однако ФП способна потенцировать фиброз миокарда предсердий с прогрессированием их электрической неоднородности, что поддерживает существование аритмии. В нашем исследовании структурное ремоделирование ЛП значительно чаще встречается у больных с ФП, но его могла вызывать не только ФП, но и наличие значимой МР (почти у половины пациентов с ФП) — она также могла вносить вклад в существование ФП, усугубляя ремоделирование ЛП. Именно МР продемонстрировала самую сильную независимую связь с ФП.

У 20-30% больных с ФП нарушена сократительная функция ЛЖ, однако в ряде случаев даже длительно существующая ФП не сопровождается систолической дисфункцией ЛЖ [1]. И несмотря на то, что систолическая функция ЛЖ была нарушена более чем у половины наших пациентов с ФП, по результатам мультивариантного анализа этот параметр не показал независимой связи с ФП.

У существенной части наших больных с ФП имел место вторичный дилатационный синдром — об этом говорит средняя частота сердечных сокращений в этой группе выше 100 уд./мин, снижение у большинства сократительной способности миокарда ЛЖ, более высокие индексы размеров ЛП и ПЖ, а также независимая связь ФП с индексом размера ПЖ и наличием значимой МР.

У больных с ФП чаще выявляли АР 2 степени и выше. Независимая связь с ФП указывает на возможность АР посредством объемной перегрузки ЛЖ и нарушения его диастолической функции влиять на развитие ФП. Кальциноз коронарных артерий также достоверно чаще выявляли у больных с ФП, однако независимой связи с ФП он не продемонстрировал.

По частоте выявления острого инфаркта миокарда группы в нашем исследовании не различались, однако у больных с синусовым ритмом отмечалась тенденция к более частым в анамнезе нестабильной стенокардии, инфаркту миокарда, в том числе с постинфарктной аневризмой. Это можно отчасти объяснить преобладанием в этой группе левого типа коронарного кровообращения, который у больных ИБС является предиктором нефатального инфаркта миокарда и смертности от всех причин [13].

В исследование вошли только больные с гемодинамически значимыми коронарными стенозами, однако изучали у них как значимые, так и незначимые поражения коронарного русла, поскольку выраженность коронарной обструкции не всегда соответствует функциональной тяжести поражения: доказано, что у больных с ФП незначимые коронарные поражения часто сопровождаются миокардиальной ишемией [14], и, следовательно, тоже могут влиять на развитие ФП.

Поскольку ФП является формой дисфункции синусового узла, одним из механизмов формирования её является нарушение кровообращения в бассейне снабжающей узел артерии. По данным компьютерной ангиографии это ПКА (84% случаев) или огибающая ветвь левой коронарной артерии (16% случаев) [15]. Поражение ПКА достоверно чаще встречалось у больных с ФП, этот параметр единственный из ангиографических оказался независимо связан с ней. Известно, что поражение ПКА является независимым предиктором значимой МР у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом [16]. Тот факт, что большинство пациентов с ФП были мужчинами, дает основания говорить о вкладе поражения ПКА в развитие ФП и посредством значимой МР.

Данные секционных исследований подтверждают: как правило, ветвь, снабжающая атриовентрикулярный узел, берет начало из ПКА, причем возможно это как на уровне проксимального, так и дистального её отделов [17]. По уровню поражения ПКА наши группы

с ФП и без не различались — то есть, в развитии ФП локализация поражения ПКА не имеет значения. Таким образом, поражение ПКА вне зависимости от его уровня является предпосылкой для развития ФП.

Ограничением нашего исследования является отсутствие данных о сроках возникновения ФП, что не позволяет оценить взаимосвязь ФП и поражения ПКА в причинно-следственном отношении.

Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Burokienė N, Domarkienė I, Ambrozaitė L, et al. Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease prevalence in Lithuania: A cross-sectional population study. *Advances in Medical Sciences*. 2017;62(1):121-28. doi:10.1016/j.advms.2016.08.005.
- Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, et al. Relationship between obstructive coronary artery disease and abnormal stress testing in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011;27(6):777-85. doi:10.1007/s10554-010-9725-x.
- Baturina OA, Andreev DA, Ananicheva NA, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and use of Oral Antithrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija*. 2019;59(1):40-8. (In Russ.) Батурина О.А., Андреев Д.А., Ананичева Н.А. и др. Распространенность фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме и особенности назначения пероральных антитромботических препаратов. *Кардиология*. 2019;59(1):40-8. doi:10.18087/cardio.2019.110213.
- Hod H, Lew AS, Keltai M, et al. Early atrial fibrillation during evolving myocardial infarction: a consequence of impaired left atrial perfusion. *Circulation*. 1987;75:146-50.
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955-60. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
- Huang S, Li J, Shearer GC, et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):905-12. doi:10.3945/ajcn.116.144832.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Fauchier L, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Use of Anticoagulants and Antiplatelet Agents in Stable Outpatients with Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation. *International CLARIFY Registry*. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125164. doi:10.1371/journal.pone.0125164.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Nalliah CJ, Sanders P, Kottkamp H, et al. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37(20):1565-72. doi:10.1093/eurheartj/ehv486.
- Lip GY, Laroche C, Popescu MI, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(6):570-82. doi:10.1002/ejhf.254.
- Veltman CE, de Graaf FR, Schuijff JD, et al. Prognostic value of coronary vessel dominance in relation to significant coronary artery disease determined with non-invasive computed tomography coronary angiography. *Eur Heart J*. 2012;33(11):1367-77. doi:10.1093/eurheartj/ehs034.
- Thelin J, Melander O. Dynamic high-sensitivity troponin elevations in atrial fibrillation patients might not be associated with significant coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:169. doi:10.1186/s12872-017-0601-7.
- Bockeria LA, Makarenko VN, Yurpol'skaya LA, et al. Visualization of sinus node arteries by multislice spiral computed tomography coronary angiography. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2014;(1):19-22. (In Russ.) Бокерия Л.А., Макаренко В.Н., Юрпольская Л.А., и др. Визуализация артерии синусного узла с помощью многосрезовой компьютерной ангиографии. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2014;1:19-22. doi:10.20862/0042-4676-2014-0-1-19-22.
- Kuznetsov VA, Iaroslavskaja EI, Krinochkin DV, et al. Chronic Mitral Regurgitation in Postmyocardial Infarction Patients: Gender Differences. *Kardiologija*. 2015;55(2):60-4. (In Russ.) Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Кривошкин Д.В. и др. Хроническая митральная регургитация у больных с постинфарктным кардиосклерозом: гендерные различия. *Кардиология*. 2015;55(2):60-4.
- Kawashima T, Sato F. Clarifying the anatomy of the atrioventricular node artery. *Int J Cardiol*. 2018;269:158-64. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.022.

Заключение

Ангиографическим предиктором ФП у больных ИБС является поражение ПКА вне зависимости от его уровня.

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

Турбулентность и мощность замедления сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором

Мельник Н. В., Царегородцев Д. А.

Цель. Изучить возможность использования турбулентности ритма сердца (TRC) и мощности замедления сердечного ритма (deceleration capacity, DC) в стратификации риска фатальных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и имплантированным кардиовертером-дефибриллятором (ИКД).

Материал и методы. В исследование включено 45 пациентов с синусовым ритмом, верифицированным диагнозом ИБС, имевших показания к имплантации ИКД. Проведено суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру с оценкой неинвазивных предикторов внезапной сердечной смерти. Минимальный срок наблюдения составил 30 мес. (средний срок наблюдения — 48 (42;51) мес.). Оценивались 2 конечные точки: наступление летальных исходов и оправданные срабатывания ИКД.

Результаты. За время наблюдения умерло 10 пациентов (5 от прогрессирования сердечной недостаточности, 2 от повторного инфаркта миокарда, 2 от некардиальной патологии, и 1 скончался внезапно до имплантации дефибриллятора). Аритмические события возникли у 13 человек. У умерших пациентов по сравнению с выжившими среднее значение DC было достоверно ниже (1,25 (0,48;2,23) мс против 3,3 (1,85;5,40) мс, $p=0,016$), достоверно чаще встречались DC в зоне высокого риска (80% против 34%, $p=0,024$) и нарушения TRC 2 типа (80% против 29%, $p=0,009$). При сравнении пациентов с аритмическими событиями и без них не выявлено достоверных различий DC и TRC. Также TRC и DC оказались факторами риска летального исхода при однофакторном регрессионном анализе ($p=0,004$ и $p=0,006$, соответственно).

Заключение. Электрофизиологические маркеры, отражающие вегетативный дисбаланс (TRC и DC) у пациентов с ИБС и ИКД позволяют выявить пациентов высокого риска общей смертности, но не ассоциированы с риском развития желудочковых тахикардий.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):19–25
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-19-25>

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, турбулентность ритма сердца, мощность замедления ритма, ишемическая болезнь сердца, кардиовертер-дефибриллятор.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Ильичу Илье Леонидовичу — зав. кардиохирургическим отделением ГБУЗ «ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ» и Хамнагадаеву Игорю Алексеевичу — к.м.н., сердечно-сосудистому хирургу кардиохирургического отделения ГБУЗ «ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ».

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

Мельник Н. В.* — ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-0241-0137, Царегородцев Д. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6049-7819.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natali-m05@mail.ru

BCC — внезапная сердечная смерть, ЖЭ — желудочковые экстрасистолы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, TRC — турбулентности ритма сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, DC — deceleration capacity, TO — turbulence onset, TS — turbulence slope.

Рукопись получена 28.05.2019

Рецензия получена 17.06.2019

Принята к публикации 21.06.2019



Turbulence and deceleration capacity of the heart rate in patients with coronary artery disease and implanted cardioverter defibrillator

Melnik N. V., Tsaregorodtsev D. A.

Aim. To study the possibility of using of heart rate turbulence (HRT) and deceleration capacity (DC) in the risk stratification of fatal events in patients with coronary artery disease (CAD) and implanted cardioverter defibrillator (ICD).

Material and methods. The study included 45 patients with sinus rhythm and verified CAD, who had indications for ICD. A 24-hour ECG monitoring was performed with the evaluation of non-invasive predictors of sudden cardiac death. The minimum observation period was 30 months (the average observation period was 48 (42;51) months). Two endpoints were assessed: the onset of deaths and the justified ICD actuations.

Results. During the observation period, 10 patients died (5 from progression of heart failure, 2 from recurrent myocardial infarction, 2 from non-cardiac pathology, and 1 died suddenly before implantation of a defibrillator). Arrhythmic events occurred in 13 people. Compared to the surviving patients, deceased patients' mean DC value was significantly lower (1,25 (0,48;2,23) ms vs 3,3 (1,85;5,40) ms, $p=0,016$). There were significantly more frequent DC in the high-risk zone (80% vs 34%, $p=0,024$) and type 2 HRT disorders (80% vs 29%, $p=0,009$). When comparing patients with arrhythmic events and without them, no significant differences in DC and HRT were detected. According to univariate regression analysis, HRT and DC were risk factors for death ($p=0,004$ and $p=0,006$, respectively).

Conclusion. Electrophysiological markers reflecting vegetative imbalance (HRT and DC) in patients with CAD and ICD can identify patients with high risk of overall mortality, but it is not associated with the risk of ventricular tachyarrhythmias development.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):19–25

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-19-25>

Key words: sudden cardiac death, cardiac rhythm turbulence, deceleration capacity of the heart rate, coronary artery disease, cardioverter defibrillator.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Acknowledgements. The authors express gratitude to Ilyich Ilya Leonidovich — head of Cardiac Surgery Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital and Hamnagadayev Igor Alekseevich — MD, Cardiovascular Surgeon of the Cardiac Surgery Department of Buyanov City Clinical Hospital.

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

Melnik N. V. ORCID: 0000-0003-0241-0137, Tsaregorodtsev D. A. ORCID: 0000-0002-6049-7819.

Received: 28.05.2019 Revision Received: 17.06.2019 Accepted: 21.06.2019

В настоящее время принято считать, что внезапная сердечная смерть (ВСС) возникает вследствие действия на измененный миокард (на фоне наследственной или приобретенной электрической или структурной патологии сердца) триггерного фактора, вызывающего фатальные нарушения ритма [1]. В качестве триггерных факторов могут выступать нейрогуморальные расстройства, электролитный дисбаланс, ишемия и экзогенные факторы (в т.ч. лекарственные средства). В свою очередь нарушение структуры миокарда в результате его гипертрофии, наличия участков фиброза или врожденных дефектов, приводит к изменению электрической однородности миокарда. Комбинация этих факторов создает условия для развития жизнеугрожающих аритмий. Поэтому в качестве возможных предикторов ВСС предложен ряд электрофизиологических показателей. Часть из них связана с характеристиками сердечного ритма, поэтому позволяет выявить так называемый “вегетативный дисбаланс”, симпатикотонию или ваготонию. К таким показателям относятся турбулентность ритма сердца (англ. heart rate turbulence) и мощность замедления сердечного ритма (англ. deceleration capacity, DC). Турбулентность ритма сердца (TRC) — барорефлекторно опосредованные краткосрочные колебания частоты сердечных сокращений после спонтанных желудочковых экстрасистол (ЖЭ) [2]. Феномен, впервые описанный Schmidt G, et al. в 1999г. В норме после ЖЭ синусовый ритм сначала учащается, затем замедляется и принимает исходное значение. Поэтому для описания TRC используют два параметра — начало турбулентности (turbulence onset, TO), которое отражает учащение синусового ритма после ЖЭ, и наклон турбулентности (turbulence slope, TS), характеризующий скорость последующего возвращения синусового ритма к исходным параметрам [3]. Показатели TO и TS оценивают как по отдельности, так и в комбинации. Принято выделять нарушение турбулентности 1 типа, когда один из компонентов TRC принимает патологическое значение ($TO \leq 0\%$ или $TS \geq 2,5$ мс/гг) и нарушение турбулентности 2 типа, при котором изменены оба показателя — и TO, и TS. Ограничением к использованию данного метода является наличие постоянной формы фибрилляции предсердий. Также расчет TRC невозможен при отсутствии ЖЭ, но в таком случае предложено считать TRC не измененной [4].

Имеется достаточное количество исследований о значимости TRC в прогнозировании летального исхода и ВСС у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако окончательного решения о возможности применения данного метода в клинической практике пока не получено. Об этом свидетельствует, например, тот факт, что в рекомендациях 2006г по профилактике ВСС и лечению пациентов

с желудочковыми аритмиями, определению TRC для оценки прогноза присваивался IIa класс рекомендаций, уровень доказательности A, тогда как в рекомендациях 2015г применение данной методики не оговаривается [1].

К одним из новых показателей, также характеризующих вегетативный дисбаланс, относится DC — способность сердечного ритма к замедлению. При расчете DC из записи суточного монитора электрокардиограмм автоматически выбираются все интервалы RR длиннее предыдущего, т.е. эпизоды замедления ритма. Строится математическая модель, которая характеризует способность ритма к замедлению в каждом последующем сокращении. В случае наличия постоянной формы фибрилляции предсердий расчет данного показателя является невозможным.

В 2006г Bauer A, et al. провели исследование, в котором оценивался ряд неинвазивных показателей и выживаемость в течение 2 лет среди больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) ($n=2711$) [5]. Было показано, что среди умерших среднее значение DC достоверно меньше по сравнению с выжившими. На основании полученных данных было предложено выделять группы пациентов низкого риска с $DC > 4,5$ мс, умеренного риска при $DC 4,5-2,6$ мс и высокого риска при значении $DC \leq 2,5$ мс. Также проводились исследования сочетания TRC и DC в качестве маркера неблагоприятных исходов у пациентов в остром периоде ИМ. В исследовании ISAR-Risk (Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with reserved left ventricular function) [6] авторы выделили группу пациентов с выраженным нарушением вегетативной регуляции (severe autonomic failure — SAF), куда отнесли пациентов с нарушением TRC 2 типа в сочетании с патологическим значением $DC \leq 4,5$ мс. Наличие SAF оказалось значимым предиктором летального исхода, особенно, среди пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $> 30\%$. Риск летального исхода в данной группе пациентов оказался сопоставим с риском общей смертности у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$. Использование в качестве факторов риска ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ и SAF не изменило прогностическую ценность модели, но увеличило ее чувствительность [6]. Одним из немногих исследований, оценивающих эффективность DC в прогнозировании ВСС, явилось подысследование GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell’Infarto — heart failure trial). Оно включало 388 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) любой этиологии. В качестве конечных точек рассматривались кардиальная летальность и ВСС или обоснованный разряд имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). При проведении многофакторного анализа оказалось, что ишемическая этиология, наличие неустойчивой желудочковой тахикардии

и уровень креатинина являлись факторами риска аритмической смертности. Только включение TS в прогностическую модель несколько повышало ее ценность. В данном исследовании DC не коррелировала достоверно ни с аритмической, ни с кардиальной летальностью [7]. Однако Сулимов В.А. и др. в своем исследовании [8] отметили достоверную связь уровня DC не только с общей смертностью, но и с ВСС у пациентов с ИБС.

Цель исследования: изучить возможность использования турбулентности ритма сердца и мощности замедления сердечного ритма в стратификации риска фатальных событий у больных с ИБС и ИКД.

Материал и методы

В исследование было набрано 45 пациентов (39 мужчин и 6 женщин, средний возраст 65 ± 11 лет), с верифицированным диагнозом ИБС, показаниями для имплантации ИКД [1] и синусовым ритмом. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами Первого МГМУ им. И. М. Сеченова на заседании от 13.11.13. Согласия на проведение исследования у пациентов получены.

Реваскуляризация проведена 24-м больным (53%): выполнено 22 стентирования и 4 аортокоронарных шунтирования (у двух пациентов ранее проведено стентирование). Среднее значение ФВ ЛЖ составило 29% (24;35). У всех пациентов имелись признаки ХСН. Большинство относились к II-III функциональному классу (ФК) ХСН (73% больных), IV ФК — 20%, I ФК — 7%. Явлений стенокардии не было ни у одного пациента. Все больные получали стандартную лекарственную терапию по поводу ИБС и ХСН. 35 пациентам были имплантированы ИКД, 4-м — кардиоресинхронизирующие устройства с функцией дефибрилляции. Пять пациентов отказались от операции, за ними продолжено наблюдение, 1 пациент скончался внезапно до имплантации ИКД.

Большинство пациентов имели показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики ВСС (32 пациента, 71%).

После включения в исследование всем больным проводилось стандартное обследование, а также суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру с определением ТРС и DC. Использовалось программное обеспечение CardiodayGetemed (GeneralElectric, США). Патологическим считалось значение $TO > 0\%$, $TS < 2,5$ мс/RR [9]. При отсутствии ЖЭ, необходимых для анализа, ТРС считали нормальной (2 человека). DC рассчитывали с помощью программного обеспечения по методике, предложенной Bauer A, et al. [5]. К значениям, свидетельствующим о низком риске неблагоприятного исхода, относили $DC > 4,5$ мс, свидетельствующим о среднем риске — DC в диапазоне 2,6-4,5 мс, о высоком риске — $DC \leq 2,5$ мс [6].

В исследовании оценивались 2 конечные точки: летальный исход от любой причины и “аритмическая” конечная точка (оправданное срабатывания ИКД или ВСС). Обстоятельства смерти и причины летального исхода устанавливались на основании данных медицинской документации (историй болезни, посмертных эпикризов, патологоанатомических заключений), в случае их отсутствия — при опросе родственников.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS версии 17.0. Данные описательной статистики количественных переменных представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался точный критерий Фишера. Уровень значимости $p < 0,05$ во всех вышеописанных сравнениях считали достаточным для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. Для оценки возможности прогнозирования событий по различным переменным использовался ROC-анализ. Определение факторов риска для выживаемости проводилось с помощью регрессии Кокса и построения кривых выживаемости методом Каплана-Мейера. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной линейной регрессии.

Результаты

За время наблюдения от различных причин умерло 10 пациентов. Общая смертность составила 22,2%, при этом сердечно-сосудистая смертность составила 17,8% (смерть от прогрессирования ХСН — 11%, летальный ИМ — 4,4%, ВСС — 2,2%), не сердечно-сосудистая смертность — 4,4%. В течение первого и третьего года наблюдения скончалось 3 пациента (7% в течение года), в течение 2-го — 4 человека (9% в течение года). Оправданные срабатывания ИКД зарегистрированы у 12 из 39 пациентов (30,7%), 7 в течение первого года, 4 в течение второго года. Причиной срабатывания ИКД явилась устойчивая желудочковая тахикардия у 5 больных, фибрилляция желудочков — у 7 больных. Необоснованных срабатываний ИКД за время наблюдения не отмечено. Таким образом, аритмическая конечная точка (оправданное срабатывание ИКД или ВСС) за время наблюдения отмечена в 13 случаях (28,9%). В группе пациентов с оправданными срабатываниями ИКД смертность за время наблюдения составила 25% и была обусловлена неаритмическими причинами.

Выявлены достоверные различия в средних значениях DC между выжившими и умершими пациентами ($p = 0,024$) (табл. 1). Большинство умерших пациентов (80%) по уровню DC находились в группе высокого

Таблица 1

Сравнение показателей DC в группах умерших и выживших пациентов

Показатель	Среднее значение/доля у выживших пациентов (n=35)	Среднее значение/доля у умерших пациентов (n=10)	P
Абсолютное значение DC, мс	3,3 [1,85;5,40]	1,25 [0,48;2,23]	0,016
Число и доля пациентов с DC, соответствующей высокому риску	12 (34%)	8 (80%)	0,024
Число и доля пациентов с DC, соответствующей среднему риску	12 (34%)	2 (20%)	
Число и доля пациентов с DC, соответствующей низкому риску	11 (32%)	0	

Таблица 2

Сравнение показателей ТРС в группах выживших и умерших пациентов

Показатель	Выжившие пациенты (n=35) количество больных (% от всех пациентов)	Умершие пациенты (n=10) количество больных (% от всех пациентов)	p
ТРС не нарушена	9 (26%)	0 (0%)	0,016
Нарушения ТРС всех типов	26 (74%)	10 (100%)	0,016
Изолированное нарушение ТО	9 (26%)	2 (20%)	0,017
Изолированное нарушение TS	7 (19%)	0 (0%)	0,27
Нарушение ТО и TS	10 (29%)	8 (80%)	0,009
Среднее значение ТО	0,0 (-0,01;0,0)	0,0 (0,00;0,0125)	0,037
Среднее значение TS, мс/RR	2,07 (0,64;3,61)	0,97 (0,19;2,24)	0,114

Таблица 3

Сравнение точности прогнозирования летального исхода у больных с ИБС и ИКД при использовании лабораторных и инструментальных показателей (ROC-анализ)

Показатель	P	AUC	Пограничное значение	Чувствительность	Специфичность
Креатинин	<0,001	0,874	1,67 мг/дл	77,8%	93,9%
DC	0,016	0,75	2,4 мс	80%	69,7%
ТО	0,037	0,711	0,005%	40%	77,4%

Таблица 4
Лабораторные и инструментальные предикторы летального исхода у больных с ИБС и ИКД (регрессия Кокса)

Показатель	P	Exp(B)	95% ДИ для Exp(B)
Уровень креатинина крови	0,000	4,796	2,066-11,132
Нарушение ТРС 2 типа	0,008	8,188	1,718-39,014
Нарушение ТРС 1 или 2 типа	0,012	6,156	1,502-25,231
DC больше/меньше 2,4 мс	0,017	6,601	1,400-31,122

риска, остальные 20% находились в группе среднего риска, тогда как среди выживших пациентов распределение по группам высокого, среднего и низкого риска было примерно одинаковым (34, 34 и 32%, соответственно). Из больных, имевших DC в зоне низкого риска (11 пациентов), ни один человек за время наблюдения не умер. Показатели ТРС также достоверно различались у выживших и умерших пациентов

(табл. 2). У всех умерших пациентов определялось патологическое значение ТО, а патологическое значение TS выявлено в 80% случаев. У выживших больных средние значения ТО были достоверно ниже ($p=0,037$), а любые нарушения ТРС и, особенно, нарушения второго типа выявлялись достоверно реже ($p=0,009$). Ни один из 11 пациентов, имевших нормальную ТРС, за время наблюдения не умер. В группе пациентов, достигших и не достигших конечной аритмической точки, DC и ТРС достоверно не различались. Важно отметить, что у трех пациентов, исходно имевших DC в зоне низкого риска, в течение первого года наблюдения возникали желудочковые тахикардии, требовавшие устранения с помощью ИКД. Из 9 пациентов с нормальной ТРС у двух отмечено оправданное срабатывание ИКД (в одном случае — в течение первого года после включения в исследование). Однако ни у одного из 5 человек с сочетанием нормальной ТРС и DC в зоне низкого риска аритмических событий за время наблюдения не возникло. Поскольку

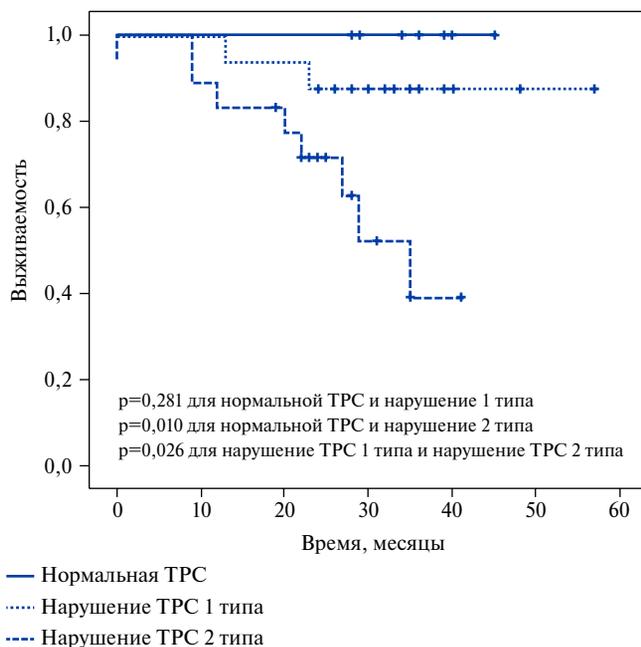


Рис. 1. Кривые выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД с нормальной ТРС, нарушением ТРС первого и второго типов.

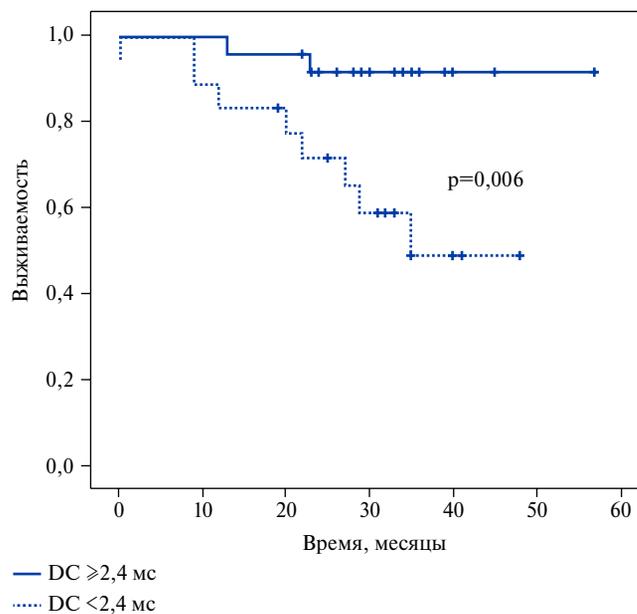


Рис. 2. Различия кривых выживаемости у пациентов с ИБС и ИКД при уровне DC больше и меньше 2,4 мс.

Таблица 5

Факторы риска наступления летального исхода у больных с ИБС и ИКД (однофакторный и многофакторный анализ)

Показатель (переменная)	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	β	95% ДИ для β	P	β	95% ДИ для β	P
Креатинин крови	0,500	0,309 — 0,692	<0,001	0,500	0,187 — 0,813	0,003
Нарушение ТРС	0,235	0,77 — 0,393	0,004	0,087	-0,233 — 0,408	0,576
Риск по DC	0,218	0,065 — 0,371	0,006	0,060	-0,141 — 0,261	0,541
Нарушение ТО	0,357	0,082 — 0,633	0,012	-0,104	-0,617 — 0,409	0,677

в группах с аритмическими событиями и без них уровень DC и ТРС достоверно не различался, дальнейший статистический анализ данных показателей (ROC-анализ, регрессия Кокса, многофакторный регрессионный анализ) проводился только в отношении летального исхода.

В прогнозировании летального исхода при проведении ROC-анализ ТРС и DC показали умеренную точность (AUC, соответственно, 0,75 и 0,711) (табл. 3). Значение DC $< 2,4$ мс позволяло прогнозировать наступление летального исхода с 80% чувствительностью и специфичностью 70%, а положительные значения ТО, наоборот, отличались низкой чувствительностью (40%) при удовлетворительной специфичности (77%). Наиболее высокую прогностическую способность показал уровень креатинина крови (AUC = 0,874).

При регрессионном анализе методом Кокса (табл. 4) факторами риска более быстрого наступления летального исхода явились нарушение ТРС (особенно второго типа), значения DC в зоне высокого риска и уровень креатинина крови, тогда как изолированное нарушение ТО не показало достоверной

связи с выживаемостью. Значения Exp (B), соответствующие степени увеличения риска за единицу времени (в нашем случае — 1 мес.) при увеличении значения параметра на единицу, были максимальными для показателей, характеризующих вегетативный дисбаланс (8,2 для ТРС 2 типа, 6,6 для DC в зоне высокого риска, 6,2 для любого нарушения ТРС). При построении кривых выживаемости (рис. 1 и 2) значимыми предикторами смерти за время наблюдения оказались нарушение ТРС второго типа (рис. 1) и DC в зоне высокого риска, DC $< 2,4$ мс (рис. 2). Кривые выживаемости при изолированном нарушении только одного из показателей ТРС (ТО или TS) и при нормальной ТРС различались недостоверно ($p=0,281$) (рис. 1).

При проведении однофакторного регрессионного анализа ТРС и DC были факторами риска летального исхода (для нарушения ТРС любого типа $p=0,004$, нарушения ТО $p=0,012$, группе риска по DC $p=0,006$). Однако при многофакторном анализе только уровень креатинина крови оказался независимым фактором риска летального исхода (табл. 5).

Обсуждение

Доказательная база по способности ТРС предсказывать неблагоприятный исход у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом включает 8 крупных клинических исследований: MPIP (Multicenter Post-Infarction Program), EMIAT (European Myocardial Infarction Amiodarone Trial), ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes after Acute Myocardial Infarction), CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trials) I и II, FINGER (Finland and Germany post-infarction trial), ISAR-HRT (Innovative Stratification of Arrhythmic Risk) и REFINE (Risk Estimation Following Infarction Noninvasive Evaluation).

Во всех этих исследованиях нарушение ТРС было предиктором риска неблагоприятного исхода. При однофакторном анализе у пациентов, перенесших ИМ и имеющих нарушение ТРС 2 типа, риск летального исхода в течение 2 лет, по результатам различных исследований, был выше в 4,4-11,3 раз по сравнению с пациентами с нормальной ТРС [4]. Прогностическая ценность ТРС в данных исследованиях не зависела от таких показателей как ФВ ЛЖ, ВСР, наличие аритмий. При многофакторном анализе нарушение ТРС 2 типа ассоциировалось с повышением риска общей смертности в 3,2-5,9 раз по сравнению с пациентами с нормальным значением ТРС [4, 9]. Однако в большинстве названных исследований конечной точкой являлось наступление летального исхода от всех причин или от кардиальной патологии. Только в исследовании FINGER, изучавших пациентов в подострую стадию ИМ, в качестве конечной точки анализировалась ВСС. Риск возникновения ВСС в течение года в данной работе составил 0,8%. Патологическое значение TS ($p < 0,001$) и наличие неустойчивой желудочковой тахикардии ($p < 0,01$) являлись предикторами ВСС наряду с возрастом, ФВ ЛЖ и сахарным диабетом. Особенно значимым предиктором ВСС оказался TS в группе пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$ [10]. Сулимов В.А. и др. в своих работах отмечают, что показатели ТО и TS достоверно отличаются у выживших и умерших пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (для ТО $p = 0,004$, для TS $p < 0,001$), а в случае ВСС $p = 0,007$ для ТО и $p = 0,005$ для TS [11]. Голухова Е.З. и др. в своих работах также выделяют нарушение ТРС в качестве одного из предикторов жизнеугрожающих аритмий у пациентов с ИБС [12], причем патологическая ТРС и нарушение TS оказались достоверными предикторами не только аритмических событий, но и кардиальной летальности. При анализе с помощью регрессии Кокса патологическая ТРС оказалась единственным независимым предиктором жизнеугрожающих аритмий, $p = 0,008$ [12].

Турбулентность ритма и мощность замедления сердечного ритма в нашем исследовании показали значимую связь с риском летального исхода. Многие авторы также выделяют снижение DC и нарушение

TPC в качестве факторов риска общей смертности у пациентов с ИБС [6, 13]. Так, по данным Bauer A, et al., среди пациентов с постинфарктным кардиосклерозом при наличии DC $\leq 4,5$ мс и нарушения ТРС 2 типа 5-летняя смертность составила 38,6%, а при других значениях DC и нормальной ТРС — 6,1% ($p < 0,001$) [5, 6]. При многофакторном анализе нарушение ТРС 2 типа ассоциировалось с повышением риска общей смертности в 3,2-5,9 раз по сравнению с пациентами с нормальным значением ТРС [4, 9]. Сулимов В.А. и др. также отмечают важную роль DC и ТРС в прогнозировании риска общей смертности у пациентов с ИБС [7, 11]. В работе Seegers J, et al., опубликованной в 2016г, включавшей больных как с ишемической, так и с неишемической кардиомиопатией, среди целого ряда инструментальных и лабораторных показателей, определяемых перед имплантацией ИКД. Выявлена достоверная связь DC $< 2,2$ мс с возникновением обоснованных срабатываний ИКД, однако независимым предиктором при многофакторном анализе оказалось только количество ЖЭ в течение суток. Риск летального исхода ассоциировался с уровнем ФВ ЛЖ, скоростью клубочковой фильтрации, N-концевого пропептида натрийуретического гормона типа В (NT-proBNP), а также показателями вариабельности сердечного ритма, DC и TS, функциональным классом ХСН по NYHA. Однако при многофакторном анализе только уровень NT-proBNP являлся единственным независимым предиктором летального исхода [14]. В отличие от нашего исследования, выборка пациентов в данной работе была менее однородной, около 29% больных составляли пациенты с неишемической кардиомиопатией. Также нами в очередной раз продемонстрирована высокая прогностическая ценность отрицательного результата: ни один больной с нормальной ТРС или DC за время наблюдения не умер. Положительное предсказательное значение этих маркеров характеризовалось умеренными специфичностью и чувствительностью для DC и низкой чувствительностью при умеренной специфичности для ТРС. При этом и ТРС, и DC влияли на время наступления летального исхода. Особенностью нашего исследования являлась однородность выборки. В нашем исследовании представлены пациенты с ишемической кардиомиопатией, причем 75% больных (33 человека) имели ФВ ЛЖ $< 35\%$. Возможно, поэтому показатели вегетативного дисбаланса не позволили выявить в данном исследовании группу пациентов высокого аритмического риска, а определяли только высокий риск летального исхода от всех причин.

Основным ограничением нашего исследования является небольшое число наблюдений. Безусловно, для решения такого сложного вопроса, как улучшение стратификации риска ВСС у пациентов с ИБС, требуются дальнейшие более крупные исследования.

Заключение

Показатели, отражающие состояние вегетативного баланса (TRC и DC), позволяют выявить пациентов группы низкого (при нормальной TRC и DC >2,4 мс) и высокого риска общей смертности у пациентов с ИБС и ИКД в течение 30 мес. При однофакторном анализе значения DC <2,4 мс и нарушение TRC оказались факторами риска летального исхода в данной группе пациентов. Однако единственным независимым предиктором смерти в течение 30 мес. у больных с ИБС и ИКД был уровень креатинина крови. Неинвазивные электрофизиологические показатели не позволяли прогнозировать аритмиче-

ские события у пациентов с ИКД и ИБС в нашем исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарности Ильичу Илье Леонидовичу — зав. кардиохирургическим отделением ГБУЗ “ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ” и Хамнагадаеву Игорю Алексеевичу — к.м.н., сердечно-сосудистому хирургу кардиохирургического отделения ГБУЗ “ГКБ имени В. М. Буянова ДЗМ”.

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

Литература/References

1. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
2. Gareeva DF, Zagidullin BI, Nagaev IA, et al. Heart rate turbulence as a risk-predictor of cardiovascular death. *Clinical medicine*. 2012;5(60):85-8. (In Russ.) Гареева Д. Ф., Загидуллин Б. И., Нагаев И. А. и др. Турбулентность ритма сердца как предиктор сердечно-сосудистой смерти. *Практическая медицина*. 2012;5(60):85-8.
3. Tsvetnikova AA, Bergardt ER, Parmon EV. Heart rate turbulence: methodological aspects. SPb.: INCART, 2008 p.32. (In Russ.) Цветникова А. А., Бернгардт Э. Р., Пармон Е. В. и др. Турбулентность сердечного ритма: методические аспекты. С.-Пб: ИНКАРТ, 2008, 32 с.
4. Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17):1353-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.041.
5. Bauer A, Kantelhardt J W, Barthel P et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006 May 20; 367(9523):1674-81. doi:10.1016/S0140-6736(06)68735-7.
6. Bauer A, Barthel P, Schneider R, et al. Improved Stratification of Autonomic Regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved left ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(5):576-83. doi:10.1093/eurheartj/ehn540.
7. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. GISSI-HF Investigators. Autonomic markers and cardiovascular and arrhythmic events in heart failure patients: still a place in prognostication? Data from the GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2012 Dec;14(12):1410-9. doi:10.1093/eurjhf/hfs126.
8. Sulimov VA, Tsaregorodtsev DA, Okisheva EA. Suitability of new non-invasive predictors for combined risk assessment of sudden cardiac death in patients after myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;4:164-77. (In Russ.) В. А. Сулимов, Д. А. Царегородцев, Е. А. Окишева. Возможности использования новых неинвазивных предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;4:164-77.
9. Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, et al. Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence on holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J*. 2013;77(2):432-38. doi:10.1186/1471-2261-14-198.
10. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005;26:762-9. doi:10.1093/eurheartj/ehi188.
11. Sulimov VA, Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA. Non-invasive risk stratification for sudden cardiac death by heart rate turbulence and microvolt T-wave alternans in patients after myocardial infarction. *Europace*. 2012 Dec;14(12):1786-92. doi:10.1093/europace/eus238.
12. Gromova OI, Kuznetsova EV, Hotsanyan CV, et al. Prognostic value of myocardial electric instability markers in patients with ischemic heart disease. *Creative cardiol*. 2015;3:26-41. (In Russ.) Громова О. И., Кузнецова Е. В., Хотсян Ч. В. и др. Прогностические возможности маркеров электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Креативная кардиология*. 2015;3:26-41.
13. Bauer A, Barthel P, Müller A et al. Risk prediction by heart rate turbulence and deceleration capacity in postinfarction patients with preserved left ventricular function retrospective analysis of 4 independent trials. *J Electrocardiol*. 2009 Nov-Dec;42(6):597-601. doi:10.3389/fphys.2011.00099.
14. Seegers J, Bergau L, Expósito PM, et al. Prediction of Appropriate Shocks Using 24-Hour Holter Variables and T-Wave Alternans After First Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Ischemic or Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016 Jul 1;118(1):86-94. doi:10.1016/j.amjcard.2016.04.016.

Анализ электротерапии кардиовертерами-дефибрилляторами, имплантируемыми с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти

Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Лебедев Д. С.

Цель. Оценка различных типов электротерапии и причин ее применения у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материал и методы. Представлено ретроспективное одноцентровое исследование 308 пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, разделенных на 2 группы: 1 — пациенты с зарегистрированными устойчивыми пароксизмами желудочковой тахикардии (ЖТ)/фибрилляции желудочков (ФЖ); 2 — пациенты без детекции стойких пароксизмов ЖТ/ФЖ. Стандартный протокол программирования ИКД осуществлялся интраоперационно, на 3-4 сут. после имплантации устройств, далее 1 раз в 12 мес., а также внепланово по требованию. Проводился сбор первичных данных о наличии или отсутствии истинных пароксизмов желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, эпизодах немотивированной детекции тахикардий; адекватности применения и типах электротерапии ИКД. Срок динамического наблюдения составил 7 лет.

Результаты. Группой повышенного риска возникновения стойких пароксизмов ЖТ/ФЖ являются пациенты с ишемическим генезом хронической сердечной недостаточности (ХСН), повторными инфарктами миокарда, персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП), а также с регистрируемыми эпизодами неустойчивых желудочковых тахикардий и желудочковой экстрасистолией на визитах программирования. В 54,1% случаев из визитов со стойкими пароксизмами ЖТ/ФЖ установлен факт неоправданной детекции желудочковых аритмий, причинами которой являлись: 1) ФП с высокой частотой сердечного ритма; 2) детекция Т-волны; 3) синусовая тахикардия в зоне детекции ЖТ; 4) трепетание предсердий с высокой частотой сердечного ритма.

Заключение. У пациентов с первичной профилактикой ВСС имеет место применение электротерапии ИКД не только вследствие истинных пароксизмов ЖТ/ФЖ, но и на фоне как пароксизмов наджелудочковых нарушений ритма, так и других особенностей восприятия ритма устройством. Для снижения количества неоправданных срабатываний при установке программы электротерапии ИКД у пациентов с ФП/ТП целесообразно использование выделенной зоны монитора ЖТ и запрограммированной длительной детекции тахикардии для адекватной дискриминации ритма.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):26–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-26-32>

Ключевые слова: имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, электротерапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых — кандидатов медицинских наук. Соглашение № 075-02-2018-574 от 16.11.2018г.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Лебедева В. К. — д.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-0507-096X, Любимцева Т. А.* — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, зав. научно-исследовательским отделом аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): toma0704@mail.ru

ADVANCE III — avoid delivering therapies for nonsustained arrhythmias in ICD patients III Trial — исследование по предотвращению нанесения электротерапии ИКД на неустойчивые нарушения ритма, Arm C MADIT-RIT — multicenter automatic defibrillator implantation trial — reduce inappropriate therapy — многоцентровое исследование по имплантации автоматических дефибрилляторов с целью снижения неоправданной электротерапии, PREPARE — Primary Prevention Parameters Evaluation study — исследование по оценке параметров ИКД у пациентов с первичной профилактикой внезапной сердечной смерти, PROVIDE — Programming Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients with Primary Prevention Indication to Prolong Time to First Shock, RELEVANT — Role of long detection window programming in patients with left ventricular dysfunction, non-ischemic etiology in primary prevention treated with a biventricular ICD study — исследование о роли программирования удлиненного окна детекции у пациентов с дисфункцией левого желудочка неишемической этиологии и первичной профилактикой внезапной сердечной смерти с имплантированными бивентрикулярными ИКД, АВБ — атриовентрикулярная блокада, АМКФ — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АРА — антагонист к рецептору ангиотензина, АТС — антитахикардическая стимуляция, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКД DR — двукамерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИКД VR — однокамерный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рЛА — расчетное давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.05.2019

Рецензия получена 17.06.2019

Принята к публикации 21.06.2019



Analysis of electrotherapy of cardioverter defibrillators implanted for the primary prevention of sudden cardiac death

Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Lebedev D. S.

Aim. To assess various types of electrotherapy and the reasons for its use in patients with implanted cardioverter defibrillators (ICD) for primary prevention of sudden cardiac death (SCD).

Material and methods. A retrospective single-site study of 308 patients with implanted cardioverter defibrillators was conducted. Patients were divided into 2 groups: 1 — patients with persistent paroxysmal ventricular tachycardia (VT)/ventricular fibrillation (VF); 2 — patients without persistent paroxysms of VT/VF. The standard ICD programming protocol was carried out intraoperatively, at 3-4 days

after the implantation, then 1 time in 12 months, as well as unscheduled on request. Primary data was collected about paroxysms of ventricular and supraventricular rhythm disturbances, episodes of unmotivated detection of tachyarrhythmias, adequacy of use and types of ICD electrotherapy. The period of dynamic observation was 7 years.

Results. The group with an increased risk of persistent paroxysmal VT/VF is patients with ischemic genesis of chronic heart failure (CHF), repeated myocardial infarction, persistent atrial fibrillation (AF), as well as with recorded

episodes of unstable VT and ventricular extrasystoles at programming visits. In 54,1% of cases with persistent paroxysms of VT/VF, unjustified detection of ventricular arrhythmias was established. Its causes were: 1) AF with a high heart rate; 2) T-wave detection; 3) sinus tachycardia in the area of detection of VT; 4) atrial flutter with a high heart rate.

Conclusion. In patients with primary prophylaxis of SCD, the use of ICD electrotherapy takes place not only due to paroxysms of VT/VF, but also because of both paroxysms of supraventricular rhythm disturbances and other features of rhythm perception by the device. To reduce the number of unjustified triggers during the installation of ICD electrotherapy program in patients with AF/atrial flutter, it is advisable to use a dedicated area of monitor VT and programmed long-term tachycardia detection for adequate rhythm discrimination.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):26–32

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-26-32>

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) в настоящее время являются одним из основных немедикаментозных методов профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС). На сегодняшний день имеется достаточная доказательная база в пользу применения данного вида терапии, направленного на купирование жизнеугрожающих аритмий, которые в подавляющем большинстве являются главной причиной внезапной смерти [1, 2].

Согласно существующим национальным и зарубежным клиническим рекомендациям под профилактикой ВСС подразумеваются два направления: вторичная профилактика ВСС, когда пациент выжил после остановки кровообращения, клинической смерти, а также зарегистрированы стойкие нарушения ритма в виде пароксизмов гемодинамически значимой желудочковой тахикардии и/или фибрилляции желудочков, не имеющих обратимых причин. Первичная профилактика ВСС предполагает наличие ряда факторов, повышающих риск возникновения крайне неблагоприятных событий у пациента без анамнеза гемодинамически значимых желудочковых нарушений ритма. К таковым относятся: структурно-функциональные заболевания миокарда, сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), явления хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–III функционального класса (ФК).

Количество пациентов, которым имплантированы ИКД с целью первичной профилактики ВСС, как правило, всегда больше группы больных с ИКД для вторичной профилактики ВСС в силу широкого распространения хронической сердечной недостаточности и снижения насосной функции ЛЖ. Актуальным остается вопрос динамического наблюдения данной категории больных: оценка и коррекция медикаментозной терапии, лечение сопутствующих заболеваний, анализ аритмологических событий и тип ответа на них ИКД. Последний может быть как обоснованным, — вследствие истинных желудочковых событий, так и ненужным, когда электротерапия наносится в ответ на суправентрикулярные тахикардии или вследствие технических проблем системы ИКД. Такой тип электротерапии

Key words: implantable cardioverter defibrillator, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, electrotherapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by RF President grant for young scientists — candidates of medical sciences. Agreement № 075-02-2018-574 of November 16, 2018.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lebedeva V.K. ORCID: 0000-0002-0507-096X, Lyubimtseva T.A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Lebedev D.S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

Received: 22.05.2019 **Revision Received:** 17.06.2019 **Accepted:** 21.06.2019

имеет побочные эффекты, и, по данным Daubert, et al. (2008), встречается от 8 до 40% случаев [3]. Возникновение ненужного шока ассоциировано с удвоенным риском общей смертности вследствие прямых механических и гемодинамических побочных эффектов [4] а также потенциально фатального аритмогенного эффекта [5–7]. Современные имплантируемые электронные устройства позволяют сохранять записи электрограмм различных аритмологических событий с последующим их детальным анализом. Особенно актуальна данная опция в ИКД, поскольку каждый эпизод с применением электротерапии доступен для просмотра, что позволяет оценить обоснованность применения электротерапии, ее эффективность, проанализировать работу дискриминаторов ритма, и на основании полученной информации индивидуально подобрать программу электротерапии для каждого пациента.

На сегодняшний день по данным крупных проспективных исследований недостаточно внимания уделено вопросам индивидуальной оценки адекватности нанесения электротерапии ИКД. Малочисленны данные касательно частоты срабатываний вследствие суправентрикулярных тахикардий, нарушений функции восприятия сердечных сигналов ИКД, а также других причин.

Целью данной работы является анализ различных типов электротерапии ИКД у пациентов с первичной профилактикой ВСС в течение длительного периода наблюдения.

Материал и методы

На базе ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова” Минздрава России были проанализированы клинические данные пациентов с ИКД, имплантированными для первичной профилактики ВСС. Организация, этапы и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова”. Все пациенты были проинформированы и дали свое письменное согласие на участие в исследовании.

Дизайн научной работы представляет собой ретроспективное одноцентровое исследование в течение периода наблюдения длительностью 7 лет.

Характеристика пациентов. Представлены данные 308 пациентов, которым были имплантированы ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Основную долю составляли пациенты с трехкамерными ИКД (аппараты сердечной ресинхронизирующей терапии — СРТ-Д) — 184 человека (59,6%), двухкамерные ИКД (ИКД DR) были имплантированы 73 пациентам (23,8%), однокамерные ИКД (ИКД VR) — 51 (16,6%) больному.

Пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с наличием или отсутствием зарегистрированных пароксизмов желудочковых тахикардий (ЖТ) и/или фибрилляции желудочков (ФЖ) по диагностическим данным ИКД. Группа 1 — пациенты с имеющимися устойчивыми пароксизмами ЖТ/ФЖ, n=83; группа 2 — пациенты без детекции стойких пароксизмов ЖТ/ФЖ, n=225. Клиническая и эхокардиографическая характеристика групп представлена в таблицах 1, 2.

По этиологии хронической сердечной недостаточности, ее функциональному классу (NYHA), наличию нарушений ритма и проводимости сердца, эхокардиографическим данным, сопутствующей патологии и медикаментозному лечению на момент имплантации ИКД группы не различались между собой. Средний период наблюдения пациентов составил 27 [min 0,5; max 106] мес. За единицу наблюдения был выбран визит программирования. Расчет событий и сравнительный анализ параметров проводился на основании данных, полученных во время визитов.

Имплантация и программирование ИКД. Имплантация устройств ИКД выполнялась в рентгеноперационной, под местной анестезией. Интраоперационные тесты с целью установки корректной работы ИКД проводились на специальных анализаторах с определением амплитуды собственных предсердных и желудочковых событий, порогов стимуляции электродов (длительность импульса 0,5 мс), а также параметров сопротивления электродов с последующей установкой индивидуальной программы ИКД.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов по группам

Параметры, n (%)	Группа 1, n=83	Группа 2, n=225
Возраст, лет	61,1±4,4	56,7±5,8
Мужчины	63 (75,9)	179 (79,6)
Ишемический генез ХСН	48 (57,8)	123 (54,7)
II ФК ХСН	23 (27,7)	71 (31,6)
III и IV ФК ХСН	38 (45,8)	104 (46,2)
Шунтирование/стентирование коронарных артерий	15/21 (18,1/25,3)	30/52 (13,3/23,1)
Инфаркт миокарда первичный/повторный	35/13 (42,2/15,7)	85/32 (37,8/14,2)
ХОБЛ	24 (28,9)	69 (30,7)
Сахарный диабет	15 (18,1)	53 (23,6)
Патология щитовидной железы	19 (22,9)	47 (20,9)
ТЭЛА	7 (8,4)	30 (13,33)
Гиперурикемия	13 (15,7)	35 (15,6)
ОНМК	9 (10,8)	30 (13,3)
АВБ I степени	3 (3,6)	15 (6,7)
АВБ II степени	1 (1,2)	3 (1,33)
АВБ III степени	2 (2,41)	8 (3,56)
БЛНПГ	42 (50,6)	124 (55,1)
БПНПГ	1 (1,2)	5 (2,2)
Пароксизмальная ФП	10 (12,0)	41 (18,2)
Персистирующая ФП	34 (41,0)	54 (24,0)
Пароксизмальное ТП	2 (2,4)	6 (2,67)
Бета-адреноблокаторы	78 (91,6)	202 (89,8)
Процент от целевой дозы бета-адреноблокаторов	54,9	57,3
Амлодипин	26 (31,3)	79 (31,1)
Ингибиторы АПФ/АРА II	71 (85,5)	190 (84,4)
Петлевые диуретики	74 (89,2)	195 (86,7)
АМКР	69 (83,1)	187 (83,1)

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АРА — антагонист к рецептору ангиотензина БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Эхокардиографические данные пациентов по группам

Эхокардиографические параметры	Группа 1 Медиана [25; 75]	Группа 2 Медиана [25; 75]
Размер ЛП, мм	52 [47; 57]	51 [47; 55]
КДР ЛЖ, мм	69 [63; 78]	70 [65; 75]
КСР ЛЖ, мм	59 [54; 65,5]	59 [54; 66]
КДО ЛЖ, мл	254 [190; 321]	259 [213; 300]
КСО ЛЖ, мл	192 [135; 234]	182 [145; 221]
Размер ПП, мм	50 [45; 56,5]	51 [44; 58]
Размер ПЖ, мм	34 [30; 38]	33 [30; 39]
ФВ ЛЖ, % (Симпсон)	26 [22; 32]	27 [22; 30]
рЛА, мм рт.ст.	43 [40; 54]	48 [40; 55]

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рЛА — расчетное давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса.

Программирование ИКД проводилось интраоперационно, на 3-4 сут. после имплантации устройства и далее 1 раз в 12 мес. Для проведения данной процедуры использовались программаторы, разработанные фирмами-производителями имплантируемых электронных устройств. Параметры, устанавливаемые для стимуляции, выбирались исходя из необходимости лечения брадикардии и ХСН с корректным использованием алгоритмов минимизации желудочковой стимуляции в соответствии с существующими клиническими рекомендациями [8]. При программировании параметров детекции желудочковых аритмий выставлялись 2 отдельные зоны: 1 — зона детекции стойких ЖТ (от 155-175 уд./мин), 2 — зона детекции ФЖ (от 200-210 уд./мин). Электротерапия в каждой зоне выставлялась отдельно. В зоне электротерапии ЖТ выставлялись 2 серии из разных типов антитахикардической стимуляции (АТС) с последующим применением одной попытки кардиоверсии, а затем шоковой терапией при неуспешности предыдущих видов электротерапии. В зоне детекции ФЖ в качестве электротерапии в соответствии с доказанной эффективностью АТС в зоне быстрых ЖТ [9] выбиралась одна серия АТС с последующим нанесением шоков при неэффективности каждого предыдущего типа лечения. При регистрации пароксизмов стойких ЖТ в ходе динамического наблюдения проводилась коррекция электротерапии в соответствии с полученной информацией.

Статистическая обработка данных. Полученные данные обрабатывались при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (StatSoft Inc., v. 10.0, США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для оценки количественных параметров с нормальным распределением вычислялись следующие показатели: среднее арифме-

тическое, ошибка среднего арифметического, среднее квадратическое отклонение, медиана. При отсутствии нормального распределения признаков статистический анализ проводился с использованием непараметрических математических критериев. Анализ качественных признаков, в частности, бинарных, проводился при помощи таблиц сопряженности, а также точного критерия Фишера. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился при помощи корреляционного анализа по Спирмену. Ассоциации между несколькими переменными рассчитывались при помощи коэффициента конкордации Кендалла. Оценку изучаемых показателей в процессе наблюдения за пациентами выполняли с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Достоверными считались различия, когда вероятность справедливости нулевой гипотезы (Р) не превышала значение, равное 0,05.

Данное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Сбор первичных данных и их математическая обработка выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых — кандидатов медицинских наук. Соглашение № 075-02-2018-574 от 16.11.2018г.

Результаты

В ходе наблюдения у пациентов на визитах программирования ИКД фиксировались обнаруженные имплантированным устройством события, входящие в различные зоны детекции, а именно, неустойчивые

пробежки ЖТ (эпизоды тахикардии с длиной цикла, входящей в зону детекции, но меньше длительности интервала детекции), устойчивые ЖТ (эпизоды тахикардии, отвечающие требованиям длины цикла и длительности интервала детекции), эпизоды ФЖ (тахикардии, входящие в зону детекции ФЖ и с соответствующей длительностью эпизода). В зависимости от установленной программы имплантированного устройства, при соблюдении условий частоты ритма, устойчивости тахикардии и применения алгоритмов дискриминации тахикардии, ИКД применялась соответствующая электротерапия с занесением эпизода в его память, что позволяло детально оценить каждый эпизод с учетом сохраненных электрограмм. Таким образом, оценивалось количество эпизодов по типам тахикардии, адекватность работы дискриминаторов ритма, целесообразность применения электротерапии.

За время наблюдения было проведено 1183 визита программирования, при этом пациенты с детекцией жизнеопасных событий достоверно чаще являлись внепланово: 36 из 54 внеплановых визитов, $p < 0,001$. В группе 1, с детектированными стойкими ЖТ/ФЖ, чаще отмечалась персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП), 41,1% против 24,2%, $p < 0,05$. Также отмечена более высокая частота собственного ритма: $75,4 \pm 18,4$ против $66,7 \pm 21,0$ уд./мин, $p < 0,001$. Длительность интервала PQ была больше во второй группе — $204,4 \pm 45,1$ мс против $181,9 \pm 28,9$ мс, $p < 0,001$. Средняя продолжительность наблюдения от имплантации до детекции желудочковых тахикардий составила $10,8$ [min 2,3; max 24,5] мес.

В первой группе данные о стойких желудочковых аритмиях были получены на 135 визитах программирования: 44 — детекция ЖТ, 91 — детекция ФЖ. Отмечено статистически значимое преобладание эпизодов неустойчивых желудочковых аритмий в данной группе 10,3% против 4,2%, $p < 0,001$. К неустойчивым желудочковым аритмиям относились короткие эпизоды ЖТ длительностью от одной до 10 сек, купировавшиеся самостоятельно до начала применения электротерапии.

В группе с пароксизмами ЖТ/ФЖ выявлена значимая доля пациентов с ишемическим генезом ХСН: 57,3% и 42,7%, $p < 0,05$, особенно, у пациентов с множественными (3 и более) перенесенными инфарктами миокарда — 67,7% против 32,4% и 53,9% против 46,2%, соответственно, $p < 0,001$. Также желудочковые события чаще были отмечены у пациентов с тиреотоксикозом в основе развития кардиомиопатии (2,2% против 1,2%, $p < 0,01$) и у лиц с врожденными пороками сердца (7,6% против 0,7%, $p < 0,001$). Последнее, вероятно, можно объяснить наличием рубцовых полей, сформировавшихся после коррекции врожденной аномалии.

По эхокардиографическим данным в динамике достоверно больше конечно-диастолический раз-

мер и конечно-систолический объем ЛЖ были выявлены у пациентов первой группы — с зарегистрированными устойчивыми пароксизмами ЖТ/ФЖ, $p < 0,01$. По данным амбулаторных приемов всего зарегистрировано 370 визитов с детекцией как ЖТ, так и ФЖ. Из них на 135 (36,5%) регистрировались устойчивые эпизоды в зоне детекции желудочковых аритмий: на 78 визитах — эпизоды ФЖ, на 29 — детекция устойчивых пароксизмов ЖТ и на 28 визитах — и тот, и другой тип аритмии. Суммарно проанализировано 225 эпизодов в зоне ЖТ, 496 эпизодов в зоне ФЖ. Электротерапия в виде АТС была применена 464 раза, нанесено 255 шоков. Синусовый ритм после успешного шока был восстановлен у 22 пациентов. Серии АТС зарегистрированы при 108 визитах, однако лишь 81 (17,5%) попытка была успешной с купированием тахикардии и восстановлением исходного ритма. На двух визитах была отмечена акселерация ритма в виде трансформации ЖТ в ФЖ после применения АТС с последующим адекватным нанесением шока.

На 73 из 135 (54,1%) визитов с детекцией стойких пароксизмов ЖТ/ФЖ установлен факт неоправданной детекции желудочковых аритмий. По данным электрограмм с эпизодов нанесения разряда ИКД 181 (70,9%) раз было расценено как ненужное: шоки были применены не на ФЖ или стойкую ЖТ. Также несоответствующим было применение АТС в 22 из 108 (20,4%) случаев. Подобные эпизоды были расценены как ложная детекция желудочковых тахикардий. Причинами ложной детекции ЖТ/ФЖ были: 1) в 43 случаях (58,9%) ФП с высокой частотой сердечного ритма — более 170-200 уд./мин; 2) в 12 случаях (16,4%) детекция Т-волны; 3) 5 раз (6,9%) — синусовая тахикардия в зоне детекции ЖТ; 4) 4 раза — трепетание предсердий (ТП) с высокой частотой сердечного ритма (5,5%). Остальные случаи были вследствие двойного счетчика сигналов R-волны с желудочкового электрода ($n=2$), шума на электроде ($n=2$), сочетания ФП и детекции Т-волны ($n=2$) и однократно выявлена дислокация желудочкового электрода со смещением в правое предсердие с детекцией ФП как ФЖ (рис. 1). Соотношение ложной и истинной детекции желудочковых тахикардий составило 4,8% и 5,4% без достоверных различий.

Анализ типов детекции в зависимости от вида имплантированного электронного устройства показал отчетливое преобладание ложной детекции ЖТ/ФЖ у пациентов с однокамерными ИКД — 8,2% по сравнению с 4,7% при двухкамерных ИКД и 3,5% — в случае СРТ-Д ($p < 0,001$). Кроме того, факторами, достоверно чаще отмеченными у пациентов с ложными детекциями желудочковых тахикардий, были: наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП на момент имплантации ($p < 0,001$); отсутствие синусового ритма ($p < 0,001$), наличие

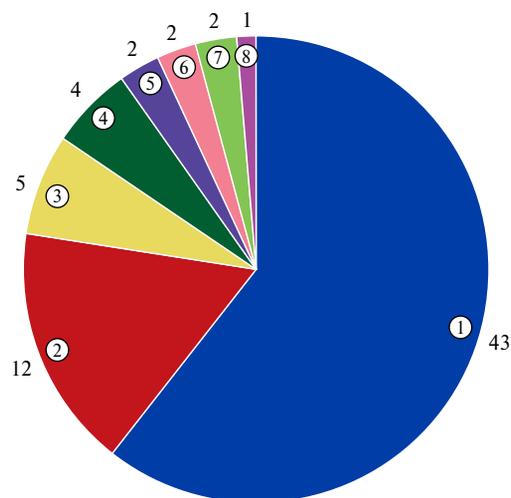
пароксизмов ФП ($p < 0,001$) или персистирующей ФП ($p < 0,01$) и эпизоды неустойчивых тахикардий ($p < 0,001$) во время визита программирования. Отношение риска (OR) ложной детекции при указании на трепетание предсердий в анамнезе составило 3,32 (95% ДИ 1,11; 9,91), $p < 0,05$.

Обсуждение

При динамическом наблюдении за 308 пациентами с первичной профилактикой ВСС данные о детекции стойких желудочковых аритмий получены у 26,9% больных на 11,4% от всех визитов программирования. Выявлено достоверно большее количество пациентов с зарегистрированными желудочковыми событиями с ишемическим генезом ХСН, особенно у пациентов с повторными ИМ. При анализе детектированных ИКД эпизодов суправентрикулярные аритмии явились причиной ложной детекции ЖТ/ФЖ в 14,6% от всех визитов.

Нанесение электротерапии на тахисистолическую форму ФП является нередким явлением, так как работа встроенных в ИКД дискриминаторов с алгоритмами распознавания желудочковых аритмий основывается в первую очередь на вхождении тахикардии в зону детекции, затем последовательном применении этапов оценки внезапности начала пароксизма, стабильности колебаний длины цикла, анализа соотношения желудочкового и предсердного ритмов. Если при ФП отсутствует должный медикаментозный контроль, ЧСС может быть достаточно высокой, длина цикла тахикардии — стабильной, и на этом фоне ИКД принимает решение в пользу наличия жизнеопасной аритмии и наносит электротерапию [10]. Исходные установки программы электротерапии ИКД у пациентов с первичной профилактикой ВСС подразумевают не менее двух зон детекции — зоны ЖТ и зоны ФЖ, — требуется коррекция данных параметров. Целесообразно использование зоны мониторинга ЖТ без исходного выставления электротерапии с целью сбора информации с последующим программированием режимов АТС и шоков в случае клинически значимых и стойких ЖТ. Нанесение ненужной шоковой терапии в случае суправентрикулярных тахиаритмий с высокой ЧСС свидетельствует о необходимости тщательного контроля частоты ритма у пациентов с имплантированными дефибрилляторами, установки более высоких зон детекции желудочковых аритмий и отсроченного применения электротерапии [11].

Ненужное применение терапии при суправентрикулярных аритмиях может достигать до 24%. В таких случаях более целесообразным является применение параметров ИКД-терапии для детекции более устойчивых и долгих пароксизмов тахикардий с высокой частотой, что помогает избежать неуместной электротерапии [12]. Такое программирование нередко



- ① Фибрилляция предсердий
- ② Детекция Т-волны
- ③ Синусовая тахикардия
- ④ Трепетание предсердий
- ⑤ Двойной счетчик
- ⑥ Шум на электроде
- ⑦ Сочетание ФП и детекции Т-волны
- ⑧ Дислокация ПЖ электрода в ПП

Рис. 1. Причины ложной детекции желудочковых нарушений ритма.

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФП — фибрилляция предсердий.

связано с опасением, что у пациентов со сниженной функцией ЛЖ и первичной профилактикой ВСС могут возникать и быть не купированными эпизоды стойких потенциально опасных ЖТ, однако, по данным Clementy N, et al. (2017), при длительном наблюдении более 5 лет у таких больных не было отмечено летальных исходов по причине ЖТ; только 2,6% пациентов имели симптомные эпизоды ЖТ без электротерапии, что составило 0,5 событий на 100 пациент/лет, свидетельствуя о долгосрочной безопасности такого подхода. Кроме того, АТС также может индуцировать истинную ЖТ, что в свою очередь может привести к ненужным шокам. Увеличение границы детекции ФЖ с 200 до 220 уд./мин снижает интенсивность терапии ИКД без ущерба для безопасности пациента [11].

С повышением уровня информированности о потенциальном вреде немотивированных шоков и после оценки сохраненных в памяти ИКД электрограмм, было показано, что даже продолжительные эпизоды ЖТ могут купироваться самостоятельно, и в дальнейшем была разработана стратегия программирования длительной детекции желудочковых тахиаритмий. Данный подход дает возможность пароксизму ЖТ/ФЖ купироваться спонтанно, без вмешательства устройства, и снижает количество необоснованных шоков при доброкачественных аритмиях.

Преимущество программирования длительной детекции (30 из 40 интервалов) было впервые представлено в исследовании PREPARE [13], куда включались пациенты с первичной профилактикой ВСС и сравнивались 2 варианта длительности детекции (стандартной и продленной, — в среднем >10 сек). Кроме того, было доказано уменьшение суммарной конечной точки — индекса заболеваемости, который включал шоки, обмороки и устойчивые ЖТ без применения электротерапии. Анализ группы пациентов с продленной длительностью детекции ЖТ, включенных в исследования RELEVANT, Arm C MADIT-RIT, ADVANCE III и PROVIDE, в проведенном мета-анализе доказал достоверное снижение количества электротерапий, что было обусловлено более чем на 50% снижением количества необоснованной АТС и на 50% — сокращением необоснованных шоков. Также было доказано снижение смертности от всех причин без увеличения риска синкопальных состояний [14].

Таким образом, наряду с программированием более высокой зоны детекции ЖТ/ФЖ, целесообразно использование большей длительности детекции желудочковых аритмий во избежание ненужной электротерапии ИКД.

Заключение

Исходя из вышеизложенного следует отметить:

1. Стойкие желудочковые тахикардии сопровождаются динамическим течением ХСН у 26,9% пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС; группой

повышенного риска являются больные с ишемическим генезом ХСН, повторными инфарктами миокарда и персистирующей формой ФП;

2. Возникновение истинных ЖТ/ФЖ среди пациентов с ИКД для первичной профилактики ВСС соотносится с регистрируемыми эпизодами неустойчивых тахикардий и желудочковой экстрасистолией на визитах программирования;

3. Возникновение ложной детекции ЖТ/ФЖ чаще возникает у пациентов с однокамерными ИКД, наличием ФП и высокой ЧСС, по сравнению с пациентами с истинными желудочковыми событиями;

4. Для снижения количества неоправданных срабатываний при установке программы электротерапии ИКД у пациентов с ФП/ТП целесообразно использование зоны монитора ЖТ с границей зоны не ниже 170-180 уд./мин и запрограммированной длительной детекцией не менее 10 сек для адекватной дискриминации ритма. Границу зоны ФЖ следует также увеличивать до значений более 200 уд./мин с удлинением времени, отводимого на детекцию.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых — кандидатов медицинских наук. Соглашение № 075-02-2018-574 от 16.11.2018г.

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

Литература/References

- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2002;346:877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
- John GF Cleland, Jean-Claude Daubert, Erland Erdmann, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49. doi:10.1056/NEJMoa050496.
- Daubert JP, Zareba W, Cannom DS, et al. Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1357-65. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.073.
- Moss AJ, Greenberg H, Case RB, et al, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II (MADIT-II) Research Group. Long-term clinical course of patients after termination of ventricular tachyarrhythmia by an implanted defibrillator. *Circulation.* 2004;110:3760-5. doi:10.1161/01.CIR.0000150390.04704.B7.
- Vollmann D, Luthje L, Vonhof S, et al. Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2005;2:307-9. doi:10.1016/j.hrthm.2004.11.019.
- Alter P, Waldhans S, Plachta E, et al. Complications of implantable cardioverter defibrillator therapy in 440 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:926-32. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00195.x.
- Vollmann D, Luthje L, Vonhof S, et al. Inappropriate therapy and fatal proarrhythmia by an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm.* 2005;2:307-9. doi:10.1016/j.hrthm.2004.11.019.
- Revishvili ASH. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. Moscow: Novoe Izdatel'stvo, 2017. p. 702. (In Russ.) Ревишвили А.Ш. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и при-
- менению имплантируемых антиаритмических устройств. Москва: Новое издательство, 2017 p. 702.
- Wathen MS, DeGroot PJ, Sweeney MO, et al. Prospective randomized multicenter trial of empirical antitachycardia pacing versus shocks for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Pacing Fast Ventricular Tachycardia Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) trial results. *Circulation.* 2004;110(17):2591-6. doi:10.1161/01.CIR.0000145610.64014.E4.
- Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(24):2275-83. doi:10.1056/NEJMoa1211107.
- Clementy N, Chahall F, Marijon E, et al. Very high rate programming in primary prevention patients with reduced ejection fraction versus implanted with a defibrillator: Results from a large multicenter controlled study. *Heart Rhythm.* 2017;14(2):211-17. doi:10.1016/j.hrthm.2016.10.024.
- Tan VH, Wilton SB, Kuriachan V, et al. Impact of programming strategies aimed at reducing nonessential implantable cardioverter defibrillator therapies on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2014;7(1):164-70. doi:10.1161/CIRCEP.113.001217.
- Wilcock BL, Williamson BD, Stern RS, et al. Strategic programming of detection and therapy parameters in implantable cardioverter-defibrillators reduces shocks in primary prevention patients: results from the PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(7):541-50. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.011.
- Gasparini M, Proclemer A, Klersy C, et al. Effect of long-detection interval vs standard-detection interval for implantable cardioverter-defibrillators on antitachycardia pacing and shock delivery: the ADVANCE III randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(18):1903-11. doi:10.1001/jama.2013.4598.

Предикторы устойчивой изоляции устьев лёгочных вен при криобаллонной абляции с применением криобаллона второго поколения Arctic Front Advance

Давтян К. В., Топчян А. Г., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю.

Цель. Определить электрофизиологические и биофизические предикторы устойчивой изоляции устьев легочных вен (ЛВ), влияющие на ближайшие и отдаленные результаты интервенционного лечения фибрилляции предсердий (ФП) методом криобаллонной абляции (КБА) с применением криобаллона второго поколения Arctic Front Advance.

Материал и методы. В анализ были включены 143 ЛВ у 37 пациентов, с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, которым после первичной КБА с применением криобаллона второго поколения выполнялись дополнительные вмешательства по поводу рецидива ФП и/или документированной сочетанной аритмии. Во время первичной КБА одновременно выполнялась регистрация биофизических и электрофизиологических параметров процедуры. При абляции в правых ЛВ с диагностического электрода, установленного в верхнюю полую вену, выполнялась стимуляция ипсилатерального диафрагмального нерва (2000 мс, 25 мА). При ослаблении/исчезновении ответа диафрагмального нерва на стимуляцию абляция мгновенно прекращалась. В конце процедуры производился контроль изоляции ЛВ (ИЛВ). Повторная/дополнительная процедура выполнялась по поводу рецидива ФП и/или документированной сочетанной аритмии не ранее, чем через 3 мес. после первичной абляции. Стабильность изоляции ЛВ оценивалась с помощью циркулярного картирующего электрода. По результатам картирования, ЛВ были разделены на 2 группы: изолированные и с возвратной активностью.

Результаты. Частота устойчивой ИЛВ составила 67,8%. Возвратная спайковая активность регистрировалась в 46 ЛВ (32,2%). Более высокая частота регистрации электрической изоляции ЛВ в реальном времени (68% vs 50%, $p=0,001$), стабильность окклюзии криобаллоном (85,5% vs 69,5%, $p=0,024$), низкие значения достигнутых минимальных температур криобаллона ($49,2\pm 6,3$ vs $44,0\pm 4,9$, $p<0,0001$) и меньшая необходимость дополнительных аппликаций (8,3% vs 34,7%, $p<0,0001$) были зарегистрированы в группе хронической ИЛВ. Многофакторный анализ этих параметров подтвердил предикторную роль показателя минимальной температуры криобаллона. По данным ROC анализа, пороговое значение минимальной температуры составило $45,5^\circ\text{C}$ с чувствительностью 68% и специфичностью 60,9%.

Заключение. Криобаллонная изоляция устьев ЛВ эффективный и безопасный метод для достижения хронической ИЛВ. Минимальная температура криобаллона с пороговым значением $<-45,5^\circ\text{C}$ независимый предиктор долгосрочной ИЛВ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):33–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-33-39>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, криобаллонная абляция, криобаллон второго поколения, биофизические параметры, устойчивая изоляция.

Конфликт интересов: Давтян К. В. является проктором компании Medtronic. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Топчян А. Г.* — аспирант отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Калемберг А. А. — к.м.н., м.н.с. отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Симонян Г. Ю. — сердечно-сосудистый хирург, м.н.с. отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0002-1118-5376.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): atopchjan@mail.ru

ААТ — антиаритмическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, ВСЭхоКГ — внутрисердечная эхокардиография, ИКР — интерквартильный размах, ИЛВ — изоляция лёгочных вен, КБА — криобаллонная абляция, ЛВ — лёгочная вена, ЛВЛВ — левая верхняя лёгочная вена, ЛЛВ — левые лёгочные вены, ЛНЛВ — левая нижняя лёгочная вена, ЛП — левое предсердие, ЛП-ЛВ — область левое предсердие-лёгочная вена, ПНЛВ — правая нижняя лёгочная вена, ПЛВ — правая верхняя лёгочная вена, ПЛВ — правые лёгочные вены, РЧА — радиочастотная абляция, УЛП — ушко левого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

Рукопись получена 22.11.2018

Рецензия получена 01.02.2019

Принята к публикации 15.02.2019



Predictors of sustained isolation of pulmonary vein ostia with cryoballoon ablation using a second-generation cryoballoon Arctic Front Advance

Davtyan K. V., Topchyan A. H., Kalemberg A. A., Simonyan G. Yu.

Aim. To determine the electrophysiological and biophysical predictors of sustained isolation of pulmonary vein (PV) ostia, affecting the immediate and long-term results of interventional treatment of atrial fibrillation (AF) using cryoballoon ablation (CBA) with the second-generation cryoballoon Arctic Front Advance.

Material and methods. The analysis included 143 PV in 37 patients with a paroxysmal/persistent form of AF, which, after the primary CBA with the use of the second-generation cryoballoon, carried out additional interventions due to recurrence of AF and/or combined arrhythmia. During the primary CBA, the registration of biophysical and electrophysiological parameters of the procedure was performed. During the ablation in the right PV from the diagnostic electrode installed in the superior vena cava, the ipsilateral phrenic nerve was stimulated (2000 ms, 25 mA). When the phrenic nerve response to stimulation was decreased/disappeared, ablation ceased instantly. At the end of the procedure, isolation control of the PV was performed. A repeat/additional procedure was performed for the recurrence of AF and/or documented combined arrhythmia no earlier than 3 months after the initial ablation. The stability of the LV isolation was assessed using a circular mapping

technique. According to the results of mapping, drugs were divided into 2 groups: isolated and with recurrent activity.

Results. The frequency of sustained isolation of PV was 67,8%. Recurrent spike activity was recorded in 46 PV (32,2%). Higher frequency of registration of electrical isolation of PV in real time (68% vs 50%, $p=0,001$), stability of occlusion with a cryoballoon (85,5% vs 69,5%, $p=0,024$), low values of the minimum cryoballoon temperatures reached ($49,2\pm 6,3$ vs $44,0\pm 4,9$, $p<0,0001$) and less need for additional applications (8,3% vs 34,7%, $p<0,0001$) were registered in the group of chronic isolation of PV. Multi-factor analysis of these parameters confirmed the predictor role of the minimum cryoballoon temperature. According to the ROC analysis, the threshold minimum temperature was $45,5^\circ\text{C}$ with a sensitivity of 68% and a specificity of 60,9%.

Conclusion. Cryoballoon isolation of PV ostia is an effective and safe method for achieving chronic isolation of PV. The minimum cryoballoon temperature with a threshold value of $<-45,5^\circ\text{C}$ is an independent predictor of long-term isolation of PV.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):33–39
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-33-39>

Key words: atrial fibrillation, cryoballoon ablation, second generation cryoballoon, biophysical parameters, stable isolation.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Topchyan A. H. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Simonyan G. Yu. ORCID: 0000-0002-1118-5376.

Conflicts of Interest: K. V. Davtyan is a proctor of Medtronic company. The remaining authors declare no conflict of interest.

Received: 22.11.2018 **Revision Received:** 01.02.2019 **Accepted:** 05.02.2019

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

Катетерная изоляция устьев лёгочных вен (ИЛВ) — основной метод лечения пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий (ФП) [1, 2], с доказанной эффективностью и безопасностью, как при пароксизмальной, так и персистирующей формами [3, 4]. Достижение двунаправленной блокады проведения в области левое предсердие-лёгочная вена (ЛП-ЛВ) (блокада выхода — отсутствие проведения импульса от ЛВ в ЛП; блокада входа — отсутствие проведения импульса от ЛП в ЛВ) является электрофизиологической конечной точкой всех методик изоляции устьев ЛВ [2] и имеет решающее значение для отдаленной эффективности процедуры, вне зависимости от клинической формы аритмии [5]. Криобаллонная абляция (КБА) устьев лёгочных вен (ЛВ) — принятый стандарт катетерной ИЛВ с более упрощенной техникой выполнения, который позволяет достичь полного циркулярного повреждения в устье ЛВ единой аппликацией (стандартный протокол) [6, 7], что контролируется во время процедуры в реальном времени. Параметры и факторы, обеспечивающие достижение полной циркулярной блокады электрической активности устьев ЛВ при процедуре криоизоляции с применением баллона второго поколения (Arctic Front Advance, Medtronic, Inc, Minneapolis, MN) в настоящее время изучены недостаточно. Цель этого исследования определить электрофизиологические и биофизические предикторы стойкой изоляции устьев ЛВ, влияющие на ближайшие и отдаленные результаты интервенционного лечения ФП методом КБА.

Материал и методы

В исследовании были включены 37 пациентов с резистентной (>1) к антиаритмической терапии (ААТ) пароксизмальной/персистирующей формой ФП, которым после первичной КБА с применением криобаллона второго поколения (28 мм, Arctic Front Advance, Medtronic) выполнялись дополнительные вмешательства по поводу рецидива ФП и/или документированной сочетанной аритмии.

Клинико-демографическая характеристика пациентов. Медиана возраста пациентов составила 57 лет (интерквартильный размах (ИКР) 51-64), из них 45,9% (n=17) мужского пола. Усреднённый индекс массы тела составил 28±4,2. Подавляющее большинство пациентов (80,4%) страдали пароксизмальной формой ФП с медианой анамнеза аритмии 4 года с межквартильным разбросом 2-8 лет. Средний размер ЛП составил 38,3±8,5 мм, фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) 60,3±14,1%. Из сопутствующих патологий наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (АГ) (48,3%), у 8,1% отмечался также сахарный диабет. У 2 пациентов в анамнезе имело место неблагоприятное мозговое событие (транзиторная ишемическая атака). Детальный анализ клинико-демографических характеристик пациентов представлен в таблице 1.

Предоперационная подготовка. Для исключения противопоказаний всем пациентам проводился стандартный комплекс инструментально-лабораторных обследований: электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография, эзофагогастроуденоскопия), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, оценка функции щитовидной железы, клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи. Тромбоз ушка ЛП исключался с помощью чреспищеводной эхокардиографии. Антиаритмические препараты были отменены за 3 периода полувыведения. Тактика антикоагулянтной терапии в предоперационном периоде была следующей: в случае приема пациентом новых оральные антикоагулянты (НОАК) антикоагулянты отменялись в период, равный двум периодам полувыведения препарата. В случае же приема варфарина, препарат отменялся с достижением показателя международного нормализованного отношения (МНО) 1,5-2,0.

Процедура первичной криобаллонной ИЛВ. Процедура проводилась под в/в анестезией пропофола. Все

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=37)

Пол, муж/жен, %	45,9/54,0
Возраст, лет (медиана; ИКР)	57; 51-64
Длительность анамнеза аритмии, лет (медиана; ИКР)	4; 2-8
Доля пароксизмальной ФП, %	80,4 (31)
Количество ААП (M±SD)	2,8±0,9
Доля АГ, %	48,3 (31)
Доля НОАК, %	75,7% (29)
Линейный размер ЛП, мм (M±SD)	38,3±8,5
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	60,3±14,1

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АГ — артериальная гипертензия, ИКР — интерквартильный размах, ЛП — левое предсердие, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

пациенты подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом.

Под флюороскопическим и внутрисердечным эхокардиографическим контролем (AcuNav 10-French, Siemens AG, Germany) в области овальной ямки выполнялась транссептальная пункция в центральном заднем положении транссептальной иглы. В/в вводился гепарин и выполнялось ретроградное контрастирование легочных вен. Далее интродьюсер для транссептальной пункции (SJM SL0 8 Fr) заменялся на FlexCath (Medtronic 12 Fr) и проводился криобаллон с диагностическим электродом Achieve (AC, Medtronic), который устанавливался поочередно в правые и левые легочные вены. После регистрации потенциалов в устье ЛВ электрод позиционировался более дистально для поддержания криобаллона. Наличие окклюзии подтверждалось ангиографией. По стандартному протоколу выполнялись аппликации с длительностью 180–240 сек в следующем порядке: левая верхняя лёгочная вена (ЛВЛВ), левая нижняя лёгочная вена (ЛНЛВ), правая нижняя лёгочная вена (ПНЛВ), правая верхняя лёгочная вена (ПВЛВ). В случае сохранения потенциалов или их восстановлении выполнялись дополнительные воздействия. По разработанному протоколу во время процедуры одновременно регистрировались биофизические и электрофизиологические параметры процедуры (потенциалы в ЛВ, время развития блокады входа/выхода, стабильность окклюзии на 30-й сек, минимальная температура при аппликации, блокада выхода по окончании воздействия), позволяющие оценить эффективность воздействия. При аблации в правых ЛВ с диагностического электрода, установленного в верхнюю полую вену, выполнялась стимуляция ипсилатерального диафрагмального нерва (2000 мс, 25 мА). При ослаблении/исчезновении ответа диафрагмального нерва на стимуляцию аблация мгновенно прекращалась. С целью контроля развития электрического разобщения в области ЛВ-ЛП при невозможности верификации блокады входа (отсутствие потенциалов на электроде Achieve) одновременно проводилась стимуляция Achieve (с той пары, с которой был захват муфты с предсердным ответом). При аблации в правых ЛВ применялся метод параллельной независимой стимуляции правых ЛВ и диафрагмального нерва для одновременной верификации блокады выхода в ЛВ и контроля отсутствия осложнений процедуры. Нами применялось 2 способа двухканальной стимуляции: 1) с применением стандартного наружного стимулятора ЭФИ станции (MicroPace EPS 320; MicroPace Inc., Santa Ana, США) для стимуляции Achieve и наружного временного пейсмейкера Medtronic (Medtronic Model 5348) для стимуляции диагностического электрода в верхней полой вене, и 2) с применением комплекса Астрокард®-КардиоЭфи II, у которого есть

техническая возможность двухканальной независимой стимуляции. После аппликаций выполнялся повторный контроль блокады входа/выхода из ЛВ. У части пациентов был имплантирован подкожный петлевой регистратор Reveal (Medtronic).

Из осложнений у 3 пациентов (8,1%) развился парез правого диафрагмального нерва, в связи с чем изоляция ПВЛВ не выполнялась. У всех 3 пациентов проверка во время повторной процедуры показала полное восстановление функции диафрагмального нерва (через 116–199 дней после первой процедуры).

Антикоагулянтная терапия возобновлялась через 4 часа после процедуры при отсутствии противопоказаний по данным контрольной эхокардиографии. Пациентам с персистирующей формой ФП на 3–6 мес. назначалась антиаритмическая терапия.

Для дальнейшей оценки клинической эффективности криоаблации пациентам через 3, 6, 12 мес. и при возникновении жалоб внепланово проводились ЭКГ, 24-часовое ЭКГ мониторирование по Холтеру, считывание показаний регистрирующего устройства, а также телефонные опросы пациентов.

Повторная процедура и картирование лёгочных вен.

Повторная/дополнительная процедура выполнялась по поводу рецидива ФП и/или документированной сочетанной аритмии не ранее, чем через 3 мес. после первичной аблации (Me 5; ИКР 3–10 мес.).

Стабильность изоляции ЛВ оценивалась с помощью циркулярного картирующего электрода (Lasso, Biosense Webster). При наличии возвратной спайковой активности выполнялась сегментарная радиочастотная аблация (РЧА) с достижением полной блокады проведения. У пациентов с рецидивом ФП и стойкой изоляцией устьев ЛВ выполнялась полная изоляция задней стенки ЛП. При клинически значимом трепетании предсердий процедура дополнялась РЧА кавотрикуспидального истмуса. При сопутствующих наджелудочковых аритмиях по необходимости были построены активационные карты с помощью систем нефлюороскопического электроанатомического картирования (CARTO 3, Biosense Webster; Rhythmia HDx™ Boston Scientific; Астрокард, Медитек) и выполнялась РЧА.

По результатам картирования ЛВ были разделены на 2 группы: изолированные и с возвратной активностью.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США) и SPSS (IBM, США). Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение, стандартная ошибка, стандартное отклонение или медиана с интерквартильным размахом. Для сравнения количественных переменных применялись t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Из непа-

Таблица 2

Данные первичной КБА ЛВ

Параметры	Общая	ЛВЛВ	ЛНЛВ	ПНЛВ	ПВЛВ	Значение p
Контроль ИЛВ, %	65,7	83,3	75,0	59,5	50,0	0,013
КБА на 1 вену	1,13	1,16	1,080	1,08	1,05	0,6688
КБА длительность, сек	268,9±82,2	238,8±19,7	240	236,0±18,0	238,2±10,3	0,551
Оккл. ЛВ, %	82,5%	88,8	80,0	81,0	82,3	0,7543
Мин температура, ° C	47,6±6,8	48,2±5,2	45,2±6,7	48,1±8,0	49,1±6,5	0,0834
Хр. ИЛВ	67,8%	69,4%	60,1%	70,2%	70,5%	0,801
Время флюороскопии, мин, медиана, ИКР	17,5 (25,1-36,1)					
Парез диафрагмального нерва	2 (5,4%)					

Примечание: контроль ИЛВ — регистрация электрической изоляции лёгочных вен в реальном времени, КБА количество — количество аппликаций с учётом на 1 ЛВ, оккл. ЛВ — стабильность окклюзии ЛВ криобаллоном, мин температура — минимальная температура при воздействии.

Сокращения: ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ПНЛВ — правая нижняя легочная вена, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена, ИКР — интерквартильный размах.

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ биофизических и электрофизиологических параметров в группах ЛВ без и с возвратной активностью

Параметры	илВ	влВ	ОШ, 95% ДИ; значение p
Однофакторный анализ			
Контроль ИЛВ, %	68	50	3,502 (95% ДИ 1,682-7,289; p=0,001)
Время ИЛВ, сек Ме, ИКР	40 (27-56)	41 (31-61,25)	0,993 (95% ДИ 0,947-1,012; p=0,456)
Оккл. ЛВ, %	85,5	69,5	2,594 (95% ДИ 1,113-6,042; p=0,024)
Мин температура, ° C	49,2±6,3	44,0±4,9	1,133 (95% ДИ 1,063-1,207; p<0,0001)
>1 аппликаций, %	8,3	34,7	5,933 (95% ДИ 2,308-15,253; p<0,0001)
Многофакторный анализ			
Контроль ИЛВ, %	68	50	0,602 (95% ДИ 0,263-1,378; p=0,230)
Оккл. ЛВ, %	85,5	69,5	0,621 (95% ДИ 0,237-1,630; p=0,333)
Мин температура, ° C	49,2±6,3	44,0±4,9	1,104 (95% ДИ 1,033-1,180; p=0,004)
>1 аппликаций, %	8,3	34,7	4,130 (95% ДИ 1,517-11,247; p=0,006)

Примечание: контроль ИЛВ — регистрация электрической изоляции лёгочных вен в реальном времени, время ИЛВ — время, необходимое для достижения изоляции ЛВ, оккл. ЛВ — стабильность окклюзии ЛВ криобаллоном, мин температура — минимальная температура при аппликации, >1 аппликаций — необходимость дополнительных аппликаций для достижения изоляции ЛВ.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

раметрических методов статистики применялись критерий хи-квадрат Пирсона с применением метода Холма-Бонферони для контроля над групповой вероятностью ошибки, ранговый дисперсионный анализ Краскелла-Уоллиса. При выявлении достоверных различий между группами далее проводилось попарное сравнение с использованием U-критерия Манна-Уитни с поправкой на множественные сравнения методом Benjamini. Метод бинарной логистической регрессии был использован для выявления предикторов ИЛВ с включением в анализ факторов, показывающих статистически значимые различия в однофакторном анализе. Были построены ROC-кривые и рассчитана AUC (area under curve) для представления результатов регрессии. Различия считались статистически значимыми при значениях p<0,05.

Результаты

Перипроцедуральная эффективность ИЛВ составила 97,3% (143 из 147 визуализированных ЛВ: ЛВЛВ — 36, ЛНЛВ — 36, коллектор ЛЛВ — 1, ПНЛВ — 37, ПВЛВ — 37). У 3 пациентов в связи с повреждением правого диафрагмального нерва при аппликации в ПНЛВ изоляция ПВЛВ не выполнялась, а в коллекторе ЛЛВ изоляция не была достигнута по техническим причинам. В анализ были включены 143 ЛВ.

Контроль электрической изоляции в реальном времени — единственный из параметров изоляции, по которому наблюдалось статистически значимое различие между анатомическими группами ЛВ (p=0,013; ПВЛВ vs ПНЛВ: 41,1% vs 56,7%; p=1,0; ПВЛВ vs ЛНЛВ: 41,1% vs 38,8%; p=0,159; ПВЛВ vs ЛВЛВ: 41,1% vs 69,4%; p=0,019; ПНЛВ vs ЛНЛВ:

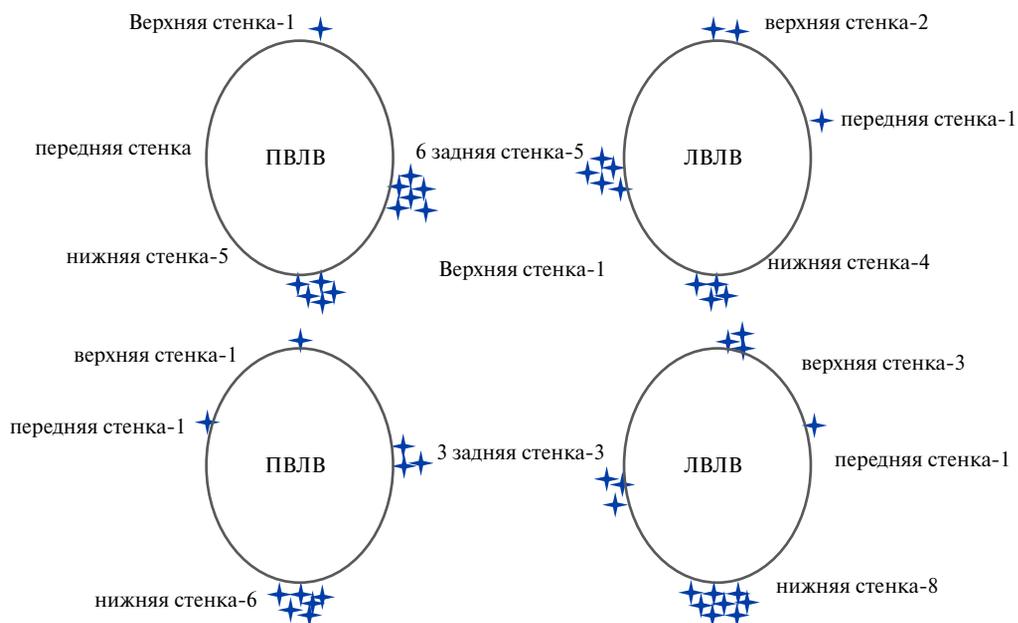


Рис. 1. Распределение точек прорыва возбуждения в устьях ЛВ.

Примечание: звёздочкой отмечены основные зоны и представлено количество прорывов проведения.

Сокращения: ЛНЛВ — левая нижняя легочная вена, ЛВЛВ — левая верхняя легочная вена, ПНЛВ — правая нижняя легочная вена, ПВЛВ — правая верхняя легочная вена.

56,7% vs 38,8%; $p=0,954$; ПНЛВ vs ЛВЛВ: 56,7% vs 69,4%; $p=0,183$; ЛНЛВ vs ЛВЛВ: 75,0% vs 83,3%; $p=1,000$). В таблице 2 представлены данные первичной КБА.

Частота устойчивой ИЛВ (иЛВ — изолированные ЛВ) составила 67,8%, т.е. 97 ЛВ вошли в группу иЛВ. Возвратная активность (вЛВ) регистрировалась в 46 ЛВ (32,2%) (группа вЛВ) (ЛВЛВ — 11, ЛНЛВ — 14, ПНЛВ — 11, ПВЛВ — 10) у 27 пациентов (70,3%). У 12 пациентов прорыв блокады проведения отмечался в 1 ЛВ, у 13 пациентов — в 2 ЛВ и у 2 пациентов — >2 ЛВ. Наиболее частые точки “прорыва” возбуждения — нижние и задненижние отделы устьев ЛВ (рис. 1).

Более высокая частота регистрации электрической изоляции ЛВ в реальном времени (68% vs 50%, $p=0,001$), стабильность окклюзии криобаллоном (85,5% vs 69,5%, $p=0,024$), низкие значения достигнутых минимальных температур криобаллона ($49,2 \pm 6,3$ vs $44,0 \pm 4,9$ $p < 0,0001$) и меньшая необходимость дополнительных аппликаций (8,3% vs 34,7%, $p < 0,0001$) были зарегистрированы в группе хронической иЛВ (табл. 3). Многофакторный анализ этих параметров подтвердил предикторную роль показателя минимальной температуры криобаллона. По данным ROC анализа, пороговое значение минимальной температуры составило $-45,5^\circ\text{C}$ с чувствительностью 68% и специфичностью 60,9% (рис. 2).

Обсуждение

Сопоставимая эффективность и безопасность при более короткой кривой обучаемости [8] обеспечили стремительное и широкое внедрение криобаллонной

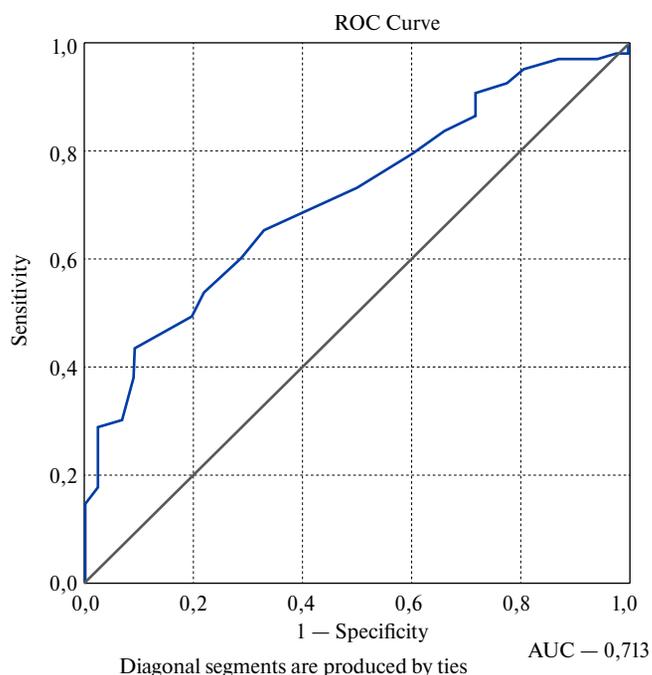


Рис. 2. ROC-кривая показателя минимальной температуры при криоизоляции устьев ЛВ.

Примечание: Sensitivity — чувствительность, specificity — специфичность. Уровень AUC 0,713 указывает на хорошее качество диагностического теста.

изоляции ЛВ в клиническую практику как альтернатива РЧА, а увеличение поверхности охлаждения у криобаллона второго поколения еще более упростили её выполнение. Параллельно началось и продолжается изучение биофизики криобаллонной изо-

ляции, её влияние на электрофизиологические свойства областей ЛП-ЛВ, в частности, для достижения острой и долгосрочной ИЛВ.

Как показало наше исследование, частота устойчивой ИЛВ после криоизоляции ЛВ с применением баллона второго поколения достаточно высокая — около 70%, что хорошо коррелирует с результатами раннее опубликованных исследований [9-11]. В исследовании Siconte G, et al. время до изоляции <60 сек и достижение температуры -40°C в течение 60 сек являлись независимыми предикторами устойчивой ИЛВ [9], а в исследовании Aryana A, et al., выполненного на базе 2 клиник [10], наиболее сильными предикторами оказались время до изоляции ≤ 60 сек и время до размораживания $0^{\circ}\text{C} \geq 10$ сек (время до ИЛВ ≤ 60 сек — ОШ: 1,13 (95% ДИ 1,08-1,19); $p < 0,001$, время до размораживания 0°C — ОШ: 0,62 (95% ДИ 0,49-0,79); $p < 0,001$). В нашем исследовании гипотеза о наличии статистически достоверной разницы для показателя времени до ИЛВ (<60 сек) между группами иЛВ и вЛВ не подтвердилась (ОШ: 1,55 (95% ДИ 0,48-4,97); $p = 0,459$), но возможность контроля регистрации электрической ИЛВ в группе устойчивой иЛВ была значимо больше (ОШ: 3,502 (95% ДИ 1,682-7,289); $p = 0,001$). Кажущееся расхождение можно объяснить вариабельностью регистрации блокады проведения в ЛВ в зависимости от положения электрода Achieve, длины и выраженности муфты на протяжении ЛВ, сопутствующей аритмии. Данные о более коротких и неполных мышечных муфтах ПЛВ [12] могут объяснить наличие статистически значимой разницы между анатомическими группами ЛВ по показателю контроля верификации ИЛВ.

Минимальная температура криобаллона при аппликации с рассчитанным пороговым значением $< -45,5^{\circ}\text{C}$ — единственный независимый предиктор хронической ИЛВ по результатам многофакторного анализа наших данных. Значение температурных переменных КБА остается противоречивым, так как это непрямой показатель температуры в ткани. Уровень положения криобаллона в устье ЛВ, степень окклюзии, размер ЛВ, активное “промывание” проксимальной части криобаллона поступающим кровотоком — хорошо известные факторы, влияющие на степень снижения температуры. С этой точки зрения очень наглядные результаты исследования Mugnai G, et al. [13], показавшего, что при воздействии на ритме ФП, отмечается более быстрое снижение температуры и её низкие значения, чем при синусовом ритме. Однако, с другой стороны, ФП при аппликации значительно компрометирует возможность регистрации электрической ИЛВ в реальном времени.

Традиционно изоляция ПНЛВ считается технически наиболее трудно выполнимой вне зависимости от метода изоляции. Ее наиболее заднее расположе-

ние, относительно маленький размер, часто наблюдаемое раннее разветвление и резкая смена угла впадения [14, 15] часто затрудняют окклюзию и, в целом, процесс изоляции. Неудивительно, что при повторных вмешательствах возвратные потенциалы в ПНЛВ регистрируются значительно чаще [10, 11], а опубликованные в 2018г результаты исследования Kawaguchi N, et al. еще раз подтвердили важность достижения полной окклюзии для долгосрочности ИЛВ [11]. В нашей клинике для оптимизации процедуры КБА практикуется транссептальная пункция в центральной задней позиции транссептальной иглы под контролем внутрисердечной эхокардиографии. Сопоставимая частота окклюзии ЛВ криобаллоном и устойчивой ИЛВ в анатомических группах ЛВ подтверждают целесообразность применяемой нами техники транссептальной пункции. Вероятно, именно такое относительное “выравнивание” условий выполнения аппликаций (оптимальная транссептальная пункция) обуславливает наблюдаемую в нашем исследовании критическую роль минимальной температуры криобаллона. И регистрация более высокой температуры в ЛНЛВ, обусловленная возможным активным “промыванием” проксимальной части криобаллона поступающим кровотоком, является основной причиной статистически незначимой, но более частой возвратной спайковой активности в ЛНЛВ.

Ограничения

Это одноцентровое, наблюдательное исследование, в котором проведен анализ биофизических и электрофизиологических показателей первичной КБА для определения их влияния на устойчивость ИЛВ без учёта клинического фактора. Также в этом анализе не изучался вопрос о влиянии анатомических особенностей ЛВ на биофизические параметры и эффективность криоизоляции. В исследование были включены только пациенты с документированным рецидивом предсердных аритмий. Необходимо дальнейшее наблюдение пациентов для сопоставления данных процедуры с её клинической эффективностью.

Заключение

Криобаллонная изоляция устьев ЛВ эффективный и безопасный метод для достижения хронической изоляции ЛВ. Минимальная температура криобаллона с пороговым значением $< -45,5^{\circ}\text{C}$ независимый предиктор долгосрочной ИЛВ. Применение центральной задней пункции позволяет “выровнять” шансы изоляции ПНЛВ со всеми остальными ЛВ.

Конфликт интересов: Давтян К. В. является проктором компании Medtronic. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37 (38):2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2017;14 (10): e275–e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
3. Teunissen C, Kassenberg W, Van Der Heijden JF, et al. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace*. 2016;18 (9): euv439. doi:10.1093/europace/euv439.
4. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2 (2): e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549.
5. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372 (19):1812–22. doi:10.1056/NEJMoa1408288.
6. Martins RP, Hamon D, Césari O, et al. Safety and efficacy of a second-generation cryoballoon in the ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2014;11 (3):386–93. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.002.
7. Aryana A, Bowers MR, O'Neill PG. Outcomes Of Cryoballoon Ablation Of Atrial Fibrillation: A Comprehensive Review. *J Atr Fibrillation*. 2015;8 (2):1231. doi:10.4022/jafib.1231.
8. Velagić V, de Asmundis C, Mugnai G, et al. Learning curve using the second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med*. 2017;18 (7):518–27. doi:10.2459/JCM.0000000000000493.
9. Ciconte G, Mugnai G, Sieira J, et al. On the Quest for the Best Freeze. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2015;8 (6):1359–65. doi:10.1161/CIRCEP.115.002966.
10. Aryana A, Mugnai G, Singh SM, et al. Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2016;13 (2):424–32. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.033.
11. Kawaguchi N, Okishige K, Yamauchi Y, et al. Predictors of a Persistent Status of Pulmonary Vein Electrical Isolation by a Cryoballoon Application for Drug-Refractory Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2018;82:659–65. doi:10.1253/circj.CJ-17-0734.
12. Sánchez-Quintana D, López-Minguez JR, Pizarro G, et al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8 (4):310–26. doi:10.2174/157340312803760721.
13. Mugnai G, Moran D, Ströker E, et al. Cryoballoon ablation during atrial fibrillation is associated with faster temperature drop and lower freezing temperatures. *J Interv Card Electrophysiol*. 2016;47 (3):357–64. doi:10.1007/s10840-016-0175-9.
14. Yen Ho S, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. doi:10.1093/ejehocord/je093.
15. Knecht S, Kühne M, Altmann D, et al. Anatomical Predictors for Acute and Mid-Term Success of Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation Using the 28 mm Balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24 (2):132–8. doi:10.1111/jce.12003.

Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть II: валидационное исследование и отбор вопросов

Ионов М. В.^{1,2}, Звартау Н. Э.^{1,2}, Дубинина Е. А.^{3,4}, Хромов-Борисов Н. Н.¹, Конради А. О.^{1,2}

Цель. Повышение качества жизни, связанного со здоровьем (КЖ) — один из принципов ценностно-ориентированной медицины. КЖ оценивается показателями исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП), в случае артериальной гипертензии (АГ) используются лишь базовые опросники. Экспертами была создана первичная версия АГ-специфичного ПИСП. Цель второго этапа — проведение крупного валидационного исследования и статистически-обоснованный отбор вопросов.

Материал и методы. Анкетирование пациентов с АГ 1-3 степеней тяжести и здоровых добровольцев проводилось в многопрофильном центре. Критерии включения: возраст >18 лет, способность самостоятельно прочесть и ответить на вопросы, отсутствие значимой патологии, требующей госпитализации. Проведена селекция вопросов в соответствии с принципами классической теории тестов (КТТ) и современной теории тестирования (СТТ). Критерии КТТ: оценка чувствительности (стандартное отклонение и коэффициент вариации, соответствующие доверительные интервалы), репрезентативности (коэффициент корреляции “элемент-итог” Пирсона), внутренней согласованности (коэффициент α Кронбаха). Критерии СТТ: оценка сложности вопроса и коэффициент дискриминации α . Каждый вопрос оценивался по 8 критериям. В случае несоответствия ≥ 4 критериям обсуждалось удаление вопроса из общего пула. Экспертами определялась практическая важность элементов.

Результаты. В анкетировании участвовало 430 человек. Возвращено 407 (94,7%) заполненных ПИСП (от 359 пациентов с АГ, $62,3 \pm 1,7$ лет; от 48 условно здоровых добровольцев, $38,8 \pm 10,5$ лет), среднее время заполнения — $24 \pm 4,2$ мин. Из 163 вопросов 27 отвечали всем критериям, 3 вопроса — ни одному. Из 36 вопросов АГ-части 11 отвечали ≥ 5 критериям; в общей части — 87 вопросов (33 — в домене физиологии (PHY), 35 — в психологическом (PSY), 8 — в социальном (SOC), 11 — в сфере лечения (THER)). Симметричное распределение критериев было у 25 вопросов, из которых 11 оценены экспертами и оставлены. Для 40 вопросов было зарегистрировано <4 критериев соответствия, 9 из них оставлены после экспертной оценки. Итоговый вариант версии ПИСП содержал 80 вопросов (19 вопросов в сфере PHY, 22 — PSY, 6 — SOC, 13 — THER, 20 АГ-специфичных).

Заключение. Методики КТТ и СТТ позволили сократить объем ПИСП без потери смысловой насыщенности и необходимости реорганизации понятийной структуры. Следующим этапом запланирована валидация ПИСП.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15- 01177).

¹ФГБУ Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики (Университет ИТМО), Санкт-Петербург; ³Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург; ⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия.

Ионов М. В. — аспирант, м.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела “Артериальной гипертензии”, м.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Звартау Н. Э. — к.м.н., руководитель отдела биомедицинских исследований лекарственных средств, с.н.с. научно-исследовательского отдела “Артериальной гипертензии”, начальник организационно-методического управления по кардиологии и ангиологии; с.н.с. Института трансляционной медицины, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Дубинина Е. А. — к.психол.н., доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи, н.с. лаборатории клинической психологии и психодиагностики, ORCID: 0000-0003-1740-6659, Хромов-Борисов Н. Н. — к.б.н., с.н.с., ORCID: 0000-0001-6435-7218, Конради А. О. — д.м.н., член-корреспондент Российской академии наук, зам. генерального директора по научной работе, директор Института трансляционной медицины, ORCID 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ionov_mv@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, КЖ — качество жизни, связанное со здоровьем, КТТ — классическая теория тестов, ПИСП — показатели исходов, сообщаемых пациентами, СТТ — современная теория тестирования.

Рукопись получена 14.04.2019
Рецензия получена 17.05.2019
Принята к публикации 24.05.2019



Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):40–46
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-40-46>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, исходы, сообщаемые пациентами, качество жизни, связанное со здоровьем, опросник, классическая теория тестов, теория тестовых заданий.

Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part II: validation survey and item selection process

Ionov M. V.^{1,2}, Zvartau N. E.^{1,2}, Dubinina E. A.^{3,4}, Khromov-Borisov N. N.¹, Konradi A. O.^{1,2}

Aim. Improvement of the health-related quality of life (HRQoL) is one of the basic principles of value-based medicine. HRQoL could be assessed by the patient-reported outcome measures (PROMs) also in case of arterial hypertension (HTN). However for HTN patients only generic PROMs are still used. Previously the group of experts had created the primary version of HTN-specific PROM. The purpose of the second part was to conduct a validation survey and to select the items in a statistically-based manner.

Material and methods. Validation survey was conducted in a large multidisciplinary center among patients with HTN stages 1-3 and healthy volunteers. Inclusion criteria were age >18 years old, ability to understand or complete the scale themselves, absence of significant illness requiring hospitalization. The items were selected according to the principles of classical test theory (CTT) and item response theory

(IRT). The criteria for CTT were sensitivity (standard deviation and coefficient of variation with corresponding confidence intervals), representativeness (item-total Pearson's correlation coefficient), internal consistency (Cronbach's α coefficient). In IRT analysis two methods were adopted — value of four degrees of difficulty and the discrimination estimate. Each question was evaluated according to 8 criteria. An item was considered for selection when it was retained by ≥ 4 criteria. The expert panel considered practical significance of each item.

Results. A total of 430 questionnaires were distributed and 407 (94,7%) of them were returned completed (from 359 hypertensive patients, mean age $62,3 \pm 1,7$ y.o.; 48 healthy volunteers, mean age $38,8 \pm 10,5$ y.o.). The average time for PROM filling was $24 \pm 4,2$ minutes. Of 163 questions, 27 met all 8 criteria and 3 questions did not match any. Of the 36 HTN-specific questions, 11 matched ≥ 5 criteria and

in the generic part there were 87 questions (33 in the PHY domain, 35 for PSY, 8 for SOC, 11 for THER). The symmetric distribution of criteria was seen in 25 questions, of which 11 were evaluated by experts and then retained. For 40 questions, <4 eligibility criteria were recorded, of which 9 were retained after expert review. The PROM draft contained 80 questions (19 questions in the physiology domain, 22 in psychology, 6 in social, 13 in therapy, 20 items are HTN-specific).

Conclusion. The methods of CTT and IRT allowed to reduce the PROM volume without losing the semantic richness and the need to reorganize the conceptual structure. The next step is the validation of the scale.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):40–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-40-46>

Key words: arterial hypertension, patient-reported outcome measures, health-related quality of life, questionnaire, classical test theory, item response theory.

Информация о предыдущей публикации:

Ионов М. В., Звартау Н. Э., Дубинина Е. А., Конради А. О.

Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-54-60>

Артериальная гипертензия (АГ) как ведущая причина преждевременной смертности и инвалидности [1], по прогнозам сохранит лидирующую позицию вплоть до 2040 года [2]. Несомненно, основной целью здравоохранения является спасение и продление жизни, однако столь же важным следует признать стремление к улучшению ее качества, то есть снижению выраженности симптоматики, облегчению психологического и социального бремени заболеваний. Как и большинство хронических патологий, АГ оказывает влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖ) в диапазоне от незначительного до весьма существенного [3]. Этот факт вызывает особенный интерес при условии более чем миллиарда пациентов с АГ по всему миру, эффективность лечения у большинства из которых недостаточная [4].

Последние научные данные указывают на снижение уровня КЖ у пациентов с неконтролируемой АГ; однако даже при несомненной продуктивности некоторые действенные антигипертензивные препараты и рациональные схемы терапии могут также негативно влиять на этот показатель [5]. “Измерить” симптомы, влияние заболевания на психологические, социальные сферы жизни больного стало возможным с внедрением показателей исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП) — высокоэффективным инструментом трансляции субъективных ощущений в объективную оценку.

Так как использование ПИСП в рутинной клинической практике позволяет изменить парадигму принятия решений, делая их более персонализированными, то ожидается, что медицинская помощь может быть качественнее и на популяционном уровне. Так, указания в международных и отечественных Рекомендательных документах по ведению пациентов с АГ носят общий характер и основаны на “грубой” стратификации пациентов по основным объектив-

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted by a grant from the Russian Science Foundation (project № 17-15-01177).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics (ITMO University), St. Petersburg; ³A. I. Herzen Russian State Pedagogical University, St. Petersburg; ⁴V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia.

Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Dubinina E. A. ORCID: 0000-0003-1740-6659, Khromov-Borisov N. N. ORCID: 0000-0001-6435-7218, Konradi A. O. ORCID 0000-0001-8169-7812.

Received: 14.04.2019 **Revision Received:** 17.05.2019 **Accepted:** 24.05.2019

ным показателям [6]. В свою очередь, ПИСП — более целостная и всеобъемлющая оценка КЖ и эффекта лечения с позиции пациента, а ПИСП-анализ может обеспечить врача ценной информацией для реализации принципов прецизионной медицины. Стоит также отметить, что порой результаты ПИСП-анализа являются первичными конечными точками клинических исследований, заменяя или дополняя “традиционные” объективные и лабораторные цели.

Подробные алгоритмы разработки инструментов для оценки КЖ даны в Рекомендательных документах международных агентств. Однако трудности выбора подходящего ПИСП отмечаются многими исследователями, так как зачастую он зависит от конкретной патологии, типа клинического испытания и постановки авторами/экспертами целей и задач. Как и с многими хроническими патологиями, пациенты с АГ пребывают в определенном континууме состояний, определяющихся степенью тяжести (смягчить которую можно заметно и в короткие сроки) и стадией (практически не поддающейся коррекции). Поэтому важно располагать надежными и краткими опросниками для пациентов с определенной патологией. Кроме того, оперируя адекватными данными, полученными с помощью болезнь-специфических ПИСП, становится возможным провести важный вариант экономического анализа — затраты-полезность (cost-utility analysis) [7]. Последний является одним из самых сложных и тонких методов экономического анализа, наиболее важен в концепции ценностно-ориентированного здравоохранения (клиническая, экономическая и пациент-ориентированная польза).

На первом этапе работы был описан процесс создания многомерного и многофакторного болезнь-специфического ПИСП для пациентов с АГ [8]. В рамках первой части исследования были проведены

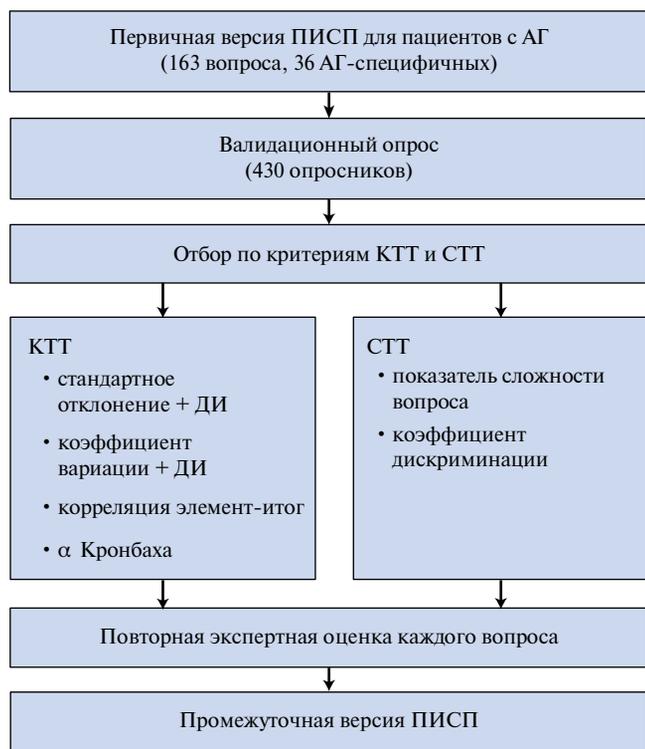


Рис. 1. Дизайн второго этапа разработки ПИСП для пациентов с АГ. Массовый опрос и селекция вопросов.

Сокращения: ПИСП — показатель исходов, сообщаемых пациентами, АГ — артериальная гипертензия, КТТ — классическая теория тестирования, СТТ — современная теория тестирования, ДИ — доверительный интервал.

интервьюирование и пилотное анкетирование пациентов, последующая оценка состава опросника, что во многом сократило его объем. Нынешний этап работы нацелен на привлечение специальных статистических методов анализа психологических тестов, которые дополняют качественную экспертизу.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В качестве методических рекомендаций по созданию и валидации ПИСП использовались руководства и документы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [9], Международного общества исследований в области фармакоэкономики и клинических исходов (ISPOR) [10], Международного общества по исследованиям качества жизни (ISOQOL) [11]. Исследование было выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-15- 01177).

Валидационное исследование. Опрос с первичной версией ПИСП [8] проводился в условиях амбулаторного отделения крупного многопрофильного медицинского центра.

В основную группу были последовательно включены пациенты с АГ 1-3 степени тяжести, которые впервые оказались на приеме у специалиста-гипертензиолога (один из авторов статьи), при этом статус получаемой антигипертензивной терапии не учитывался. Вторую группу участников составили условно здоровые добровольцы.

Общими критериями включения были возраст не менее 18 лет, возможность понять цель и инструкции по заполнению, самостоятельно прочесть и ответить на вопросы печатной формы ПИСП.

Основными критериями невключения стали: оцениваемый субъективно врачом когнитивный дефицит или известный клинический диагноз энцефалопатии любой этиологии 2 и более высокой степеней тяжести, серьезная соматическая патология (сердечно-сосудистая или некардиальная), которая требовала стационарного (в том числе оперативного) лечения в ближайшее время. Всем участникам было предложено заполнить опросник после беседы с врачом и подписания формы информированного согласия.

Статистический анализ. Отбор вопросов проводился на основании классической теории тестов (classical test theory, КТТ) и современной теории тестирования (item response theory, СТТ).

При отборе вопросов на основании КТТ были использованы следующие 6 критериев их оценки:

1. Чувствительность (sensitivity) элемента определялась по стандартному отклонению. Вопрос мог рассматриваться как неподходящий, если значение стандартное отклонение (SD) было $<1,0$.

1.1. Отдельным критерием являлись показатели обеих границ 95% доверительного интервала стандартного отклонения и для приемлемости вопроса должны были иметь значения выше 1,0. Желательно, чтобы этому условию удовлетворяло не значение точечной оценки SD, а ее нижняя граница 95%.

2. Чувствительность вопроса оценивалась также посредством коэффициента вариации (CV) ответов; чтобы вопрос остался в промежуточной версии опросника, значение CV должно было превышать 20 единиц.

2.1. Подобно доверительному интервалу для стандартного отклонения, те же требования предъявлялись и к 95% доверительному интервалу коэффициента вариации, нижняя граница которого должна была находиться выше показателя 20 единиц.

3. Репрезентативность (representativeness) вопроса оценивалась на основании коэффициента корреляции “элемент-итог”. Вопрос считался подходящим, если показатель корреляции Пирсона между средним значением ответов вопроса и средним значением ответов его сферы превышал значение $CV=0,5$.

4. Внутренняя согласованность (internal consistency) определялась исходя из показателя коэффициента α Кронбаха, значение которого должно было превышать 0,5.

При отборе вопросов на основании принципов СТТ были использованы два критерия, значения которых оценивали методом максимума правдоподобия:

1. Коэффициент дискриминации a (discrimination estimate). Основной принцип: чем выше коэффициент a , тем выше информативность элемента. Если значение коэффициента превышало значение $a > 0,5$, то вопрос мог быть оставлен в опроснике.

2. степень сложности вопроса (value of degrees of difficulty), определяемая четырьмя коэффициентами b_1, b_2, b_3 и b_4 и удовлетворяющими неравенству $b_1 < b_2 < b_3 < b_4$. При этом значения крайних элементов b_1 и b_4 должны были находиться в диапазоне от -3 до $+3$. В противном случае, вопросы, у которых значения этих элементов выпадали за пределы указанного диапазона, становились претендентами на удаление из опросника, поскольку распределение ответов на них будет смещено к одной из крайностей (ответы с баллами 1 или 5).

Каждый вопрос оценивался на основании восьми описанных выше критериев. Если элемент отвечал четырем и более из них, то он мог быть оставлен в структуре опросника. Кроме того, определялась важность и смысловая насыщенность вопроса на основании повторной оценки экспертной группой. Таким образом, посредством совместного применения статистического анализа и экспертных оценок формировались логика и информативность второй промежуточной версии ПИСП (рис. 1).

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью некоммерческого пакета с открытым кодом программ R Statistics (ver. 3.1.0, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Австрия) и пакета программ SPSS (ver. 23.0, IBM, Chicago, IL, США). Уровень статистической значимости для различий был задан как $p < 0,05$. Использованы также специализированные программы: IRTShiny Version 1.1 (<http://kylehamilton.net/shiny/IRTShiny/>); Classical Test Theory (Item Analysis) — <http://kylehamilton.net/shiny/CTTShiny/> Для анализа надежности (Reliability Analysis) использовали программу jamovi (<https://www.jamovi.org/>).

Результаты

В анкетировании участвовало 430 человек. Возвращено 407 заполненных ПИСП: 359 от пациентов с АГ: средний возраст $62,3 \pm 11,7$ лет, 56,8% женщин; АГ 1 степени — 139 пациентов, АГ 2 степени — 136 пациентов, АГ 3 степени — 84 пациента; 48 от условно здоровых добровольцев (средний возраст $38,8 \pm 10,5$ лет, 70,8% женщин). Эффективность заполнения опросника составила 94,7%, а среднее время запол-

нения составило $24 \pm 4,2$ мин (для пациентов с АГ, так как здоровые добровольцы не отвечали на вопросы, касающиеся лечения). Все респонденты, которые заполнили опросник и с которыми удалось провести послетестовую беседу ($n=128$), сообщили врачу-исследователю, что вопросы и варианты ответов были сформулированы корректно и не вызывали трудностей при анкетировании.

Анализ частотного распределения показал, что при заполнении ПИСП было 11,4% пропущенных ответов. Недостающие данные были проанализированы тестом Литтла на полностью случайные пропуски (Little's Missing Completely at Random Test): $\chi^2=347$, $p=0,39$. Результаты теста показали, что распределение согласуется с нормальным, а пропуски являются случайными. Пропущенные данные были таким образом восстановлены методом множественного восстановления (multiple imputations).

Сформированная на основании понятийной структуры первичная версия опросника, состояла из общей (“неспецифической”) части, включавшей сферы “физиология” (PHY) с 43 вопросами (5 подсфер: физические симптомы, общее самочувствие и витальность, самооценка здоровья, ограничивающее влияние состояния физического здоровья, динамика физического здоровья), “психология” (PSY) — 42 вопроса (5 подсфер: эмоционально-поведенческие симптомы, когнитивные симптомы, общее психическое благополучие, ограничивающее влияние состояния психического здоровья, динамика психического здоровья), “социальной” сферы (SOC), которая содержала 15 вопросов (4 подсферы: социальная фрустрированность, социальные ресурсы, влияние физического и психического здоровья на социальную активность), и домена “лечения” (THER) с 27 элементами (6 подсфер: общая удовлетворенность лечением, физические изменения в связи с лечением, психологические изменения в связи с лечением, влияние режима лечения на повседневную жизнь, приверженность рекомендациям относительно режима лечения и образа жизни), и АГ-специфичной части, (13 вопросов в схожих с общей частью субдоменах PHY и THER, 4 вопроса — в PSY и 6 — в SOC).

Таким образом, всего было оценено 163 вопроса (из них 36 вопросов, касающихся исключительно АГ). Для каждого вопроса показатели критериев КТТ и СТТ представлены в таблице 1 (<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-116-125>, см. в конце эл. версии журнала на стр. 116-125). Из них соответствовали всем 8 критериям 27 вопросов (2 вопроса АГ-специфичных, 20 в сфере PHY, 4 в сфере PSY, 1 в сфере SOC). Несмотря на удовлетворительные показатели, вопросы PHY_4_3, PHY_4_5 и PHY_4_8 были удалены в связи с низкой практической значимостью, вопросы PHY_4_10 и PHY_4_12 исключены,

так как оказались дублирующими, а PHU_4_14 и PHU_4_17 не включались в промежуточную версию, потому как схожие вопросы имелись в АГ-части (HTN_SOC_5, HTN_SOC_7, соответственно). Ни одному из представленных критериев не отвечали 3 вопроса (THER_6_7 “Как часто Вы принимаете лекарства по совету знакомых или по собственному усмотрению без назначения врача?”, THER_7_1 “Как часто Вы пропускаете назначенные визиты к врачу?”, HTN_THER_14 “Как часто Вы питаетесь в заведениях быстрого питания (“фаст-фуд?”), и они были исключены из промежуточной версии опросника.

Из 36 вопросов АГ-части, 11 соответствовали ≥ 5 критериям; в общей части таких элементов оказалось 87 (из них 33 в домене PHU, 35 — в сфере PSY, 8 — в сфере SOC, 11 — в домене THER). Последовательная экспертная оценка позволила удалить дополнительно 3 вопроса из АГ-части (HTN_SOC_4, HTN_THER_10, HTN_THER_11), исходя из их недостаточной практической значимости. Из общей части были, дополнительно к уже упомянутым, исключены 28 элементов, из них: 7 PHU-вопросов (практическая незначимость, дублирование вопросов из АГ-части, расхождение с концептом АГ), 15 PSY-вопросов (низкая надежность, практическая незначимость), 3 SOC-вопроса (практическая незначимость, дублирование АГ-части), 3 THER-вопроса (практическая незначимость, дублирование АГ-части).

Симметричное распределение критериев наблюдалось у 25 вопросов (из них 9 АГ-специфичных); эти вопросы вновь оценивались авторами, в результате чего 11 (АГ — 5, PSY — 1, THER — 5 вопросов) были оставлены в промежуточной версии (в силу смыслов насыщенности, практической важности и для сохранения структуры концептуальной модели).

Для 40 вопросов было зарегистрировано менее 4 критериев (кроме трех вопросов, описанных выше) соответствия, 9 из них оставлены после экспертной оценки (7 вопросов АГ-части, вопросы PSY_5_5 и SOC_1_1 в соответствующих сферах, все вопросы исходя из их практической значимости).

Обоим основным статистическим критериям КТТ и СТТ (показатель надежности и трудность вопроса, соответственно) не соответствовали 46 вопросов (из них 21 вопрос в части АГ). Из этих элементов, для которых оба критерия не были выполнены, только 16 были оставлены в промежуточной версии шкалы (11 вопросов АГ-специфичных, по 2 вопроса в сферах PSY и THER, 1 вопрос в сфере SOC) благодаря их практической значимости и смыслов насыщенности.

С учетом значимого сокращения пула вопросов и для облегчения последующей процедуры валидации, АГ-специфичные вопросы были интегрированы в соответствующие сферы основной части ПИСП. Таким образом вопросы HTN_PHU_1-12 остались в субсфере “физические симптомы”; элементы HTN_

PSY_1-4 составили дополнительную субсферу “гипо- и гипернозогнозия” в домене PSY; вопрос HTN_SOC_3 дополнил субсферу “социальные ресурсы в лечении АГ”, а вопросы HTN_SOC_5,7 — субсферу “влияние физического здоровья на социальную активность”; вопросы HTN_THER_1,2 вошли в субдомен “общая удовлетворенность лечением”, HTN_THER_3-5 — в субсферу “приверженность лекарственной терапии”. Из промежуточной версии ПИСП были удалены субсферы “динамика физического здоровья”, “влияние психического здоровья на социальную активность”. В итоге, промежуточный вариант ПИСП обозначен 80 вопросами (19 вопросов в сфере PHU, 22 вопроса в сфере PSY, 6 — в сфере SOC, 13 — в сфере лечения (THER), а также 20 АГ-специфичных элементов) (Приложение 1, <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-126-129>, см. в конце эл. версии журнала на стр. 126-129).

Обсуждение

Экспертный выбор, создание понятийной структуры и разработка будущего опросника являются одними из самых важных и сложных этапов. Однако, когда этот этап пройден, возникает необходимость отбора смыслов насыщенности, практически значимых, наиболее надежных вопросов. Важным этапом второй части исследования стала необходимость получить достаточный массив данных для статистического анализа.

Самым распространенным методом социальных и психологических исследований является массовый опрос. Это тем более важно при разработке новых или адаптации известных иноязычных ПИСП, так как вклад пациентов и следующее за заполнением интервьюирование — один из способов подтверждения содержательной валидности (content validity) [9]. Поэтому была предпринята попытка широкого охвата популяции пациентов с АГ, в особенности на амбулаторном этапе лечения в максимально приближенных к реальным условиям клинической практики. Тем не менее, массовость анкетирования неизбежно приводит к неполноте полученных данных, что зачастую связано с недостижимостью некоторых респондентов, усталостью или невнимательностью (при заполнении опросников большого объема), культурно-этническими и социальными особенностями индивидуумов в выборке [12]. В связи с большим объемом первичной версии ПИСП, вероятно, усталость или невнимательность респондентов явились основной причиной потери десятой доли требуемых данных, о чем свидетельствует результат теста MCAR Литтла.

Полученный банк данных ответов стал основной для оценки каждой единицы АГ-специфичного ПИСП по двум принципам психометрии — КТТ и СТТ, методы которых были использованы совместно.

Методы КТТ, которая также называется истинной теорией оценки (true score theory), легко доступны для понимания и использования. Основными критериями КТТ в данной работе считались стандартное отклонение и надежность (свобода от случайных ошибок). Стоит отдельно отметить, что авторы не оценивали факторную нагрузку вопроса. Это связано с значительным объемом вопросов, количеством сфер и субсфер, то есть вероятность получить недостоверный результат распределения по факторам была довольно высока. Для опросника Нурег-PRO эксплораторный факторный анализ был проведен на этапе первичного отбора вопросов [13], что, принимая во внимание небольшой изначальный кандидатный пул, было вполне резонно.

Следует отметить, что несмотря на признанность КТТ, в ней не учитываются латентные характеристики (latent trait) и способности/умения/навыки (ability) респондентов, и поэтому оценка надежности вопросов может быть неадекватной. В дополнение к КТТ, таким образом, была реализована оценка, базирующаяся на принципах СТТ — различия в кривых характеристик вопроса (item characteristics curves) и трудности вопросов. СТТ, являясь вероятностной и математически-обоснованной моделью, обладает тремя неоспоримыми преимуществами над КТТ: оценка дееспособности респондента не зависит от конкретного вопроса, механизм оценки не зависит от тестируемой популяции, точность механизма оценки способности респондента также может быть определена. При использовании СТТ можно определить нелинейную зависимость между ответом респондента и потенциальным его качеством или же описать связь между ответом и лежащим в основе вопроса фактором (скрытой характеристикой). Однако принципы СТТ довольно трудны в понимании и поэтому применение ограничено, в основном, разработкой учебных тестов [14].

Одно из важных соображений в рамках применения СТТ для разработки ПИСП касается надежности, размера и содержания. В среде специалистов растет понимание того, что комбинации качественных вопросов могут способствовать разработке наиболее валидных и кратких ПИСП, которые бы снизили “время респондента”. Для этого предпринимаются попытки не оценивать ПИСП как целостный концепт, а определять надежность и важность отдельных вопросов, основываясь на особенностях ответа пациентов. Активное внедрение СТТ и компьютер-

ных программ адаптивного тестирования позволило создать систему PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System), подбирающую из объемной базы вопросов минимальное количество максимально информативных элементов исходя из клинических характеристик пациента [15].

Большинство вопросов были удалены на основании комбинации методов КТТ и СТТ, однако значимые для общей структуры элементы, несмотря на несоответствие критериям у некоторых из них, были оставлены, исходя из оценки экспертной группой. Например, большинство несоответствующих вопросов АГ-части были оставлены, а вопросы заключительного субдомена THER (в общей и АГ-части) были исключены, значимо сокращена субсфера приверженности рекомендациям по изменению образа жизни. Элементы этой сферы разрабатывались на основании клинического суждения авторов и теоретической проблематики лечения пациентов с АГ (выбор ожидаемых вариантов врачебных рекомендаций, столь же объективно отражающих общую приверженность, как и прием антигипертензивной терапии). Вероятно, культурные, социологические и возрастные особенности, наряду с некоторым смещением выборки (более длительное течение АГ, известное пациенту направление в специализированный медицинский центр) могло повлиять на недостаточное соответствие предъявляемым критериям отбора.

Заключение

Разработка болезнь-специфичного опросника по исходам, сообщаемым пациентами с АГ, прошла второй этап с применением методов классической и современной теорий тестирования, экспертными оценками. Полученные результаты позволили сократить его объем более чем вдвое за счет исключения неподходящих — дублирующих, ненадежных, сложных для понимания элементов. Кроме того, в промежуточной версии ПИСП сохранилась прежняя структура и концептуальная модель. Следующим этапом планируется проведение анализа валидности, надежности и чувствительности.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

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

Литература/References

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392:1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
2. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *The Lancet*. 2018;392:2052-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
3. Trevisol DJ, Moreira LB, Kerkhoff A, et al. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2011;29:179-88. doi:10.1097/HJH.0b013e328340d76f.
4. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
5. Youssef RM, Moubarak II, Kamel MI. Factors affecting the quality of life of hypertensive patients. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 2005;11:109-18.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Yagudina RI, Sorovikov IV. Methodology of Cost-Utility Analysis in Pharmacoeconomic Studies. *Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2012;5:9-12. (In Russ.) Ягудина Р. И., Сороковиков И. В. Методология проведения анализа "Затраты-полезность" при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2012;5:9-12.
8. Ionov MV, Zvartau NE, Dubinina EA, et al. Hypertension specific patient-reported outcome measure. Part I: development and primary evaluation *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):54-60. (In Russ.) Ионов М. В., Звартай Н. Э., Дубинина Е. А., и др. Болезнь-специфичный опросник по исходам, сообщаемым пациентами с артериальной гипертензией. Часть I: создание и первичная оценка. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-54-60.
9. US Department of Health and Human Services (USDHHS). Guidance for industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims> (13 April 2019).
10. Eremenco S, Coons SJ, Paty J, et al. PRO data collection in clinical trials using mixed modes: report of the ISPOR PRO mixed modes good research practices task force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;17:501-16. doi:10.1016/j.jval.2014.06.005.
11. Reeve BB, Wyrwich KW, Wu AW, et al. ISOQOL recommends minimum standards for patient-reported outcome measures used in patient-centered outcomes and comparative effectiveness research. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2013;22:1889-905. doi:10.1007/s11136-012-0344-y.
12. Pedersen AB, Mikkelsen EM, Cronin-Fenton D, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clin Epidemiol*. 2017;9:157-66. doi:10.2147/CLEP.S129785.
13. Zhi L, Qiaojun L, Yanbo Z. Development and validation of patient-reported outcomes scale for hypertension. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 2015;27:369-76. doi:10.1093/intqhc/mzv060.
14. Bock RD. A Brief History of Item Theory Response. *Educ Meas Issues Pract* 1997;16:21-33. doi:10.1111/j.1745-3992.1997.tb00605.x.
15. Bjorner JB, Rose M, Gandek B, et al. Difference in method of administration did not significantly impact item response: an IRT-based analysis from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) initiative. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2014;23:217-27. doi:10.1007/s11136-013-0451-4.

Ассоциация полиморфных вариантов гена *ADRB1* с сократительной дисфункцией миокарда и адренореактивностью эритроцитов у пациентов с нарушениями ритма

Афанасьев С. А., Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Борисова Е. В.

Цель. У пациентов с нарушениями ритма сердца изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена бета1-адренорецептора *ADRB1* с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и адренореактивностью мембран их эритроцитов.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов с фибрилляцией предсердий и ХСН I-III функциональных классов (ФК) (NYHA). Выполнено стандартное клиническое обследование пациентов, включающее тест шестиминутной ходьбы и эхокардиографическое исследование сердца. Определены полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly), rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена β 1-адренорецептора *ADRB1* и β -адренореактивность мембран эритроцитов (Б-АРМ).

Результаты. Получена статистически значимая обратная корреляция Б-АРМ с фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,336$, $p=0,021$) и прямая корреляция с конечным систолическим объемом ($r=0,320$, $p=0,039$). В зависимости от ФК сердечной недостаточности отмечалась выраженная тенденция ($p=0,058$) увеличения Б-АРМ. У пациентов I ФК — 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., II ФК — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед., III ФК — 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. Наличие у пациентов диастолической дисфункции сочеталось со снижением адренореактивности организма. Медиана показателя Б-АРМ в группе пациентов с диастолической дисфункцией была достоверно ($p=0,021$) выше (33,04 (16,30; 47,29) усл. ед.), чем в группе без диастолической дисфункции (15,91 (11,10; 26,47) усл. ед.). В исследуемой выборке не установлено статистически значимых различий по частоте диастолической дисфункции у носителей разных генотипов полиморфных вариантов rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* ($p=1,0$ и $p=0,058$, соответственно). Выявлена ассоциация ($p=0,042$) носительства мозаичного генотипа 145AA rs1801252 с высокими показателями Б-АРМ (32,5 (14,6; 47,3) усл. ед.) в сравнении с гетерозиготным генотипом 145AG (16,3 (11,7; 31,5) усл. ед.). В исследуемой выборке не установлена статистически значимая ассоциация Б-АРМ с носительством гомо- и гетерозиготных генотипов варианта rs1801253 гена *ADRB1*.

Заключение. Изучаемые варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией β -адренорецепторов мембран эритроцитов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-47-52>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, адренореактивность, полиморфизм гена *ADRB1*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование: Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, рук. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Реброва Т. Ю.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Муслимова Э. Ф. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Борисова Е. В. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8705-8533.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 rebrova@cardio-tomsk.ru

Б-АРМ — β -адренореактивность мембран эритроцитов, ДД — диастолическая дисфункция, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, НРС — нарушения ритма сердца, СНС — симпатическая нервная система, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография сердца, β -АР — β -адренорецепторы, *ADRB1* — ген β 1-АР, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Рукопись получена 05.04.2019
 Рецензия получена 11.04.2019
 Принята к публикации 18.04.2019



Association of polymorphic variants of *ADRB1* gene with contractile myocardial dysfunction and erythrocyte adrenoactivity in patients with rhythm disorders

Afanasiev S. A., Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Borisova E. V.

Aim. To study the association of the rs1801252 (A145G, Ser49Gly) and rs1801253 polymorphic variants (G1165C, Gly389Arg) of the β 1-adrenoreceptor *ADRB1* gene with the clinical manifestations of chronic heart failure (CHF) and the adrenoactivity of their erythrocyte membranes in patients with cardiac arrhythmias.

Material and methods. The study included 47 patients with atrial fibrillation and I-III FC CHF. A standard clinical examination of patients was performed, including a six-minute walk test and an echocardiographic study. The rs1801252 (A145G, Ser49Gly), rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) polymorphic variants of the β 1-adrenoreceptor *ADRB1* gene and β -adrenoactivity of erythrocyte membranes were determined.

Results. A statistically significant inverse correlation of β -adrenoactivity of erythrocyte membranes with the left ventricular ejection fraction ($r=-0,336$, $p=0,021$) and a direct correlation with the end-systolic volume ($r=0,320$, $p=0,039$) were defined. Depending on the FC of CHF, there was a pronounced tendency ($p=0,058$) of β -adrenoactivity increasing. In patients with I FC — 25,88 (12,07; 46,37) relative units, II FC — 30,54 (14,50; 43,36) relative units, III FC — 37,74 (33,67; 41,81) relative units. Diastolic

dysfunction in patients was combined with a decrease in the adrenoactivity of the organism. The median of β -adrenoactivity of erythrocyte membranes in the group of patients with diastolic dysfunction was significantly ($p=0,021$) higher (33,04 (16,30; 47,29) relative units) than in the group without diastolic dysfunction (15,91 (11,10; 26,47) relative units). In the studied sample, there were no statistically significant differences in the frequency of diastolic dysfunction in carriers of different genotypes of the rs1801252 and rs1801253 polymorphic variants of the *ADRB1* gene ($p=1,0$ and $p=0,058$, respectively). An association ($p=0,042$) of a carrier of the homozygous 145AA rs1801252 genotype with high β -adrenoactivity of erythrocyte membranes (32,5 (14,6; 47,3) relative units) was detected in comparison with the heterozygous 145AG genotype (16,3 (11,7; 31,5) relative units). In the studied sample, there was no statistically significant association of β -adrenoactivity with the carrier of homozygous and heterozygous genotypes of the rs1801253 variant of the *ADRB1* gene.

Conclusion. The studied rs1801252 and rs1801253 variants of the *ADRB1* gene have different associations with impaired diastolic function of the myocardium and desensitization of erythrocyte β -adrenoreceptors.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):47–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-47-52>

Key words: atrial fibrillation, heart failure, adrenoactivity, *ADRB1* gene polymorphism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding: The work was performed in the framework of fundamental research № АААА-А15-115123110026-3.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Borisova E. V. ORCID: 0000-0002-8705-8533.

Received: 05.04.2019 **Revision Received:** 11.04.2019 **Accepted:** 18.04.2019

Убедительно показано, что развитие и прогрессирование хронических сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе нарушений ритма сердца (НРС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) сопровождается стойким изменением активности симпатoadrenalовой системы. В условиях длительной гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) реакция органов и тканей утрачивает адаптивно-приспособительный характер и в них начинают развиваться патологические изменения [1, 2]. Это сопровождается уменьшением почти в два раза общей плотности β -адренорецепторов (β -АР) на мембране кардиомиоцитов и нарушением сопряжения остальной части рецепторов с аденилатциклазой [3]. В эксперименте показано, что моделирование сердечной недостаточности сопровождается торможением Gas, аденилатциклазы V и VI, которые являются лимитирующими компонентами системы β -АР [4].

Хорошо известно, что в норме для кардиомиоцитов характерно преобладание β 1-АР. β 1-адренорецепторы напрямую влияют на внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку регулируя его инотропную и хронотропную функции. Отмечено, что полиморфные варианты и/или изменение экспрессии гена, кодирующего β 1-АР, может определять функционирование и количество этих рецепторов, а значит, в известной мере влиять на риск развития сердечной недостаточности или нарушений ритма сердца [5].

В настоящее время известно два полиморфизма гена β 1-АР (*ADRB1*), ассоциированных с однонуклеотидными заменами в позиции 145 A \rightarrow G (Ser49Gly), а также 1165G \rightarrow C (Arg389Gly) [5]. Показано, что носительство аллеля 145G проявляется более высокой базальной и стимулированной бета-агонистом активностью аденилатциклазы, а также более выраженным снижением экспрессии гена под действием агонистов [5]. Для носительства аллеля 389Gly отмечена ассоциация с более низкой активностью рецепторов при взаимодействии с агонистами [6].

Изменение вегетативной регуляции при хронических патологиях сердечно-сосудистой системы является системным. При этом, показано, что эритроциты, как и другие клетки организма, отвечают на состояние длительной гиперактивации СНС

уменьшением плотности адренорецепторов и снижением адренореактивности эритроцитов [7]. Предполагается, что влияние β -адреноблокатора на осморезистентность эритроцитов отражает адренореактивность организма и может быть использовано в качестве одного из критериев прогноза развития кардиоваскулярных событий [8]. В современной литературе нет данных о сопряженности клинической картины больных с сочетанным течением НРС и ХСН, адренореактивности их эритроцитов с носительством полиморфных вариантов гена β 1-АР (*ADRB1*).

Цель исследования: у пациентов с НРС изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена β 1-АР *ADRB1* с клиническими проявлениями ХСН и адренореактивностью мембран эритроцитов.

Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов, находившихся на лечении в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. У всех пациентов была верифицирована фибрилляция предсердий (ФП) и ХСН разных функциональных классов (NYHA). Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации.

Критериями включения были: ФП (пароксизмальная, персистирующая, длительно существующая более 12 месяцев), ХСН. Критерием исключения являлись: выявление злокачественных опухолей в течение последних 5 лет, миокардиты, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, наличие врожденного порока сердца, фракция выброса (ФВ) менее 40%, эндокринологические заболевания.

Всем пациентам был выполнен комплекс клинико-инструментальных методов исследования. Комплекс включал выполнение теста шестиминутной ходьбы [9] для определения функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (I ФК определяли, если пройденное расстояние составляло 426-550 метров, II ФК — при расстоянии 300-425 м,

Таблица 1

**Клинико-демографическая характеристика
обследованных пациентов
с нарушением ритма и ХСН (n=47)**

Показатели	Значение (Me (Q1; Q3))
Возраст, годы	62,0 (54,5; 68,0)
Мужчины	21 (44,6%)
Пароксизмальная фибрилляция предсердий	30 (63,8%)
Персистирующая фибрилляция предсердий	14 (29,8%)
Постоянная фибрилляция предсердий	3 (6,4%)
Синдром слабости синусового узла	7 (14,9%)
Наличие ишемической болезни сердца	19 (40,4%)
Сердечная недостаточность (НУНА):	
ФК I	27 (57,5%)
ФК II	18 (38,3%)
ФК III	2 (4,2%)
Диастолическая дисфункция:	
есть	17 (36,2%)
нет	26 (55,3%)
не определено	4 (8,5%)
Артериальная гипертензия	42 (89,4%)
Вариант rs1801252 гена <i>ADRB1</i> :	
145AA	28 (59,6%)
145AG	19 (40,4%)
145GG	0
Вариант rs1801253 гена <i>ADRB1</i> :	
1165CC	23 (48,9%)
1165CG	20 (42,6%)
1165GG	4 (8,5%)

III ФК — при расстоянии 150-300 м, IV ФК — при расстоянии менее 150 м), а также эхокардиографическое исследование сердца. Эхокардиографию сердца (ЭхоКГ) проводили на аппарате Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, определением размеров отделов сердца и ФВ левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона [9].

В лабораторных исследованиях были использованы образцы венозной крови, взятые однократно при включении пациента в исследование. Генетические анализы проводили, используя образцы геномной ДНК, полученные из лейкоцитов периферической крови с помощью набора “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, США). У каждого пациента методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов “SNP-express” (НПФ ЛИТЕХ, Россия) определены полиморфные варианты rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена β 1-АР *ADRB1*.

Для определения β -адренореактивности мембран эритроцитов (Б-АРМ) использовали коммерческий набор реактивов БЕТА-АРМ АГАТ (ООО “Агат-Мед”, Россия). Принцип определения β -адренореактивности основан на эффекте повышения устойчивости эритроцитов к гипосмотическому гемолизу

Таблица 2

**Основные показатели ЭхоКГ
в общей выборке пациентов (n=47)**

Показатель	Значение (Me (Q1; Q3))
ФВ ЛЖ (%)	66,0 (64,0; 70,0)
КДР (мм)	49,0 (46,0; 52,0)
КСР (мм)	30,5 (29,0; 34,0)
КДО (мл)	100,0 (89,0; 117,0)
КСО (мл)	33,0 (28,0; 39,0)
пик_Е (см/с)	68,0 (52,0; 88,5)
пик_А (см/с)	67,0 (61,5; 73,0)
Е/А	0,79 (0,71; 1,20)

Сокращения: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

при блокаде β -АР. Референтные значения показателя находятся в пределах 2-20 усл. ед. [10].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ SPSS версии 13 (IBM, США). Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони или тест Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — 25-й и 75-й перцентили. Рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 5). Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%).

Результаты

В таблице 1 приведена клинико-демографическая характеристика включённых в исследование пациентов. Видно, что средний возраст включённых в исследование пациентов составил 62,0 (54,5; 68,0) года. Процентное соотношение мужчины/женщины было 44,6%/55,4%. Диагноз пароксизмальной формы ФП поставлен у 30 (63,8%) пациентов, персистирующей ФП — у 14 (29,8%), а постоянной ФП — только у 3 (6,4%) пациентов. В исследуемой выборке имелись пациенты с ХСН I, II и III ФК, составившие 57,5% (n=27), 38,3% (n=18) и 4,2% (n=2), соответственно.

В таблице 2 представлены данные, полученные при ЭхоКГ-исследовании сердца. Видно, что рассматриваемая выборка оказалась достаточно однородной по большинству параметров (ФВ ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР)) Однако анализ показателей пик Е и Е/А1 показал, что в выборке присутствовали пациенты как с низкими (52 см/с; 0,71), так и с высокими (88,5 см/с; 1,20) значениями.

Таблица 3

Сравнительная характеристика ЭхоКГ-показателей в зависимости от отсутствия и наличия ДД (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Группы пациентов		p
	С ДД (n=17)	Без ДД (n=26)	
ФВ ЛЖ (%)	68,0 (64,0; 70,5)	66,0 (65,0; 69,0)	0,43
КДР (мм)	49,0 (43,0; 50,0)	49,0 (47,0; 52,0)	0,24
КСР (мм)	31,0 (28,5; 33,0)	30,0 (29,0; 34,0)	0,54
КДО (мл)	100,0 (82,00; 112,0)	103,5 (94,0; 113,0)	0,37
КСО (мл)	32,0 (26,0; 38,0)	34,0 (29,0; 41,0)	0,61
Пик E (см/с)	50,0 (44,0; 50,0)	75,0 (62,0; 90,0)	0,016
Пик A (см/с)	62,0 (61,0; 70,0)	67,0 (49,5; 73,0)	0,078
E/A	0,71 (0,71; 0,79)	1,20 (1,03; 1,38)	0,013

Примечание: p — уровень значимости различий между группами, n — количество пациентов в группе.

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем.

Известно, что величина показателя пик E является одним из диагностических критериев диастолической дисфункции (ДД) миокарда [9]. С учетом этого исследуемая выборка пациентов была проанализирована на наличие у них ДД. Оказалось, что у 17 пациентов уверенно диагностирована ДД, а у 26 пациентов не выявлено нарушений диастолической функции. В связи с ФП в момент ЭхоКГ-исследования у 4 пациентов не представлялось возможным оценить диастолическую функцию сердца.

Показатели ЭхоКГ-исследования сердца для групп пациентов без и с наличием ДД приведены в таблице 3. Из представленных в таблице значений видно, что статистически значимые различия между группами проявились по таким показателям, как пик E (см/с) и отношения E/A1, для которых значения p составили 0,016 и 0,013, соответственно.

После определения Б-АРМ у пациентов, включённых в исследование, этот показатель был проанализирован с учётом проявления у них ХСН. Оказалось, что при наличии I ФК, величина Б-АРМ составила 25,88 (12,07; 46,37) усл. ед., а при наличии II ФК — 30,54 (14,50; 43,36) усл. ед. Для пациентов с III ФК, значение Б-АРМ оказалось самым высоким и составило 37,74 (33,67; 41,81) усл. ед. Несмотря на очевидную тенденцию, различия между группами пациентов разных ФК по Б-АРМ не достигли статистической значимости (p=0,058). Однако была получена статистически значимая корреляция Б-АРМ с рядом показателей ЭхоКГ исследования сердца. Так, установлена обратная корреляция с ФВ ЛЖ (r=-0,336, p=0,021) и прямая корреляция с конечным систолическим объёмом (КСО) (r=0,320, p=0,039).

Поскольку рассматриваемая нами выборка пациентов, по результатам ЭхоКГ сердца, была разделена на группы не имеющих и имеющих ДД сердца, мы проанализировали эти группы по показателю Б-АРМ. Оказалось, что медиана этого показателя в группе пациентов без ДД соответствовала 33,04 (16,30; 47,29)

усл. ед., а в группе пациентов с ДД, она оказалась в два раза меньше и составляла только 15,91 (11,10; 26,47) усл. ед. Таким образом, в нашей выборке по показателю Б-АРМ подгруппы пациентов без и с наличием ДД различались более чем в 2 раза и это различие было статистически значимо (p=0,021).

По результатам генетического исследования в исследуемой выборке были определены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs1801252 (A145G, Ser49Gly) и rs1801253 (G1165C, Gly389Arg) гена *ADRB1*. Полученные результаты представлены в таблице 1. Для обоих рассматриваемых полиморфизмов гена *ADRB1*, распределение аллелей соответствовало распределению Харди-Вайнберга (p>0,05). При этом для варианта rs1801252 среди обследованных лиц отсутствовали носители гомозиготного генотипа 145GG, а частота аллеля 145G составила 20%. Для варианта rs1801253 носительство гомозиготного генотипа 1165GG выявлено только у 4 пациентов, а частота аллеля 1165G составила 30%.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с наличием у пациентов ДД миокарда. Для варианта rs1801252 развитие ДД зафиксировано как среди носителей гомозиготного генотипа 145AA, так и у носителей гетерозиготного генотипа 145AG, соответственно, в 40,0% (n=25) и в 38,9% (n=18) случаев. Для варианта rs1801253 развитие ДД среди носителей гомозиготного генотипа 1165CC наблюдалось в 26,1% (n=23) случаях, в то время как у носителей гетерозиготного генотипа 1165CG это было обнаружено более чем в половине 57,9% (n=19) случаев. Оценка диастолической функции миокарда выполнена только у одного носителя генотипа 1165GG, и у данного пациента отсутствовала ДД. При статистической оценке полученных результатов оказалось, что для вариантов rs1801252 и rs1801253 отсутствуют статистически значимые различия по частоте ДД у носителей разных генотипов, поскольку значи-

мость различий составила $p=1,0$ и $p=0,058$, соответственно.

Иное соотношение получено при анализе ассоциации полиморфных вариантов гена *ADRB1* с показателем Б-АРМ. Так, для варианта rs1801252 значения Б-АРМ оказались значительно выше при носительстве гомозиготного генотипа 145AA — 32,5 (14,6; 47,3) усл. ед., чем при носительстве гетерозиготного генотипа 145AG — 16,3 (11,7; 31,5) усл. ед. Носители генотипа 145 GG в выборке отсутствовали. Выявленное для варианта rs1801252 различие оказалось статистически значимым ($p=0,042$). Напротив, для варианта rs1801253 у носителей гомозиготных генотипов (1165 CC и 1165GG) и гетерозиготного генотипа (1165CG) значения показателя Б-АРМ составили 31,98 (14,5; 47,3); 36,69 (32,48; 40,89) и 18,99 (11,5; 41,2) усл. ед., соответственно. Несмотря на различие между медианами показателя Б-АРМ в группах, в исследуемой выборке отсутствовала его статистически значимая ассоциация с носительством конкретного генотипа варианта rs1801253 гена *ADRB1* ($p=0,182$).

Обсуждение

Проведенный анализ данных, представленных в таблице 1 показал, что рассматриваемая нами выборка пациентов достаточно однородна. Причем все они имели нарушение ритма и ХМН ишемического генеза. Однако в выборке присутствовали пациенты как без диастолической дисфункции, так и с её наличием. Оказалось, что наличие ДД статистически значимо сопряжено с низкими значениями Б-АРМ. Известно, что Б-АРМ является обратным показателем активности β -АР мембран [8]. С учетом этого, есть основания считать, что развитие ДД, а значит и нарушений процессов расслабления кардиомиоцитов, было характерно именно для пациентов с высоким уровнем влияния симпатического компонента вегетативной нервной системы. Это заключение вполне согласуется с существующим представлением о том, что хроническая ишемическая болезнь сердца характеризуется гиперсимпатикотонией [1, 3]. Однако в нашем исследовании присутствовала и достаточно представительная группа пациентов с отсутствием ДД миокарда, что сочеталось с выраженной десенситизацией β -АР. Можно предположить, что это является проявлением реализации компенсаторных механизмов организма пациентов в ответ на изменение их вегетативной регуляции. Действительно, показано, что уменьшение плотности β -АР обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца

и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией [3]. Вероятно, этому же способствует изменение соотношения количества $\beta 1$ и $\beta 2$ -АР. Показано, что в миокарде больных с ХСН ишемического генеза, содержание $\beta 1$ -АР уменьшается, в то время как число $\beta 2$ -АР не меняется [11].

С другой стороны, выявленные различия могли быть обусловлены особенностями генотипа пациентов. Для оценки состоятельности этого предположения нами рассмотрены два полиморфных варианта гена *ADRB1* (rs1801252 и rs1801253). Анализ результатов показал, что рассмотренные варианты гена имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией β -АР мембран эритроцитов. Так, носительство гетерозиготного генотипа CG (варианта rs1801253), статистически значимо чаще сочетается с нарушением расслабления миокарда. Напротив, вариант rs1801252, а именно, носительство гомозиготного генотипа AA статистически значимо ассоциировано с десенситизацией β -АР эритроцитарных мембран. Такой результат согласуется с представлением о том, что варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную локализацию своего проявления. При этом тот факт, что в рассматриваемой выборке пациентов, имеющих в анамнезе ФП и ХСН, отсутствовала статистически значимая трехсторонняя взаимосвязь между носительством одного из полиморфных вариантов гена *ADRB1*, показателем Б-АРМ и клиническим проявлением заболевания, свидетельствует о том, что в процессе развития патологии активируются и другие гуморальные системы организма. Именно взаимодействие между собой всего комплекса гуморальных факторов определяет соответствующую клиническую картину хронической патологии, и оказывает воздействие на состояние компонентов вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [1, 3].

Заключение

Исследуемые варианты rs1801252 и rs1801253 гена *ADRB1* имеют разную сопряженность с нарушением диастолической функции миокарда и десенситизацией β -АР мембран эритроцитов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3.

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

Литература/References

1. Obrezan AG, Kulikov NV. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. *Russ J Cardiol.* 2017;22(9):83-92. (In Russ.) Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22 (9):83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92.
2. Tan AY, Verrier RL. The role of the autonomic nervous system in cardiac arrhythmias. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:135-45. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00012-2.
3. Najafi A, Sequeira V, Kuster DW et al. β -adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart. *J Clin Invest.* 2016;46(4):362-74. doi:10.1111/eci.12598.
4. Guellich A, Mehel H, Fischmeister R. Cyclic AMP synthesis and hydrolysis in the normal and failing heart. *Pflugers Arch.* 2014;466(6):1163-75. doi:10.1007/s00424-014-1515-1. Epub 2014 Apr 24.
5. Rudik YuS. CHF and genetic polymorphism: the role of β -adrenoreceptors. *Serdceva nedostatnist.* 2009;2:20-7. (In Russ.) Рудык Ю. С. ХСН и генетический полиморфизм: роль β -адренорецепторов. *Сердцева недостатність.* 2009;2:20-7.
6. OMIM, MIM 109630, <https://www.omim.org/entry/109630?search=adrb1&highlight=adrb1> (18 Mar 2019)
7. Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 311. (In Russ.) Шляхто Е. В., Конради А. О., Цырлин В. А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. с. 311.
8. Malkova MI, Bulashova EV, Khazova EV. Specification of adrenoactivity of an organism with adrenoception of cell membrane in cardiovascular pathology. *Practical medicine.* 2013;3(71):20-3. (In Russ.) Малкова М. И., Булашова О. В., Хазова Е. В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина.* 2013;3(71):20-3.
9. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. 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. *Kardiologija.* 2018;58,S6:8-158. (In Russ) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58,S6:8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
10. Stryuk RI, Dlusskaya IG. Adrenoactivity and cardiovascular system. M., 2003. p.160. (In Russ.) Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М., 2003. с.160. ISBN. 5-225-04337-2.
11. Baker AJ. Adrenergic signaling in heart failure: a balance of toxic and protective effects. *Pflugers Arch.* 2014;466(6):1139-50. doi:10.1007/s00424-014-1491-5.

Морфологическое исследование телочитов в левом предсердии у пациентов с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий

Митрофанова Л. Б.¹, Хазратов А. О.¹, Гуршченков А. В.¹, Осадчий А. М.¹, Горшков А. Н.^{1,2}, Гальковский Б. Э.¹

Телочиты были обнаружены в предсердиях человека в 2005г. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, сопровождаемая воспалением и фиброзом, однако морфологический анализ телочитов при данной патологии еще не был выполнен.

Цель. Морфологический анализ телочитов левого предсердия у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Материал и методы. Материалом исследования послужили: стенка левого предсердия (ЛП) 10 пациентов с ФП, 10 — без ФП (аутопсийный материал) и фрагменты ЛП 2 пациентов с ФП (операционный материал). Выполнялось гистологическое, иммуногистохимическое и ультраструктурное исследование, выделение культур телочитов и конфокальная лазерная микроскопия.

Результаты. Было подтверждено наличие телочитов в ЛП. Морфометрический анализ выявил, что среднее количество телочитов в ЛП достоверно меньше в 3 раза у пациентов с ФП, чем без нее ($2,7 \pm 1,1$ против $8,2 \pm 3,0$ при $\times 400$). Корреляционный анализ показал значимые отрицательные связи количества телочитов с ФП, фиброзом, липоматозом и воспалением.

Заключение. Развитие воспаления и фиброза при ФП сопровождается потерей телочитов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):53–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-53-62>

Ключевые слова: телочиты левого предсердия, фибрилляция предсердий, конфокальная и электронная микроскопия, выделение культур.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б.* — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Хазратов А. О. — врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-1739-2480, Гуршченков А. В. — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8494-0646, Осадчий А. М. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-4709-617X, Горшков А. Н. — к.б.н., н.с., зав. лабораторией внутриклеточного сигналинга и транспорта, ORCID: 0000-0003-2303-1144, Гальковский Б. Э. — очный аспирант, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0002-5252-483X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lubamitr@yandex.ru

CD — cluster of differentiation, кластер дифференцировки, DAPI — 4',6'-diamidino-2-phenylindole, 4',6'-диамидино-2-фенилиндол, FIB-SEM — focused ion beam scanning electron microscope, сканирующая электронная микроскопия с помощью фокусируемого ионного пучка, NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская Ассоциация сердца, ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ФСБ — фосфатно-солевой буфер, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 05.02.2019

Рецензия получена 11.04.2019

Принята к публикации 18.04.2019



Morphological study of telocytes in the left atrium in patients with long-term persistent atrial fibrillation

Mitrofanova L. B.¹, Khazratov A. O.¹, Gurshchenkov A. V.¹, Osadchii A. M.¹, Gorshkov A. N.^{1,2}, Galkovsky B. E.¹

The telocytes were found in the human atria in 2005. Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder, accompanied by inflammation and fibrosis, however, the morphological analysis of telocytes in this pathology has not yet been performed.

Aim. To make morphological analysis of left atrial telocytes in patients with long-term persistent AF.

Material and methods. The study was based on the left atrial (LA) wall of 10 patients with AF, 10 without AF (autopsy material) and LP fragments of 2 patients with AF (surgical material). A histological, immunohistochemical, and ultrastructural study, telocyte culture isolation, and confocal laser microscopy were performed.

Results. The presence of telocytes in the LA was confirmed. Morphometric analysis revealed that the average number of telocytes in the LP was significantly less by 3 times in patients with AF than without it ($2,7 \pm 1,1$ vs $8,2 \pm 3,0$ with $\times 400$). Correlation analysis revealed significant negative associations of the number of telocytes with AF, fibrosis, lipomatosis, and inflammation.

Conclusion. The development of inflammation and fibrosis in AF is accompanied by the loss of telocytes.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):53–62
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-53-62>

Key words: left atrial telocytes, atrial fibrillation, confocal and electron microscopy, culture isolation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia.

Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Khazratov A. O. ORCID: 0000-0002-1739-2480, Gurshchenkov A. V. ORCID: 0000-0001-8494-0646, Osadchii A. M. ORCID: 0000-0003-4709-617X, Gorshkov A. N. ORCID: 0000-0003-2303-1144, Galkovsky B. E. ORCID: 0000-0002-5252-483X.

Received: 05.02.2019 Revision Received: 11.04.2019 Accepted: 18.04.2019

Впервые телочиты — интерстициальные клетки, подобные клеткам Кахаля, были обнаружены в миокарде предсердий человека в 2005г [1]. Телочиты были найдены традиционно с помощью электронной микроскопии и описаны в качестве клеток с очень тонкими и длинными телоподиями, имеющими подомы (дилатации) и подомеры (очень тонкие сег-

менты). Трёхмерная (3D) морфология телочитов была выявлена с помощью FIB-SEM-томографии (сканирующая электронная микроскопия с послойным травлением сфокусированным ионным пучком) [2]. Предыдущие исследования показали, что телочиты (интерстициальные пейсмекеры) участвуют в гетероклеточных контактах практически со всеми

Таблица 1
Характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

	Без ФП (N=10)	С ФП (N=10)
Возраст, (39-86 лет)	68±10	63±9
Пол	8	5
Длительность ФП (в месяцах)	-	30-192
Острый инфаркт миокарда	7	5
ТЭЛА	3	4
Инсульт	-	1
Диаметр левого предсердия (в мм)	40±5	56±13*
Хроническая сердечная недостаточность	10	10
Артериальная гипертензия	8	8
Сахарный диабет	3	4

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

клетками сердца: с кардиомиоцитами, сердечными стволовыми клетками/клетками-предшественниками, фибробластами, перицитами, макрофагами, тучными клетками, лимфоцитами, с клетками Шванна, эндотелиоцитами, адипоцитами и другими [3]. Считается, что телоциты имеют CD117+, DOG1+, CD34+, vimentin+, S100+, connexin 43+ — иммунофенотип. Клетки осуществляют межклеточные контакты, могут функционировать как механорецепторы/преобразователи, являются ключевыми “игроками” в сердечной регенерации и участвуют в аритмогенезе [4, 5]. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, сопровождаясь воспалительной инфильтрацией и фиброзом [6], однако морфологический анализ телоцитов при данной патологии еще не был выполнен.

Цель исследования: морфологический анализ телоцитов левого предсердия (ЛП) у пациентов с длительно персистирующей ФП.

Материал и методы

Материалом исследования послужили: 1) задняя стенка ЛП между устьями легочных вен 10 пациентов с длительно персистирующей формой ФП и 10 пациентов без ФП, умерших от ишемической болезни сердца (табл. 1), 2) фрагмент задней стенки ЛП 3 мм, резецированный во время выполнения модифицированной операции MAZE IV с применением радиочастотной абляции (РЧА) и методики “разрез-шов” у 2 пациентов с ревматическим пороком митрального клапана с длительно персистирующей формой ФП (женщины и мужчины) [7], 3) истории болезни и протоколы вскрытий. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Выполнялись: 1) гистоло-

гическое исследование с окрасками гематоксилином и эозином, по ван Гизону и трихромом Массона (в 20 случаях; аутопсийный материал), окрашивание полутонких срезов толуидиновым синим для дальнейшей электронной микроскопии (2 случая; операционный материал); 2) иммуногистохимическое исследование с антителами к CD3, CD45, CD117, DOG1, с коктейлем антител CD34/S100, CD34/connexin43, CD34/vimentin; 3) электронная микроскопия (2 случая; операционный материал); 4) выделение культур (2 случая; операционный материал); 5) фазово-контрастная и флюоресцентная микроскопия выделенных культур телоцитов; 6) конфокальная микроскопия с антителом к CD117 и коктейлями антител CD34/S100 и CD34/vimentin миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца (2 случая без ФП; секционный материал) и культуры телоцитов (1 случай; операционный материал); 7) морфометрия с подсчетом среднего количества телоцитов в одном поле зрения при увеличении 400, подсчетом среднего количества CD3+ и CD45+ — клеток на 1 мм^2 (в каждом препарате исследовалось не менее 20 полей зрения), определением относительной площади фиброзной и жировой ткани (отношение площади каждой ткани к площади гистологического препарата; во всех 20 аутопсийных случаях); 8) статистический анализ с использованием программы IBM SPSS Statistics 19, version 19.0.0. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Имуногистохимическое исследование с антителами к CD117, DOG1, с коктейлем антител CD34/S100, CD34/connexin43, CD34/vimentin проводилось на миокарде левого предсердия во всех 22 случаях аутопсийного и операционного материала, а также на поперечной ободочной кишке (в качестве контроля).

Для электронной микроскопии образцы миокарда фиксировались в 2,5% растворе глутарового альдегида на 0,1 М фосфатном буфере (ФСБ) в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего промывались в трёх сменах ФСБ. Далее выполнялась фиксация кусочков в 1% растворе тетроксид осмия на том же буфере, при той же температуре в течение 1 ч. После фиксации объекты были дегидратированы в серии растворов этанола возрастающей концентрации, пропитаны ацетоном и заключены в эпоксидную смолу Эпон. Были получены полутонкие срезы исследуемых образцов толщиной 1-2 мкм. Полутонкие срезы были окрашены толуидиновым синим и исследованы в световом микроскопе. Затем из блоков, содержащих клетки с гистологическими характеристиками телоцитов, на ультрамикротоме Leica UC7 были получены ультратонкие срезы толщиной 50-70 нм. Срезы были помещены на медные сетки и контрастированы в спиртовом растворе уранил-ацетата и водном растворе цитрата свинца. Электронно-

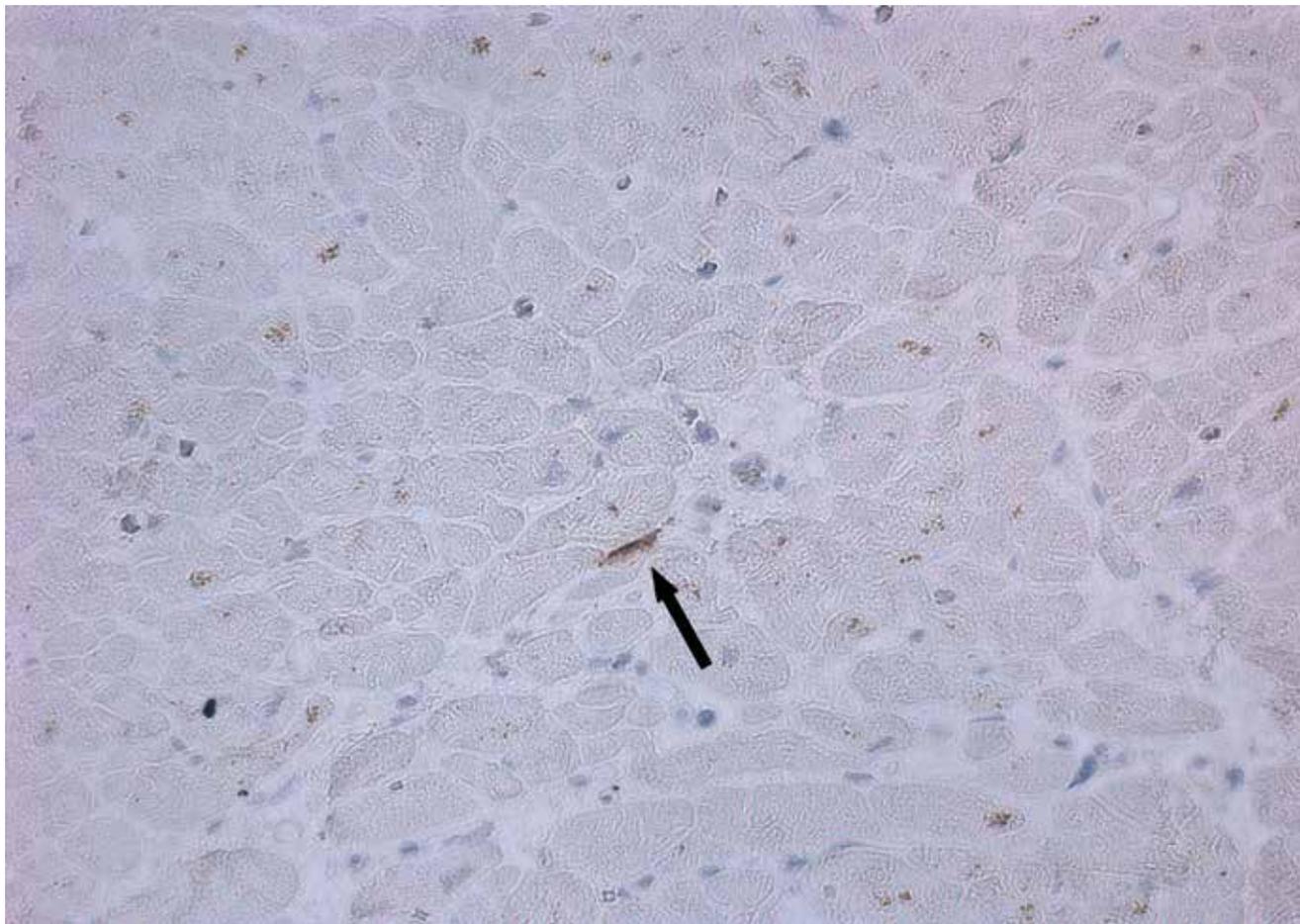


Рис. 1. Телоцит в миокарде ЛП у пациента без ФП (коричневое окрашивание; указан стрелкой), антитела к CD117; x200.

микроскопическое исследование срезов было выполнено на микроскопе JEOL JEM 1011. Электронные микрофотографии были получены с использованием камеры Morada (Digital Imaging Solutions Inc.).

Для выделения культур телоцитов, образцы миокарда в стерильных условиях доставлялись в лабораторию, где их измельчали до фрагментов величиной не более 1 мм в растворе 0,1% коллагеназы (тип II), после чего полученные суспензии инкубировали при 37° С в течении 60 мин. Далее в гомогенизаты добавляли в 5 кратном объеме питательную среду α -MEM, содержащую 10% фетальной коровьей сыворотки (ФКС), 1% глутамина и 1% смеси пенициллин/стрептомицин, одновременно добиваясь деактивации коллагеназы, затем помещали в пробирку и центрифугировали в течение 10 мин при 300 оборотах. После центрифугирования надосадочная жидкость удалялась, а в осадок добавлялась свежая питательная среда α -MEM. Полученную взвесь высевали на культуральные фласки площадью 25 см² в питательной среде. Первичные культуры инкубировали в стандартных условиях культивирования (5% CO₂, 37° С) до появления адгезивных фибробластоподобных клеток.

Каждые 48 часов производили замену 50% культуральной среды. После появления в культурах колоний стромальных клеток образцы отмывали от фрагментов тканей ФСБ и культивировали до достижения культурами субконфлюентности.

Для обогащения телоцитами первичной культуры стромальных клеток, культуры разделяли по градиенту адгезии. Клетки снимали с культуральных фласков 0,05% раствором трипсина, отмывали ФСБ, после чего высевали на новые культуральные фласки (пересев 1). Через 60 мин с фласков снимали культуральную среду, содержащую не прикрепившиеся клетки, и пересевали на новые фласки (пересев 2). Полученные культуры инкубировали в стандартных условиях. Затем их высевали на покровные стекла и инкубировали 48 ч, после чего фиксировали в 4% растворе параформальдегида 15 мин при комнатной температуре, после чего отмывались раствором ФСБ. Фиксированные культуры клеток хранились в свежем растворе ФСБ до проведения иммунофлуоресцентного и конфокального анализа.

Для флуоресцентной и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии использовали вторичные

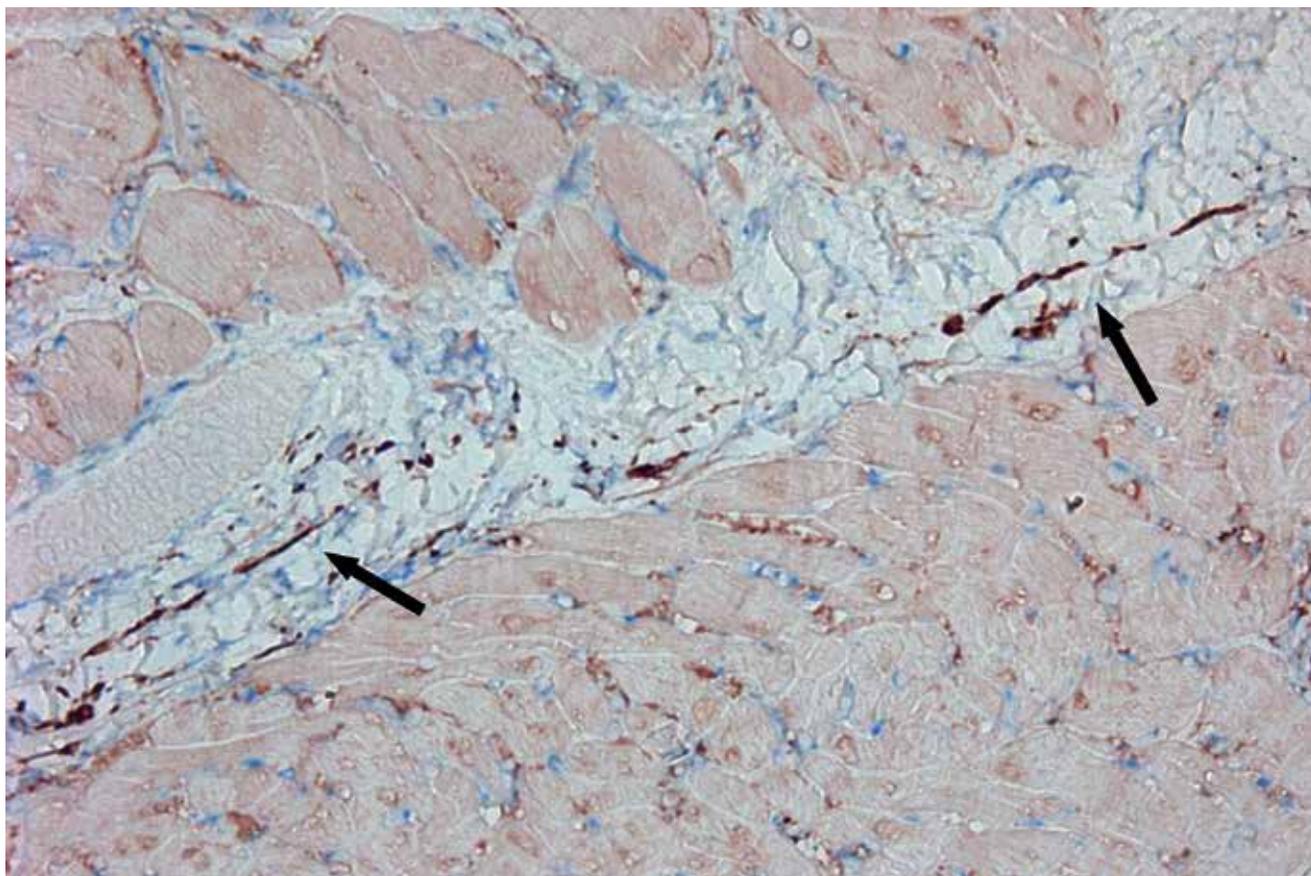


Рис. 2. Телоциты в миокарде ЛП у пациента без ФП (бордовое окрашивание; указаны стрелками). Иммуногистохимическое исследование с двойной меткой, коктейль антител CD34/S100; x200.

Таблица 2

Морфометрический анализ количества клеток с характеристикой телоцитов

Пациенты	Относительная площадь фиброза (%)	Относительная площадь липоматоза (%)	Среднее число CD3+ лимфоцитов	Среднее число CD45+ клеток	Среднее число телоцитов
Без ФП: № 1	8	0	5	5,8	7,9
№ 2	2,5	1,3	3,8	10,5	7
№ 3	10	0	8,2	14,6	15,9
№ 4	8,3	1,3	4,6	15,2	8,2
№ 5	0,7	0	0,7	8,8	8,9
№ 6	7,0	3,7	2,6	6,8	9,6
№ 7	7,9	1,4	5,2	14,8	9,4
№ 8	19,0	2,0	4,4	13,4	5,0
№ 9	5,0	7,4	5,2	5	6,2
№ 10	8,4	0,0	2,4	3,2	4,6
С ФП: № 1	29	9	24	25,2	2
№ 2	11	1,8	15,3	16	2,7
№ 3	53	10,4	32,7	31,7	2
№ 4	34,7	5	27,4	26,6	1,4
№ 5	27	17,5	25	33,2	2,5
№ 6	9,5	15,8	16	17,8	2,5
№ 7	14,2	1,2	43,6	36,8	1,4
№ 8	28,3	3,9	16,6	18,6	3,7
№ 9	34,8	7,8	23,5	22	3,7
№ 10	21,3	14,5	27,2	27,7	5,3

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

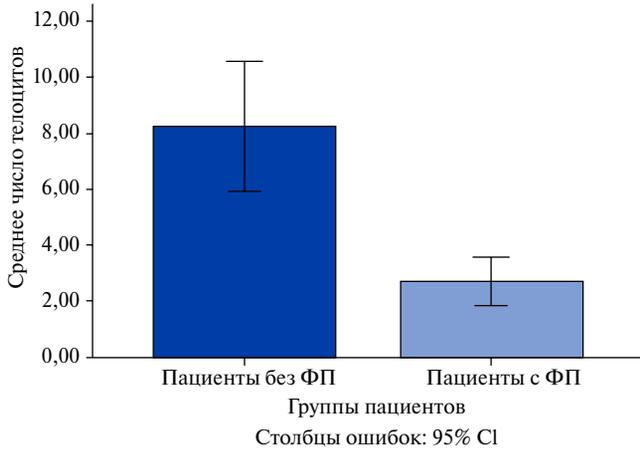


Рис. 3. Среднее число телоцитов в 1 п/зрения миокарда ЛП при увеличении 400 у пациентов с ФП и без нее.

антитела Alexa Fluor 488 ® goat anti-mouse (Thermo Fisher Scientific), Alexa Fluor 568 ® goat anti-rabbit (Thermo Fisher Scientific); контрастирование ядер клеток проводилось с помощью DAPI (appliChem). Анализ тканевых и культуральных препаратов осуществлялся на Leica-4000 и конфокальном сканирующем микроскопе Leica TCS SP8 (Germany).

Результаты

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование с морфометрическим анализом миокарда ЛП пациентов с ишемической болезнью сердца продемонстрировало статистически достоверно большую относительную площадь фиброзной (32±12 против 6±3%) и жировой ткани (11±6 против 6±6%), а также большее количество Т-лимфоцитов (25,1±8,6 против 4,2±2,0) и CD45+клеток (25,6±6,9 против 9,8±4,5) у пациентов с ФП.

Иммуногистохимическое исследование миокарда с антителом к DOG1 выявило крайне бледное окрашивание цитоплазмы клеток с характеристиками телоцитов. Использование антитела к CD117 дало более адекватный результат (рис. 1), но не во всех случаях. Лучший результат дало использование двойной метки с коктейлем антител CD34/S100 (рис. 2), CD34/connexin43, CD34/vimentin. Морфометрический анализ количества клеток с характеристикой телоцитов осуществлялся на препаратах с двойной меткой к антителам CD34/S100 (табл. 2). В результате морфометрии было выявлено, что среднее количество телоцитов в поле зрения при увеличении 400 в миокарде ЛП у пациентов с ФП достоверно меньше, чем у пациентов без нее (2,7±1,1 против 8,2±3,0; рис. 3). Корреляционный анализ показал значимые отрицательные связи количества телоцитов с ФП, относительной площадью фиброза, липоматоза и количеством лимфоцитов в ЛП и не выявил связи с возрастом, полом и длительностью ФП (рис. 4).

Корреляционные связи между количеством телоцитов, морфометрическими параметрами левого предсердия и фибрилляцией предсердий (p<0,05)

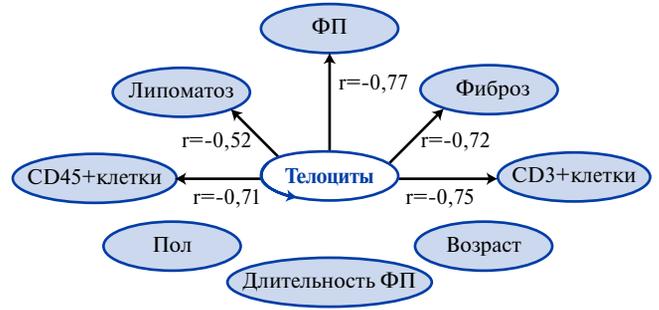


Рис. 4. Корреляционные связи между количеством телоцитов, морфометрическими параметрами ЛП и ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

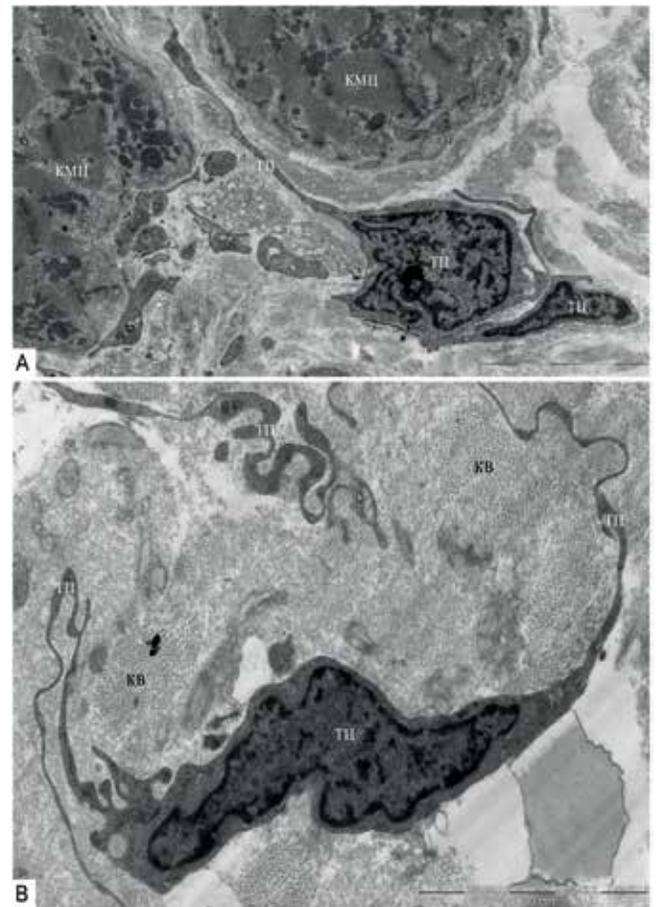


Рис. 5 (А, В). Электронная трансмиссионная микроскопия. Миокард ЛП пациента с ревматическим пороком митрального клапана и длительно существующей ФП.

Примечание: верхняя микрофотография: между кардиомиоцитами находится телоподия телоцита. Нижняя микрофотография: телоцит среди плотных коллагеновых волокон. Видны ядродержащие области телоцитов и отходящие от них телоподии.

Сокращения: тц — телоцит, тп — телоподия, кмц — кардиомиоцит, кв — коллагеновые волокна.

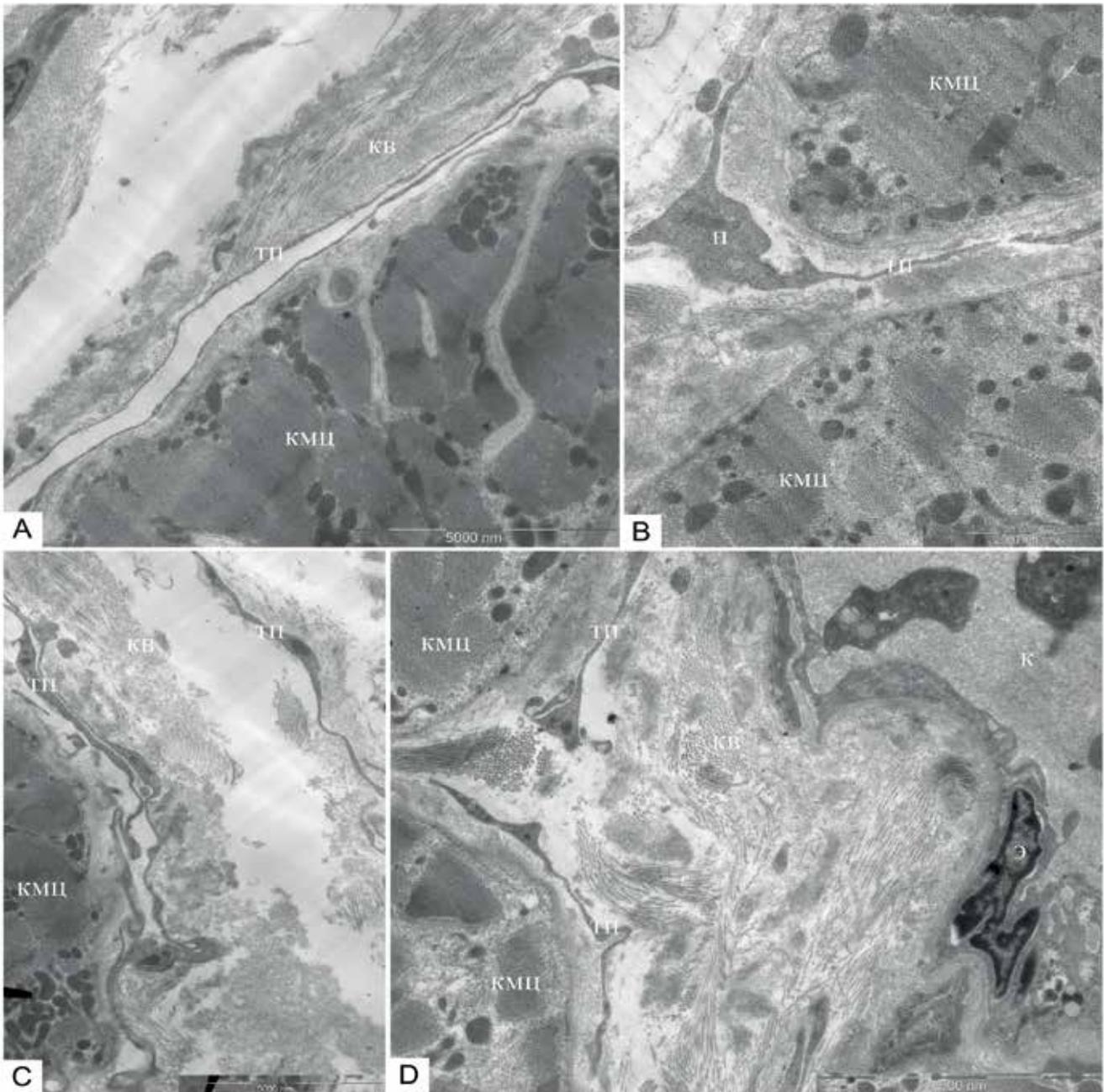


Рис. 6 (А, В, С, D). Электронная трансмиссионная микроскопия. Миокард ЛП пациента с ревматическим пороком митрального клапана и длительно существующей ФП.

Примечание: телоподии, локализованные вблизи от кардиомиоцитов и кровеносных капилляров.

Сокращения: тп — телоподия, п — подом, кмц — кардиомиоцит, кв — коллагеновые волокна, к — капилляр, э — эндотелий.

Факт неадекватного окрашивания клеток с характеристиками телоцитов в миокарде антителами к DOG1 и CD117 при положительной реакции в контроле (толстая кишка) привел нас к выводу о том, что требуется более веское доказательство наличия телоцитов в ЛП при ФП. Поэтому было выполнено ультраструктурное исследование и выделение культур из данной зоны сердца.

При электронной микроскопии образцов операционного материала (с длительно персистирующей

ФП) было обнаружено, что в хорошо выраженной строме, богатой коллагеновыми волокнами, между кардиомиоцитами и сосудами локализуются клетки с ультраструктурными характеристиками телоцитов. Телоциты имеют небольшую ядросодержащую область (тело) округлой или несколько угловатой формы (рис. 5), от которой отходят несколько очень тонких (диаметр около 100 нм) отростков. Данные отростки (телоподии) имеют значительную длину — несколько десятков мкм. Их ультраструктурной осо-

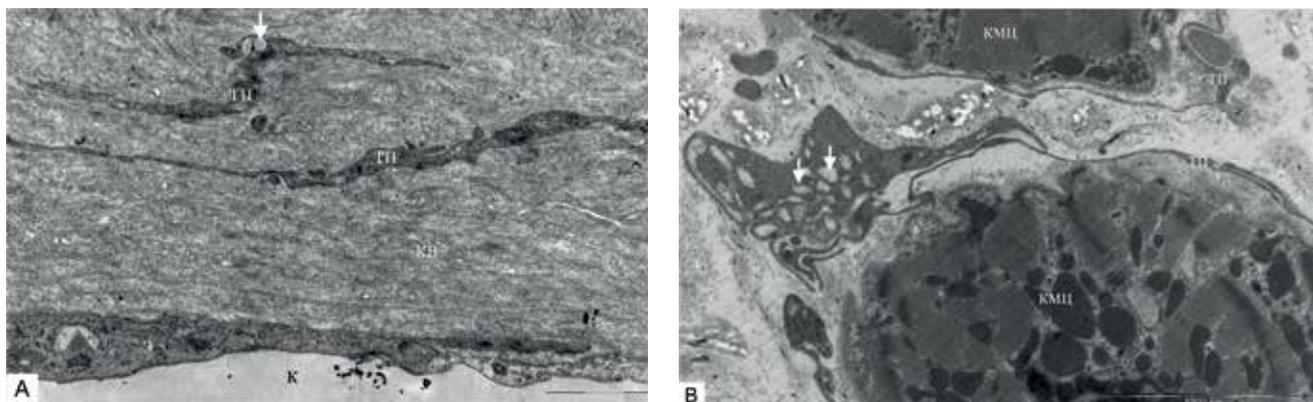


Рис. 7 (А, В). Дегенеративные ультраструктурные изменения (вакуолизация цитоплазмы) в телоцитах ЛП с длительной ФП.

Примечание: стрелки — вакуолизация цитоплазмы телоцитов.

Сокращения: тп — телоподия, кмц — кардиомиоцит, кв — коллагеновые волокна.



Рис. 8. Фазово-контрастная микроскопия культуры телоцитов из ЛП.

Примечание: стрелкой обозначен телоцит с угловатым телом и 2 длинными отростками — телоподиями. Вокруг телоцита веретенообразные — фибробластоподобные клетки; x200.

бенностью являются периодически встречающиеся локальные расширения (подомы), обычно содержащие митохондрии, цитоскелетные элементы и кавелолы. Телоподии как правило локализованы вблизи от кардиомиоцитов рабочего миокарда и кровенос-

ных капилляров (рис. 6). В некоторых случаях наблюдаются дегенеративные изменения в ультраструктуре телоцитов, включающие вакуолизацию цитоплазмы как в составе телоподий, так и в составе тел данных клеток (рис. 7).

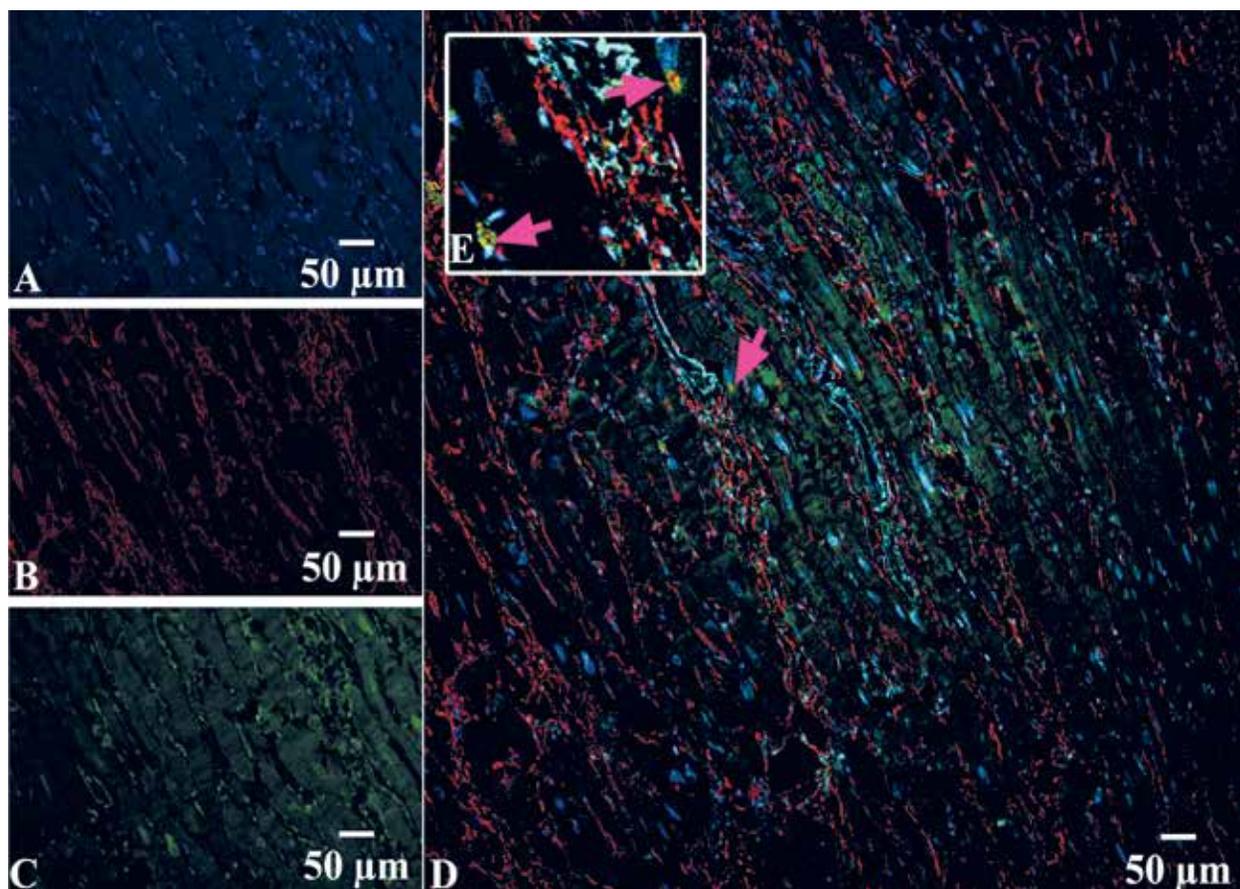


Рис. 9 (A, B, C, D, E). Конфокальная лазерная микроскопия рабочего миокарда ЛП пациента без ФП с коктейлем CD34/S100. **A.** Синяя флуоресценция ядер (DAPI). **B.** Красная флуоресценция CD34 на сосудах и телочитах. **C.** Зеленая флуоресценция S100 на жировой, нервной ткани и телочитах. **D, E.** Козкспрессия CD34 и S100 на телочитах визуализируется в виде желтой/оранжевой флуоресценции (указано стрелками).

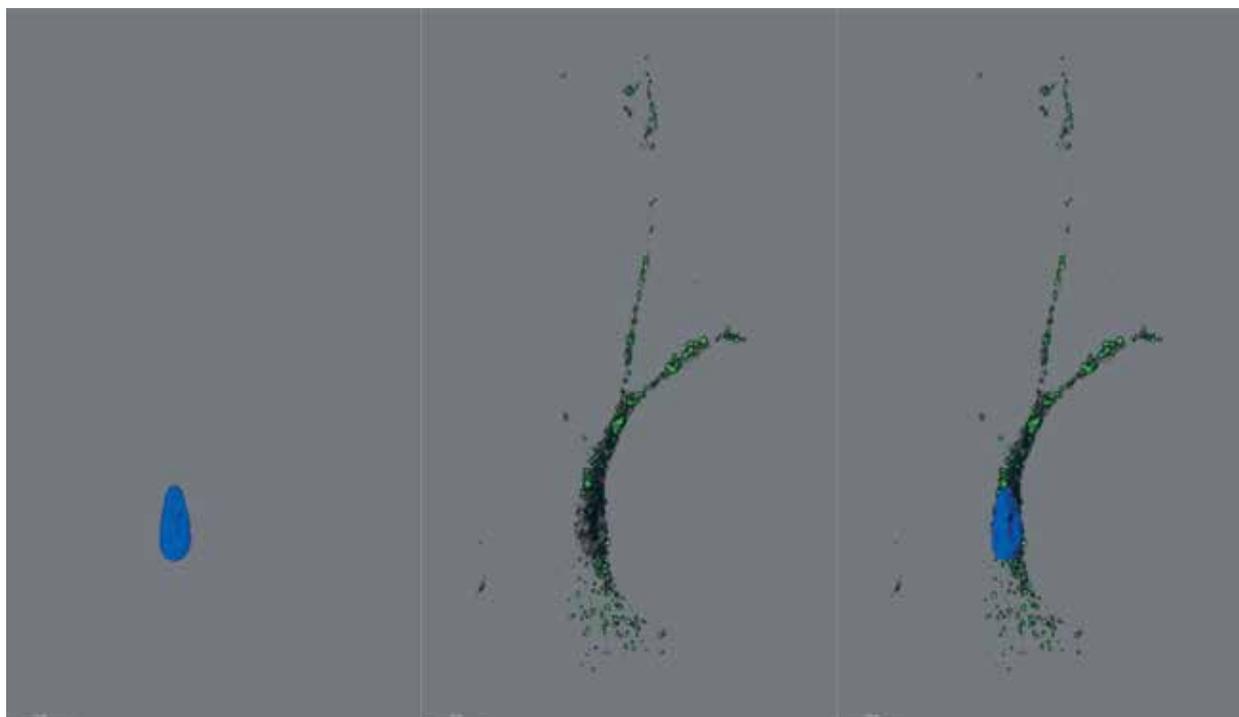


Рис. 10 (A, B, C). Конфокальная лазерная микроскопия рабочего миокарда ЛП культуры телочитов, выделенной из ЛП пациентки с ревматическим пороком сердца и ФП. **A.** Синяя флуоресценция ядра телочита (DAPI). **B.** Зеленая флуоресценция CD117 в цитоплазме телочита. **C.** Наложение каналов с одновременной визуализацией синей и зеленой флуоресценции телочита; x 400.

В первичных культурах стромальных клеток предсердия при фазовой контрастной микроскопии были обнаружены типичные телоциты (рис. 8). У них было веретенообразное, угловатое клеточное тело и два длинных продолжения — телоподии. Морфология телоцитов *in vitro* отличалась от фибробластоподобных клеток. Постепенно количество телоподий у телоцитов становилось больше (4-5), они удлинялись и соединялись с другими телоцитами, а также с фибробластоподобными клетками, формируя сетчатую структуру.

Конфокальная микроскопия миокарда пациентов без ФП (аутопсийный материал) также выявила клетки с характеристиками и иммунофенотипом телоцитов. При этом определялась отчетливая флуоресценция того же антитела к CD117, которое использовалось нами при обычном иммуногистохимическом исследовании, а также коэкспрессия CD34/S100 (рис. 9), CD34/*connexin43*, CD34/*vimentin* на телоцитах в виде желтой/оранжевой флуоресценции.

Конфокальная микроскопия культур телоцитов из ЛП (операционный материал) показала идентичные результаты. При этом зеленая флуоресценция CD117 отчетливо визуализировалась на телоцитах (рис. 10).

Таким образом, с помощью иммуногистохимического метода, электронной и лазерной конфокальной микроскопии в рабочем миокарде ЛП у пациентов с ФП и без нее было доказано наличие телоцитов. При этом количество интерстициальных пейсмекерных клеток у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза достоверно меньше, чем у больных без нее и имело значимые отрицательные корреляционные связи как с наличием данного нарушения ритма, так и с площадью фиброза, липоматоза и лимфоцитарной инфильтрацией.

Обсуждение

Полученные нами данные об уменьшении количества телоцитов при кардиосклерозе полностью совпадают с результатами работы Richter M., Kostin S. [8]. Авторы исследовали миокард выходного тракта левого желудочка у больных с миокардитом, дилатационной и ишемической кардиомиопатией, сопровождавшихся хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV (NYHA) и подвергшихся трансплантации сердца. У этих пациентов было выявлено уменьшение количества телоцитов более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой (пациенты с аортальным стенозом без ХСН). При этом были обнаружены отрицательные корреляционные связи количества телоцитов с количеством зрелого фибриллярного коллагена I типа, что также соответствует нашим результатам. Тем не менее, среднее количество телоцитов у наших пациентов было меньше, что, по-види-

мому, можно объяснить не только наличием у них ХСН, но и ФП. Этот факт подтверждается значимой отрицательной корреляционной связью количества телоцитов с данным заболеванием. В нашей работе была также доказана отрицательная корреляция количества телоцитов с воспалительными маркерами.

Доказано также, что количество телоцитов уменьшается при инфаркте миокарда [9]. Клетки принимают непосредственное участие в ремоделировании предсердий при амилоидозе [10]. Известно, что их количество в левом желудочке уменьшается более чем в 3 раза при системном склерозе [11]. Последними авторами количество телоцитов подсчитывалось при увеличении 400, как и в нашем исследовании. Среднее количество телоцитов в левом желудочке в контрольной группе (пациенты без патологии сердца) было около 30, что соответствует данным Richter M. и Kostin S. (2015). Считается, что в разных отделах сердца количество телоцитов распределяется по-разному. Так, в предсердиях их больше, чем в желудочках [12]. Большее количество телоцитов находится и ближе к эпикарду [13, 14]. Возможно, этот факт можно объяснить тем, что в эмбриональном периоде эти клетки сопровождают пролиферирующие “кардиомиоцитарные почки”, перемещающиеся из эпикарда в просвет желудочков. Интерстициальным пейсмекерам отводят важную роль в формировании адекватной архитектуры миокарда, без которой невозможно проведение электрического импульса [15]. Наша работа также подтверждает правило неравномерного распределения этих клеток в сердце. По сравнению с синусным узлом при одном и том же методе подсчета [16], количество телоцитов в левом предсердии в 2 раза меньше.

Многие авторы отмечают, что варьирует не только количество, но и иммунофенотип интерстициальных пейсмекеров. Причем не только в зависимости от органа, но и от его части. Найдены различия иммунофенотипа телоцитов в эпикарде и миокарде [17]. Возможно, именно поэтому многие авторы предпочитают идентифицировать интерстициальные пейсмекеры в миокарде с помощью двойной иммуногистохимической метки CD34/S100 и CD34/*vimentin*, а CD117 считают дополнительным маркером при рутинной световой микроскопии, как и показало наше исследование.

Несколько исследований показали, что телоциты обладают пейсмекерной активностью в миоэпикарде, стенке желудочно-кишечного, респираторного и мочевыводящих трактов, соответственно кажется логически обоснованным предположение об их аналогичной роли в сердце [18, 19]. В настоящее время способность телоцитов проводить ионные токи мало изучена. Тем не менее, Sheng J, et al. [18] обнаружили в этих клетках функционально-компетентные K+

каналы. Авторы считают, что их модуляция может иметь значительные последствия в электрофизиологии сердца. В этой связи уменьшение количества телоцитов при ФП может косвенно свидетельствовать о роли этих клеток в стабилизации проведения электрического импульса.

Заключение

С помощью иммуногистохимического метода, электронной и лазерной конфокальной микроскопии в рабочем миокарде ЛП у пациентов с ФП и без нее было доказано наличие телоцитов. При этом количе-

ство интерстициальных пейсмекерных клеток у пациентов с длительно персистирующей ФП было в 3 раза достоверно меньше, чем у больных без нее и имело значимые отрицательные корреляционные связи как с наличием данного нарушения ритма, так и с площадью фиброза, липоматоза и лимфоцитарной инфильтрацией. Таким образом, развитие воспаления и фиброза при ФП сопровождается потерей телоцитов.

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

Литература/References

- Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *J. Cell. Mol. Med.* 2005;9(4):972-5. doi:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x.
- Cretoiou D, Hummel E, Zimmermann H et al. Human cardiac telocytes: 3D imaging by FIB-SEM tomography. 2014 *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(11):2157-64. doi:10.1111/jcmm.12468.
- Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes — their junctions and functional implications. *Cell Tissue Res.* 2012;348:265-79. doi:10.1007/s00441-012-1333-8.
- Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche. *J Cell Mol Med.* 2010;14:871-7. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01060.x.
- Kostin S, Popescu LM. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *J. Cell. Mol. Med.* 2009;13(2):296-309. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00668.x.
- Mitrofanova LB, Orshanskaya VS, Ho SY, Platonov PG. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18(suppl 4): iv156-iv162 doi: 10.1093/europace/euw361.
- Isakov SV, Baghdasaryan AU, Gordeev ML. Operation MAZE IV: The technique of a modified version. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2017;10(5):12-15. doi:10.17116/kardio201710512-15.
- Richter M., Kostin S. The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. *J. Cell. Mol. Med.* 2015;19(11):2597-606. doi:10.1111/jcmm.12664.
- Zhao B, Chen S, Liu J et al. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *J Cell Mol Med.* 2013;17(1):123-33. doi:10.1111/j.1582-4934.2012.01655.x.
- Mandache E, Gherghiceanu M, Macarie C et al. Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodeling. *J Cell Mol Med.*2010;14:2739-47. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01200.x.
- Manetti M, Rosa I, Messerini L et al. A loss of telocytes accompanies fibrosis of multiple organs in systemic sclerosis. *J Cell Mol Med.* 2014;18:253-62. doi:10.1111/jcmm.12228.
- Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. *J Cell Mol Med.* 2006;10(1):243-57. doi:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x.
- Liu JJ, Shen XT, Zheng X et al. Distribution of telocytes in the rat heart. *J Clin Rehabil Tiss Eng Res.* 2011;15:3546-8. doi:10.1007/s00441-012-1333-8.
- Kostin S. Cardiac telocytes in normal and diseased hearts. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;55:22-30. doi:10.1016/j.semcdb.2016.02.023.
- Bani D, Formigli L, Gherghiceanu M et al. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. *J Cell Mol Med.* 2010;14(10):2531-8. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01119.x.
- Mitrofanova LB, Gorshkov AN, Konovalov PV et al. Telocytes in human sino-atrial node. Morphological evidence of pacemaker cell activity and the ability to conduct an electrical impulse. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;22(9):42-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-42-49.
- Popescu LM, Gherghiceanu M, Hinescu ME, et al. Insights into the interstitium of ventricular myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC). *J. Cell. Mol. Med.* 2006;10(2):429-58. doi:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00410.x.
- Yang J, Li Y, Xue F, et al. Exosomes derived from cardiac telocytes exert positive effects on endothelial cells. *Am J Transl Res.* 2017;9(12):5375-87.
- Banciu DD, Banciu A, Radu BM. Electrophysiological Features of Telocytes. In: Wang X., Cretoiou D. (eds) *Telocytes. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 913. Springer, Singapore, 2016. doi:10.1007/978-981-10-1061-3_19.
- Sheng J, ShimW, Lu J, et al. Electrophysiology of human cardiac atrial and ventricular telocytes. *J. Cell. Mol. Med.* 2014;18(2):355-62. doi:10.1111/jcmm.12240.

Предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца после использования бесклеточного биоматериала в эксперименте

Афанасьев С. А.¹, Кондратьева Д. С.¹, Усов В. Ю.¹, Лебедева А. И.², Муслимов С. А.², Попов С. В.¹

Цель. Оценить влияние бесклеточного аллогенного биоматериала (БАБ) на постинфарктное ремоделирование миокарда в эксперименте.

Материал и методы. Контрольным крысам линии Вистар перевязывали левую нисходящую коронарную артерию с целью моделирования постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), опытным животным одновременно с коронарноокклюзией интрамиокардиально вводили БАБ. Формирование ПИКС происходило в течение 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. У крыс оценивали толерантность к физической нагрузке до и после воздействий. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца крыс выполнялась на 7, 14 и 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. Постинфарктное ремоделирование сердца крыс оценивали при помощи морфометрических методов исследования.

Результаты. МРТ исследование показало, что на 7 сут. сердца крыс обеих групп имели участки поврежденного миокарда. Однако уже на 14 сут. объем поврежденного миокарда у крыс с инъекцией БАБ был в 2 раза меньше, чем у особей с ПИКС, а к 45 сут. эта разница увеличилась в 3,5 раза. Прирост конечного диастолического объема (КДО) левого желудочка животных контрольной группы к 45 сут. составил 30%, тогда как у крыс опытной группы этот показатель составлял 8% от исходных значений. Толерантность к физической нагрузке у крыс обеих групп после формирования ПИКС была ниже, чем при исходном состоянии. При этом у животных с инъекцией БАБ устойчивость к физической нагрузке была значимо выше, чем у крыс контрольной группы. Результаты морфометрических исследований сердца крыс показали, что в контрольной группе было значительно больше животных с морфологически видимым инфарктом и аневризмой левого желудочка, чем в опытной группе. Кроме того, для животных контрольной группы было характерно статистически значимо более высокое значение индекса — масса сердца/масса тела.

Заключение. На основании полученных результатов можно считать, что интрамиокардиальные инъекции бесклеточного аллогенного биоматериала, изготовленного по технологии Аллоплант®, выполненные сразу после моделирования экспериментального инфаркта, не только создают условия для стимуляции регенеративных процессов в миокарде, но и обеспечивают предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):63–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-63-67>

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, ремоделирование сердца крысы, бесклеточный аллогенный биоматериал, толерантность к физической нагрузке, конечный диастолический объем, объем поврежденного миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3 НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа, Россия.

Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, рук. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Кондратьева Д. С.* — н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Усов В. Ю. — зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7352-6068, Лебедева А. И. — н.с. лаборатории морфологии, ORCID: 0000-0002-9170-2600, Муслимов С. А. — зав. лаборатории морфологии, ORCID: 0000-0002-9076-0251, Попов С. В. — акад. РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dina@cardio-tomsk.ru

БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография.

Рукопись получена 21.12.2018
 Рецензия получена 02.02.2019
 Принята к публикации 11.02.2019



Prevention of post-infarction cardiac remodeling after using the non-cellular biomaterial in the experiment

Afanasiev S. A.¹, Kondratyeva D. S.¹, Usov V. Yu.¹, Lebedeva A. I.², Muslimov S. A.², Popov S. V.¹

Aim. To assess the effect of non-cellular allogenic material (NAM) on post-infarction myocardial remodeling in the experiment.

Material and methods. We ligated left descending coronary artery of control Han Wistar rats in order to simulate post-infarction cardiosclerosis (PICS), and NAM was intramyocardially administered to the experimental animals at the same time as the coronary occlusion. The formation of PICS occurred within 45 days after myocardial infarction modeling. Exercise tolerance was assessed in rats before and after exposure. Magnetic resonance imaging (MRI) of the rat heart was performed on 7th, 14th, and 45th days after myocardial infarction modeling. Post-infarction remodeling of rat heart was assessed using morphometric research methods.

Results. An MRI study showed that on 7th day hearts of the rats of both groups had areas of damaged myocardium. However, on 14th day the area of damaged myocardium in rats with injection of NAM was 2 times less than in individuals with PICS, and on 45 day this difference increased 3.5 times. The increase in end-diastolic volume (EDV) of the left ventricle of control animals on 45 day amounted to 30%, whereas in rats of the experimental group, this figure was 8% of the initial values. Exercise tolerance in rats of both groups after the formation of PICS was

lower than in the initial state. At the same time, in animals with injection of NAM, resistance to exercise was significantly higher than in rats of the control group. The results of morphometric studies of the heart showed that in the control group there were significantly more animals with morphologically visible infarction and left ventricular aneurysm than in the experimental group. In addition, animals of the control group were characterized by a statistically significantly higher value of heart mass/body weight ratio.

Conclusion. Based on the results obtained, it can be considered that intramyocardial injections of non-cellular allogenic biomaterial manufactured according to the Alloplant® technology create conditions for stimulating the regenerative processes in the myocardium and also prevent post-infarction heart remodeling.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):63–67
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-63-67>

Key words: post-infarction cardiosclerosis, remodeling of the rat heart, non-cellular allogenic biomaterial, exercise tolerance, end-diastolic volume, volume of damaged myocardium.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The work was performed in the framework of fundamental research № AAAA-A15-115123110026-3 of the Research Institute of Cardiology of Tomsk National Research Medical Center.

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²All-Russia Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, Russia.

Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Kondratyeva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Usov V. Yu. ORCID: 0000-0002-7352-6068, Lebedeva A. I. ORCID: 0000-0002-9170-2600, Muslimov S. A. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 21.12.2018 **Revision Received:** 02.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

Хорошо известно, что инфаркт миокарда неизбежно сопровождается некрозом части сердечной мышцы, попавшей в область ишемического поражения. Погибшие кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, а на месте поражения формируется или рубец, или аневризма [1]. Среди исследователей нет единого мнения о возможности добиться регрессии избыточной соединительной ткани с помощью медикаментозной терапии [2, 3]. В настоящее время наиболее действенным подходом в лечении пациентов, перенёвших инфаркт, остаётся назначение препаратов, которые в условиях развивающегося постинфарктного ремоделирования сердца способствуют поддержанию функциональной состоятельности сохранного миокарда и тем самым сдерживают прогрессирование сердечной недостаточности [4-7]. Появляются сообщения, что такая терапия может способствовать сохранению пула резидентных клеток миокарда [8]. Эффективное восполнение безвозвратно потерянных кардиомиоцитов в перспективе будет возможно благодаря клеточным технологиям [9, 10]. Это может существенно изменить тактику лечения и отдалённый прогноз у пациентов, перенёвших инфаркт миокарда. Однако уже сейчас регенерацию поражённых тканей можно значительно улучшить, используя бесклеточные биологические материалы (БАБ). Такие материалы разрешены к клиническому применению и производятся как в США, странах Евросоюза (“DermaMatrix”, “AlloDerm” и “Hyalomatrix”), так и в России (“Биоматрикс”, “Лиопласт-С[®]” и “Алло-

плант[®]”). Нами в условиях эксперимента было показано, что интрамиокардиальные инъекции диспергированной формы БАБ, выполненные сразу после моделирования инфаркта миокарда, позволяют сохранить контрактильную функцию сердечной мышцы [11]. Установлено, что в миокарде продукты резорбции диспергированного биоматериала влияют на процесс клеточной инфильтрации и активность матричных металлопротеиназ в очаге поражения, а в конечном итоге ограничивают рубцовое перерождение сердечной мышцы [12, 13].

Целью настоящего исследования было оценить влияние БАБ на постинфарктное ремоделирование миокарда в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на крысах-самцах линии Вистар массой 180-200 г. При проведении исследований авторы руководствовались “Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных” (Приказ Министерства Здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977г). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В работу включили 2 группы животных (контрольную и опытную) по 10 особей в каждой. Всем животным моделировали постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). С этой целью животным, находящимся под общим наркозом (раствор золетила в дозе 1 мг/кг, внутримышечно), выполняли левостороннюю торакотомию и накладывали лигатуру в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии. Через 45 сут. после такого воздействия у крыс формировался ПИКС [2, 14]. Животным опытной группы сразу после перевязки артерии в стенку левого желудочка в бассейн лигированной коронарной артерии выполняли 6 инъекций суспензии раствора БАБ “Аллоплант[®]”. Каждая инъекция содержала 0,5 мг БАБ и по объёму не превышала 10 мкл. В исследовании применяли БАБ в диспергированной форме (размер частиц 50-80 мкм). БАБ изготовлен в ФГБУ “Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ” город Уфа по технологии Аллоплант[®] из сухожилий крыс. Суспензию БАБ в стерильном физиологическом растворе готовили непосредственно перед применением.

Все животные перед включением в эксперимент были охарактеризованы по их толерантности к физической нагрузке [15]. Кроме этого, животным выпол-

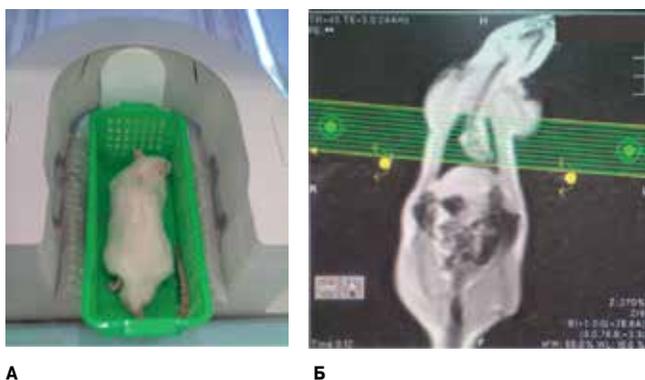


Рис. 1 (А, Б). Выполнение МР-томографии сердца крысы.

Примечание: **А** — Расположение крысы в квадратурной катушке для исследований головы и шеи (наркотизированные животные находились в немагнитной свободно вентилируемой лежанке в положении на животе, так, чтобы сердце находилось в изоцентре магнитного поля томографа). **Б** — Расположение аксиальных томосрезов МР-томограмм сердца крысы при МРТ исследовании.

Таблица 1

Параметры сердца крыс по результатам МРТ исследования

Показатель	Группы животных							
	Контроль (ПИРС)				Основная (ПИРС + БАБ)			
	Исх.	7 сут.	14 сут.	45 сут.	Исх.	7 сут.	14 сут.	45 сут.
ОПМ, (мм ³)	0	96±7,5	164±8,6	156±9,1	0	86±7	79±5,7*	45±3,9*
КДО, (мм ³)	228±11,5	230±13,1	243±14,2	295±15,1*	228±7	239±12,3	242±11,2	247±13,1

Примечание: * — статистически значимое (p<0,05) различие с исходными показателями, # — статистически значимое (p<0,05) различие с группой ПИРС.

Сокращения: ОПМ — объем поврежденного миокарда, ПИРС — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, Исх. — исходные показатели.

нили магнито-резонансную томографию (МРТ) сердца до перевязки коронарной артерии. Повторные МРТ исследования сердца выполняли на 7, 14 и 45 сут. после моделирования инфаркта миокарда. Эти исследования (рис. 1) проводили на томографе Titan Vantage компании Toshiba Medical (Голландия) с использованием квадратурной катушки для исследования головы и шеи. Измерения проводили в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях при толщине среза 2–2,5 мм.

После 45 сут. животных повторно оценивали на толерантность к физической нагрузке и выводили из эксперимента. Сердца животных иссекали и подвергали морфометрии [16].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При соответствии полученных показателей нормальному распределению данные представлены как средняя и стандартная ошибка средней (M±m). Для сравнения количественных параметров использовали t-критерий Стьюдента. В случае несоответствия данных нормальному распределению результаты представлены как медиана и процентиля — Me (25%; 75%). Сравнение качественных признаков между группами проводили при помощи критерия χ². Статистически значимыми различия считали при p<0,05.

Результаты

За 45 сут. наблюдения за животными обеих групп после перевязки коронарной артерии был отмечен 1 случай гибели животных в контрольной группе в первые сутки.

В таблице 1 представлены результаты МРТ обследования сердец крыс обеих групп на разных сроках после перевязки коронарной артерии.

Сердца животных контрольной группы к 7 сут. после оказанного воздействия имели явные признаки постинфарктного ремоделирования. На томографических срезах сердец крыс этой группы имелись участки поврежденного миокарда. На более поздних сроках наблюдения объем повреждения миокарда увеличился. У животных опытной группы динамика развития ремоделирования миокарда была принципиально иной. Так, на 7 сут. у крыс опытной группы

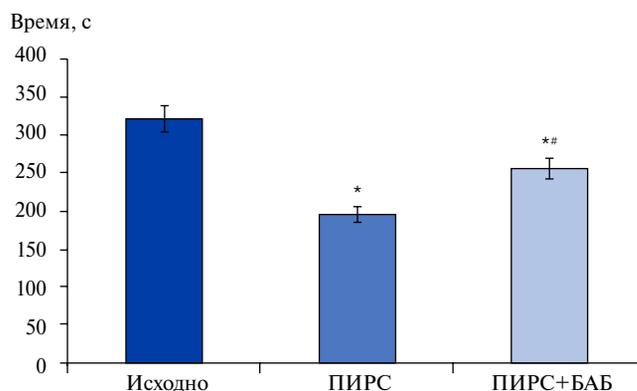


Рис. 2. Толерантность крыс к физической нагрузке

Примечание: * — p<0,05 статистически значимое различие с исходным состоянием, # — p<0,05 статистически значимое различие с группой ПИРС.

Сокращения: ПИРС (группа контроля) — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал.

уверенно выявлялись участки поврежденного миокарда и при этом объем повреждения был практически аналогичен значениям контрольной группы. Однако на более поздних сроках объем поврежденного миокарда у животных опытной группы не увеличивался, а снижался и к 45 сут. объем поврежденного миокарда оказался меньше почти в 2 раза относительно 7-х сут. (p<0,05).

У крыс рассматриваемых групп по-разному развивались изменения и конечно-диастолического объема (КДО). В контрольной группе на 7 и 14 сут. отмечалось незначительное, но нарастающее увеличение КДО. Однако уже к 45 сут. прирост значений этого показателя составил 30% и стал статистически значимым (p<0,05). Напротив, у крыс опытной группы, хотя и было отмечено увеличение КДО, но даже к 45 сут. наблюдения его прирост составил только 8% от исходных значений. Такое изменение было существенно менее значимым, чем в группе контрольных животных (p<0,05).

По прошествии 45 сут. после перевязки коронарной артерии у всех крыс была проведена повторная оценка их толерантности к физической нагрузке. Результаты этого исследования представлены на рис. 2. Видно, что крысы и контрольной, и опытной групп показали статистически значимо (p<0,05) меньшую

Таблица 2

Параметры сердца крыс по результатам морфометрических исследований через 45 сут. после воздействия

Показатель	Группы животных	
	Контроль (ПИРС)	Основная (ПИРС + БАБ)
Инфаркт (п/%)	10/100	4/40*
Площадь зоны рубца (%)	63 (50; 70)	45 (40; 56)*
Аневризма (п/%)	8/80	0/0*
Масса сердца/масса тела (мг/гх10 ⁻³)	4,6±0,18	3,04±0,25*

Примечание: * — статистически значимое ($p < 0,05$) различие с группой контроля.

Сокращения: ПИРС — постинфарктное ремоделирование сердца, БАБ — бесклеточный аллогенный биоматериал.

толерантность к физической нагрузке по сравнению со своими исходными показателями. В то же время при сравнительном анализе этих групп толерантность к физической нагрузке у крыс опытной группы была статистически значимо выше, чем в контроле.

В таблице 2 представлены результаты морфометрических исследований сердца крыс после их вывода из эксперимента. Оказалось, что в контрольной группе было значительно больше животных с морфологически видимым инфарктом и аневризмой левого желудочка. В дополнение к этому, для животных контрольной группы было характерно статистически значимо ($p < 0,05$) более высокое значение индекса — масса сердца/масса тела.

Обсуждение

Используемое в эксперименте наложение лигатуры на коронарную артерию позволяет получить практически полную картину острого инфаркта миокарда и спровоцировать развитие ПИКС [2, 14]. Можно ожидать, что кардиопротекторные воздействия, направленные на стимуляцию эндогенных регенеративных факторов и механизмов, будут не способны устранить первичное повреждение, вызванное самим фактом перевязки коронарной артерии. Однако есть возможность отследить, как они проявляются в процессе развития постинфарктного ремоделирования сердца. Действительно, полученные нами данные свидетельствуют, что к 7 сут. состояние сердца животных по данным прижизненных МРТ исследований и в опытной, и в контрольной группах практически не различались. При этом имелись очевидные признаки повреждения сердечной мышцы, которые способны привести к функциональной дисфункции сердца как органа. Такой результат хорошо согласуется с данными ранее проведенных исследований о том, что в этот период происходит отёк и деструкция сердечной мышцы, интенсивная воспалительно-клеточная инфильтрация в бассейне окклюзии коронарной артерии [13, 17]. Эти изменения были типичны для миокарда, подвергнувшегося ишемическому поражению, и указывали на начавшийся колликвационный некроз. Однако

интенсивность дальнейшего вовлечения в этот процесс миокарда, находящегося в пограничной перинфарктной зоне, очевидно, зависит от реализации протекторного и регенеративного потенциала миокарда. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в сердцах животных, которым интрамиокардиально вводили суспензию БАБ, в постинфарктный период не происходило увеличения объёма поражённого миокарда. Это вполне согласуется с данными о том, что на фоне применения БАБ удается эффективно предотвратить формирование постинфарктного фиброза [13]. Согласно нашим ранее опубликованным данным, такой результат обусловлен тем, что продукты биодegradации децеллюляризованного аллогенного биоматериала способны через систему мононуклеарных фагоцитов регулировать дисбаланс системы “протеолиз-антипротеолиз”, а также стимулируют кардиомиогенез и ангиогенез [12, 17]. БАБ-индуцированные макрофаги секретируют ингибитор протеиназ TIMP-2 в отличие от контрольной группы, в которой превалирует MMP-9 [12]. Помимо этого, продукты биодegradации БАБ являются хемоаттрактантом стволовых клеток, дифференциация которых в тканеспецифичном направлении осуществляется на фоне ингибирования фиброза и соответствующих условий микроокружения [18, 19].

Результаты настоящего исследования дают основание говорить о том, что влияние БАБ на эндогенные механизмы регенерации является эффективным и функционально значимым. Действительно, по нашим данным сердца крыс с интрамиокардиальными инъекциями БАБ характеризовались статистически значимо меньшим увеличением конечного диастолического объёма левого желудочка (табл. 1), а сами животные сохраняли большую ($p < 0,05$) толерантность к физической нагрузке (рис. 2). Результаты морфометрии сердец крыс, проведённой после вывода животных из эксперимента, практически совпали с нашими ранее опубликованными данными [11]. Это обстоятельство дает основание уверенно экстраполировать результаты лучшей функциональной состоятельности изолированных фрагментов

сердечной мышцы крыс, которым выполнили окклюзию коронарной артерии в сочетании с интрамиокардиальной инъекцией БАБ, с данными полученными в настоящем исследовании.

Заключение

На основании полученных данных можно считать, что однократные интрамиокардиальные инъекции БАБ, изготовленного по технологии Аллоплант[®], выполненные сразу после моделирования экспериментального инфаркта, не только создают условия для стимуляции регенеративных процессов в мио-

карде, но и обеспечивают предупреждение постинфарктного ремоделирования сердца. Полученные результаты могут быть использованы при создании новых биомедицинских технологий предупреждения постинфарктного ремоделирования сердца.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № АААА-А15-115123110026-3 института.

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

Литература/References

- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(1):65-75.
- Afanasyev SA, Nevdakh AE, Rogovskaya YuV, Repin AN. Characteristics of the cardiac muscle in the conditions of the developed postinfarction cardiosclerosis in the experiment. *Experimental and clinical pharmacology*. 2013;76(9):19-21. (In Russ.) Афанасьев С.А., Невдах А.Е., Роговская Ю.В., Репин А.Н. Характеристики сердечной мышцы в условиях развившегося постинфарктного кардиосклероза в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013;76(9):19-21.
- Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J, et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(9):859-67. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.080
- Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract*. 2016;2016:2579832. doi:10.1155/2016/2579832.
- Ganyukov VI, Tarasov RS, Neverova YuN, et al. Long-term results of various approaches to revascularization in acute coronary syndrome without elevation of the ST segment and multiple coronary atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2017;89(4):29-34. (In Russ.) Ганюков В. И., Тарасов Р. С., Неверова Ю. Н. и др. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):29-34. doi:10.17116/terarkh201789429-34.
- Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (third review). *Heart failure journal*. 2010;11(1):3-62. (In Russ.) Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др., Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал сердечная недостаточность*. 2010;11(1):3-62.
- Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Batoryaliev TA et al. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients after acute myocardial infarction. *Kardiologiya* 2008;48(11):64-8. (In Russ.) Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Баторалиев Т.А. и др. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. *Кардиология* 2008;48(11):64-8.
- Wen Z, Mai Z, Chen Y et al. Angiotensin II receptor blocker reverses heart failure by attenuating local oxidative stress and preserving resident stem cells in rats with myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2018;10(8):2387-401.
- Boldyreva MA, Zubkova ES, Beloglazova IB et al. Improving the effectiveness of therapeutic angiogenesis with a combination of gene and cell therapy. *Technologies of living systems*. 2016;13(8):43-54. (In Russ.) Болдырева М.А., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б. и др. Повышение эффективности терапевтического ангиогенеза при сочетании генной и клеточной терапии. *Технологии живых систем*. 2016;13(8):43-54.
- Kochegura TN, Efimenko AYu, Akopyan ZhA, Parfenova EE. Cellular Therapy for Heart Failure: Clinical Experience, Problems and Perspectives. *Cell transplantation and tissue engineering*. 2010;5(2):11-8. (In Russ.) Кочегура Т.Н., Ефименко А.Ю., Акопян Ж.А., Парфенова Е.Е. Клеточная терапия сердечной недостаточности: клинический опыт, проблемы и перспективы. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2010;5(2):11-8.
- Afanasyev SA, Kondratieva DS, Lebedeva AI, et al. The functional state of the myocardium after the use of allogeneic cell-free material to stimulate its regenerative capacity in experimental heart attack. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(3):56-60. (In Russ.) Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И. и др. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(3):56-60. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-71-75.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in the ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(7):73-9. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(7):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
- Musina LA, Muslimov SA, Shangina OP, et al. Stimulation of myocardial regeneration by allogeneic biomaterial. *Scientific notes of SPbGMU them. academica I. P. Pavlova*. 2011;XVIII(2):94-5. (In Russ.) Мусина Л. А., Муслимов С. А., Шангина О. Р. и др. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом. *Ученые записки СПбГМУ им. академика И. П. Павлова*. 2011;XVIII(2):94-5.
- Gomez AM, Guatimosim S, Dilly KW, et al. Heart failure after myocardial infarction: altered excitation-contraction coupling. *Circulation*. 2001;104(6):688-93.
- Karkishchenko VN, Kapanadze GD, Dengina SE, Stankova NV. Development of methods for assessing the physical endurance of small laboratory animals for the study of adaptogenic activity of certain drugs. *Biomedicine*. 2011;1:72-4. (In Russ.) Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Денгина С.Е., Станкова Н.В. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов. *Биомедицина*. 2011;1:72-4.
- Usacheva MA, Popkova EV, Smirnova EA. Adaptation of the cardiovascular system to post-infarction cardiosclerosis in rats with different congenital myocardial adrenoactivity. *Bull Exp Biol Med* 2007;144(12):624-8. (In Russ.) Усачева М.А., Попкова Е.В., Смирнова Е.А. и др. Адаптация сердечно-сосудистой системы к постинфарктному кардиосклерозу у крыс с разной врожденной адренореактивностью миокарда. *Бюл. exper. биол*. 2007;144(12):624-628.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, et al. Experimental cardiomyogenesis under conditions of using various doses of allogeneic biomaterial. *Bull Exp Biol Med* 2018;165(6):753-7. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала. *Бюлл. эксперим. биол. и мед* 2018;165(6):753-7.
- Lebedeva AI. Allogenic spongy biomaterial — inhibitor of fibrosis of damaged skeletal muscle tissue. *Russ Biotherap J*. 2014;4(13):37-44. (In Russ.) Лебедева А. И. Аллогенный губчатый биоматериал — ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;4(13):37-44.
- Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Morphological aspects of the regenerative potential of ischemic damaged myocardium, after the use of allogeneic biomaterial. *Biomedicine*. 2016;2:32-44. (In Russ.) Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Морфологические аспекты регенеративного потенциала ишемически поврежденного миокарда, после применения аллогенного биоматериала. *Биомедицина*. 2016;2:32-44.

Коррекция рубцовых изменений инфаркта миокарда в подострой стадии при применении диспергированного аллогенного биоматериала

Лебедева А. И.^{1,2}, Афанасьев С. А.³, Кондратьева Д. С.³, Гареев Е. М.¹, Муслимов С. А.^{1,2}, Попов С. В.³

Цель. Выявить особенности ремоделирования миокарда после имплантации диспергированного аллогенного биоматериала (БМА) в подострой стадии экспериментального инфаркта и определить роль продуктов распада этого биоматериала в формировании регенерата.

Материал и методы. Крысам-самцам в контрольной группе (n=30) через 5 сут. после коронароокклюзии в бассейн стенозированной артерии интрамиокардиально вводили физиологический раствор, в опытной группе (n=30) суспензию БМА в количестве 3 мг. Ткани миокарда исследовали через 7, 14, 50 сут. от начала эксперимента с использованием гистологических (окраска гематоксилином и эозином, по Маллори, альциановым синим), иммуногистохимических (с-kit, GATA-4), статистических методов.

Результаты. В опытной группе площадь рубца была снижена в 1,66 раз. Продуктами биодegradации БМА явились — коллаген, сульфатированные (дерматан- и кератансульфат), а также несulfатированные (гиалуроновая кислота) гликозаминогликаны. Использованный БМА служил промотором ранней пролиферативной фазы воспаления и оказывал противовоспалительный эффект. Частицы БМА являлись хемоаттрактантом стволовых и прогениторных клеток миокарда в подострой стадии инфаркта миокарда и способствовали их дифференциации и интеграции в ткани.

Заключение. Продукты биодegradации аллогенного биоматериала, введенного интрамиокардиально в подострой стадии инфаркта, способствуют формированию мышечно-соединительнотканного регенерата и эффективно предупреждают его рубцовое перерождение.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):68–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-68-74>

Ключевые слова: аллогенный биоматериал, регенерация миокарда, гликозаминогликаны.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР № 056-00110-18-00.

¹ФГБУ Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ³ФГБНУ НИИ кардиологии, Томского НИМЦ (Национальный исследовательский медицинский центр), Томск, Россия.

Лебедева А. И.* — д.б.н., с.н.с. отдела морфологии, доц. кафедры анатомии человека, ORCID: 0000-0002-9170-2600, Афанасьев С. А. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998, Кондратьева Д. С. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Гареев Е. М. — к.б.н., доцент, с.н.с. лаборатории нейрофизиологии, ORCID: 0000-0002-6561-0892, Муслимов С. А. — д.м.н., в.н.с., зав. отделом морфологии, доц. кафедры анатомии человека, ORCID: 0000-0002-9076-0251, Попов С. В. — академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, директор, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Jeol02@mail.ru

БМА — биоматериал Аллоплант, ГАГ — гликозаминогликаны, ГК — гиалуроновая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, ИПР — индекс площади рубца.

Рукопись получена 27.05.2019

Рецензия получена 06.06.2019

Принята к публикации 19.06.2019



Correction of cicatricial changes in subacute stage of myocardial infarction with using of dispersed allogenic biomaterial

Lebedeva A. I.^{1,2}, Afanasiev S. A.³, Kondratyeva D. S.³, Gareev E. M.¹, Muslimov S. A.^{1,2}, Popov S. V.³

Aim. To identify the features of myocardial remodeling after implantation of a dispersed allogenic biomaterial (DAB) in the subacute stage of experimental infarction and determine the role of decay products in the formation of regenerate.

Material and methods. Male rats in the control group (n=30) 5 days after coronary occlusion received physiological saline (intramyocardially), in the experimental group (n=30) — 3 mg of DAB. Myocardial tissues were examined after 7, 14, 50 days from the beginning of the experiment using histological, immunohistochemical and statistical methods.

Results. In the experimental group, the cicatrix area was reduced by 1,66 times. The products of DAB biodegradation were collagen, sulfated (dermatan- and keratan sulfate), as well as non-sulfated (hyaluronic acid) glycosaminoglycans. Used DAB served as a promoter of the early proliferative phase of inflammation and had an anti-inflammatory effect. DAB particles were a chemoattractant of stem and progenitor myocardial cells in the subacute stage of myocardial infarction. It contributed to their differentiation and integration into the tissue.

Conclusion. The products of biodegradation of allogenic biomaterial, administered intramyocardially in the subacute stage of infarction, contribute to the formation of muscular-connective tissue regenerate and effectively prevent its cicatricial devolution.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):68–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-68-74>

Key words: allogenic biomaterial, myocardial regeneration, glycosaminoglycans.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted within the framework of the state assignment № 056-00110-18-00.

¹All-Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa; ²Bashkir State Medical University, Ufa; ³Research Institute of Cardiology, National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Lebedeva A. I. ORCID: 0000-0002-9170-2600, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998, Kondratyeva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Gareev E. M. ORCID: 0000-0002-6561-0892, Muslimov S. A. ORCID: 0000-0002-9076-0251, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 27.05.2019 Revision Received: 06.06.2019 Accepted: 19.06.2019

Известно, что существующие способы лечения инфаркта миокарда (ИМ) не позволяют избежать некроза части сердечной мышцы, которые замещаются волокнистой соединительной тканью. Итогом является постинфарктное ремоделирование сердца, в результате которого формируется рубец или аневризма. Это приводит к нарушению его функции и внутрисердечной гемодинамики, что объясняет высокую актуальность поиска новых подходов к лечению ИМ. В наших ранее опубликованных работах показано, что интрамиокардиальное введение диспергированного аллогенного биоматериала (БМА) осуществлённое сразу после лигирования коронарной артерии приводило к значительному снижению площади рубца [1]. Однако в клинической практике подобная ситуация практически невозможна.

Цель настоящего исследования — выявить особенности ремоделирования миокарда после интрамиокардиальной имплантации диспергированного аллогенного биоматериала в подострой стадии экспериментального инфаркта и определить роль продуктов распада биоматериала в формировании регенерата.

Материал и методы

Экспериментальные исследования с применением биоматериала Аллоплант были проведены на 60 крысах-самцах линии Вистар 0,20-0,25 кг. Все животные были разделены на две группы — контрольную (n=30) и опытную (n=30).

Моделирование ИМ осуществляли животным, находящимся под общим наркозом (®Золетил в/м, в дозе 0,1 мг/кг), путем наложения шва “викрил” на *r. interventricularis paraconalis a. coronarii sin.* левого желудочка при левосторонней торакотомии. В опытной группе животных через 5 сут. после стенозирования артерии в её бассейн вводили суспензию БМА с суммарным содержанием 3 мг. Доза БМА была взята произвольно. В качестве БМА использовали диспергированную форму биоматериала Аллоплант с размером частиц 50-80 мкм, разработанную в ФГБУ “Все-российский центр глазной и пластической хирургии” МЗ РФ г. Уфы. Биоматериал изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР № 87 901-87 от 22.07.1987г. Для настоящего исследования БМА был изготовлен из сухожилий крыс. Перед применением БМА разводили физиологическим раствором. Животным в контрольной группе вводили 0,9% физиологический раствор в том же объеме. На следующем этапе исследования животных содержали в условиях вивария со свободным доступом к воде и корму с последующим выводом из эксперимента через 7, 14, 50 сут. путем инсуффляции летальной дозы паров эфира. Исследования выполнялись согласно правилам лабораторной прак-

тики в Российской Федерации, в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Strasbourg, 1986), в соответствии с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [2].

Сердца животных, выведенных из эксперимента, фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезжовивали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, альциановым синим при pH 1,0 и 2,5 с докраской 1% раствором нейтрального красного. Для выявления несulfатированных гликозаминогликанов — гиалуроновой кислоты, предварительно проводили метилирование срезов. Для иммуногистохимических исследований парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли: c-kit, GATA-4 в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первых антител. Подсчет позитивно окрашенных клеток производили в 20 полях зрения каждого образца (n=6) при увеличении ×400. Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия) со специализированным программным обеспечением управления настройками и захвата изображения.

Для электронно-микроскопического исследования из сердечной ткани вырезали кусочки размером 1-2 мм³ и фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида, приготовленного на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4) с дофиксацией в 1%-ном растворе OsO₄ на том же буфере. Материал обезжовивали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Предварительно готовили полутонкие срезы на ультратоме EM UC 7 (Leica, Германия) и окрашивали их раствором толуидинового синего на 2,5%-ном растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы контрастировали 2%-ным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония).

Для определения размера постинфарктного рубца миокарда каждое сердце нарезали поперек на 5 секторов, из которых изготавливали гистологические препараты и подвергали морфологической обра-

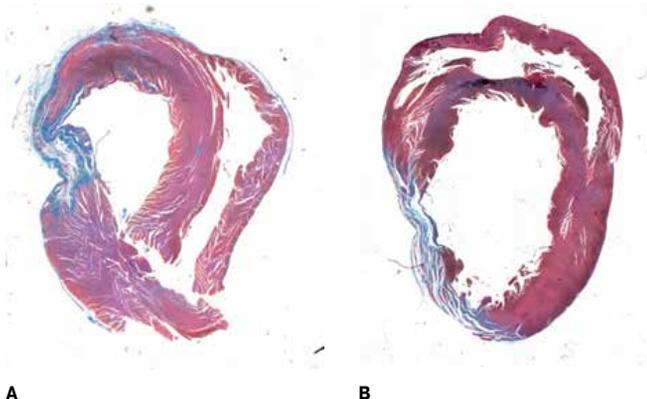


Рис. 1 (А, В). Постинфарктный рубец миокарда на поперечном срезе сердца крысы. 50 суток после лигирования коронарной артерии. **А** — введение БМА в опытной группе. **В** — введение физ. раствора в контрольной группе. Окраска по Маллори.

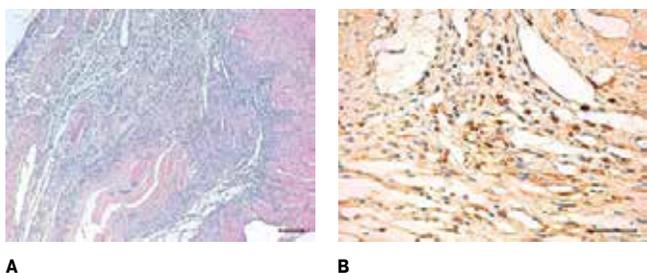


Рис. 2 (А, В). Реактивная зона миокарда в опытной группе через 7 суток после имплантации БМА. **А** — грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. **В** — Инфильтрация миокарда с-kit⁺ клетками. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления с-kit с докраской гематоксилином.

ботке. Всего было использовано 300 срезов. Индекс площади рубца сердец крыс измеряли на препаратах, окрашенных по Маллори, с использованием программы ИТЕМ (Olympus) следующим образом: отношение площади рубца к площади стенки левого желудочка умножали на 100% [3].

Структура и характер данных позволяли использовать метод двухфакторного дисперсионного анализа. Анализ данных индекса площади рубца (ИПР) осуществлялись с применением непараметрических (ранговых) методов — однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни. Построение диаграммы осуществлялось в программе Statistica 6,0.

Результаты

При исследовании миокарда животных, выведенных их эксперимента на 50 сут., было выявлено, что ремоделирование ткани крыс в контрольной группе заканчивалось формированием рубца и аневризмы. Плотная оформленная волокнистая соединительная ткань была инфильтрирована преимущественно

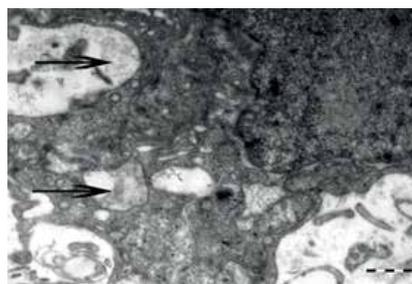


Рис. 3. Макрофаг, содержащий крупные фагоцитарные вакуоли с фрагментами коллагеновых волокон БМА через 7 суток после его имплантации (↑). Электронограмма.

фибробластическими и гладкомышечными клетками. Вазкулярный рисунок обеднен. При окраске по Маллори четко идентифицировалась мышечная и соединительная ткани, что позволило определить площадь рубца.

В то же время, оказалось, что в опытной группе межындивидуальные различия значений ИПР (его индикатор Sd) были статистически значимо ($p < 0,01$) выше, чем в контрольной группе по F-критерию Фишера. Однако межгрупповые значения площади рубца левого желудочка в опытной группе оказались различны и статистически значимы. В опытной группе ИПР составил $14,03 \pm 6,31 \text{ мкм}^2$, что в 1,66 раз меньше чем в контрольной группе (рис. 1 А, В), где этот показатель соответствовал уже $23,3 \pm 2,44 \text{ мкм}^2$ (t-критерий $p < 0,0005$, по критерию Манна-Уитни $p < 0,003$).

При исследовании морфологической картины на начальных стадиях постинфарктного ремоделирования, в миокарде наблюдалась выраженная клеточная гетероморфия ишемизированной зоны. Так, к 7-м суткам в периинфарктной зоне сердец крыс опытной группы определялись признаки формирующейся грануляционной ткани, представленной рыхлой волокнистой соединительной тканью (рис. 2 А, В). На микропрепаратах видны тонкие коллагеновые волокна, имеющие неупорядоченное разновекторное расположение с расширенными свободными межволоконными промежутками. Зона некроза была ограничена от неповрежденного миокарда клеточным валом, представляющим демаркационную зону. Волокна были инфильтрированы макрофагами, фибробластами, мезенхимными клетками, лимфоцитами и стволовыми с-kit⁺ клеткам. Выявлялась обильная сеть кровеносных сосудов с расширенными просветами. Присутствовали недифференцированные кровеносные сосуды.

Частицы БМА резорбировались макрофагами и спустя 14 сут. в миокарде не определялись (рис. 3). Преимущественно в периинфарктной зоне выявлялись скопления малодифференцированных клеток и молодых кардиомиоцитов (рис. 4 А, В). Спустя 50 сут. заживление экспериментального инфаркта мио-

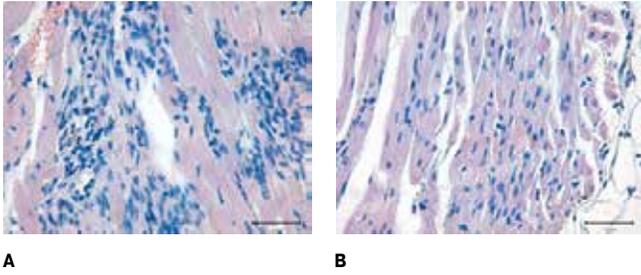


Рис. 4 (А, В). Клеточная гетероморфия периинфарктной зоны после введения БМА через 14 суток. **А** — Малодифференцированные клетки миокарда. **В** — Молодые кардиомиоциты в периинфарктной зоне. Окраска гематоксилином и эозином.

карда после введения БМА заканчивалось формированием мышечно-соединительнотканного регенерата без образования аневризмы.

В контрольной группе, через 7 сут. после окклюзии коронарной артерии в миокарде левого желудочка определялись признаки коагуляционного некроза. В поражённом участке отмечалась высокая плотность клеток воспалительного экссудата (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты). Наблюдались признаки крупноочагового некроза стенки левого желудочка. Со стороны кардиомиоцитов выявлялся восковидный некроз, зернистая дистрофия, утрата клетками поперечной исчерченности, пикноз ядер. В строме перифокальной области наблюдались признаки отека, очаги кровоизлияний, геморрагическое пропитывание. В кровеносных сосудах выявлялось краевое стояние и эмиграция лейкоцитов (рис. 5).

Спустя 14 сут. в контрольной группе в данном сроке вокруг детрита выявлялась инфильтрация различного рода макрофагальными клетками: фагоцитами, эпителиоидными клетками, гигантскими клетками инородных тел и клетками Пирогова-Лангханса в присутствии лимфоцитов и фибробластов. Регенерат перифокальной и центральных зон характеризовался разрастанием аваскулярной плотной волокнистой соединительной ткани. К окончанию эксперимента (50 сут.) происходило формирование грубоволокнистого рубца и образование аневризмы сердечной стенки за счет высокой гидродинамической нагрузки и несостоятельности регенерата.

При исследовании репаративного клеточного потенциала миокарда выявлено, что существует определенная зависимость численности $GATA4^+$ клеток от сроков наблюдения, как в опытной, так и в контрольной группах ($\chi^2=33,1$, $p<0,0001$ и $\chi^2=42,4$, $p<0,0001$, соответственно). В обеих группах численность клеток статистически значимо снижалась от начала к концу наблюдений. При этом на 7-й день число $GATA4^+$ клеток в опытной группе превышало значения контрольной группы (медиана 119, 96-170 против 45, 33-56). К 45-м суткам после

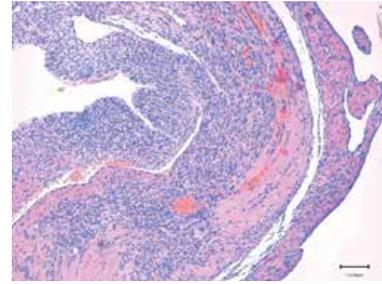
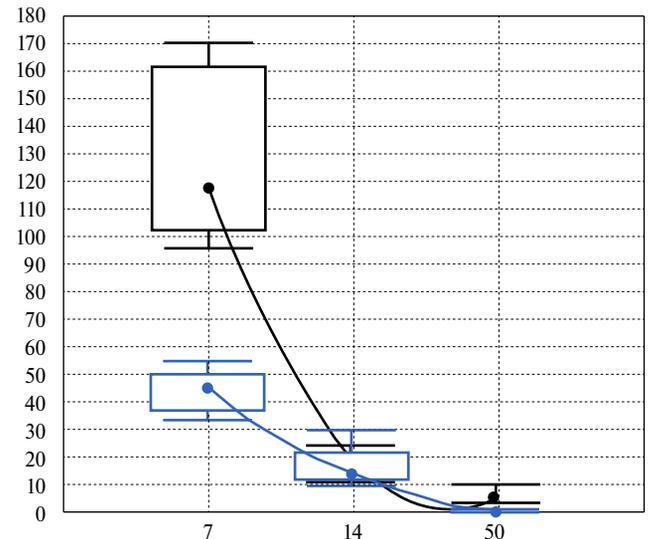


Рис. 5. Коагуляционный некроз миокарда в контрольной группе через 7 суток после введения физ. раствора. Окраска гематоксилином и эозином.



— Min-Max
 □ Квартили 25%-75%
 ● Медианы опытной группы
 — Min-Max
 □ Квартили 25%-75%
 ● Медианы контрольной группы

Рис. 6. Динамика численности $GATA-4^+$ клеток в реактивной зоне миокарда в основной и контрольной группе. По оси абсцисс — сроки наблюдения (дни). По оси ординат количество $GATA-4^+$ клеток в полях зрения.

инъекций БМА и физ. раствора, соответственно, присутствие клеток статистически значимо ($p<0,0001$) снижалась в обеих группах. Так, медианы в опытной и контрольных группах составляли только 5 (4-10) и 1 (0-1), соответственно. Однако и к этому сроку в опытной группе численность $GATA4^+$ клеток была значимо выше, чем в контрольной группе ($Z=4,7$, $p<0,0001$) (рис. 6).

При гистохимическом определении гликозаминогликанов (ГАГ) в реактивной зоне миокарда в начальные сроки исследования через 7 сут. в опытной группе, в отличие от контрольной, были выявлены сульфатированные (дерматан- и кератансульфаты) и несulfатированные ГАГ. К 14-м суткам сульфатированные и несulfатированные ГАГ выявлялись

Сутки	7		14		50	
	pH 1,0	pH 2,5	pH 1,0	pH 2,5	pH 1,0	pH 2,5
Опытная группа (БМА)						
	+	+	+	+	+	+
Контрольная группа (физ. раствор)						
	—	—	+	+	+	—

Рис. 7. Присутствие ГАГ в миокарде крыс на разных сроках наблюдения. Окраска альциановым синим при pH 1,0 и pH 2,5 после метилирования с докраской нейтральным красным.

в обеих группах. И в опытной, и в контрольной группах в конце эксперимента (50 сут.) определялись сульфатированные ГАГ, тогда как присутствие несulfатированных ГАГ (гиалуроновая кислота (ГК)) к этому времени было характерно только для миокарда крыс опытной группы (рис. 7).

Обсуждение

Анализ результатов гистологических исследований миокарда крыс контрольной группы, позволяет сказать, что наблюдаемые изменения и динамика смены стадий воспаления, в рассматриваемые контрольные точки, соответствуют колликвационному некрозу вследствие выраженной ишемии. Так, для 7-х суток характерна стадия альтерации и экссудации миокарда. На 14-е сутки она сменялась пролиферативной стадией воспаления, которая к 50-м суткам завершалась заживлением в виде рубцевания и развития аневризмы.

Для миокарда крыс опытной группы, отмечалось наступление более ранней, уже на 7 сутки, пролиферативной стадии воспаления с синтезом стромальных элементов и инфильтрацией соединительнотканых клеток. Такое соотношение дает основание говорить о том, что присутствие в зоне поражения БМА, через систему монокинов, влияет на каскад воспалительных реакций и способствует ангиогенезу. Правомерность такого заключения подтверждается тем, что в миокарде крыс контрольной группы ангиогенез в эти же сроки наблюдения был не выражен. Вероятно, недостаточная васкуляризация провоцирует развитие гипоксии и манифестирует “вторичную волну некроза” с расширением зоны рубцового перерождения сердечной мышцы.

В реактивной зоне миокарда всех крыс выявлены стволовые c-kit⁺ клетки и клетки GATA4⁺, относящи-

еся к кардиомиобластической стадии дифференциации. Считается, что хоуминг прогениторных клеток обусловлен накоплением витронектина — белка экстрацеллюлярного матрикса, высвобождающегося в результате перераспределения экстраклеточного матрикса в начальные сроки ремоделирования повреждённого миокарда. [4]. В нашем исследовании показано, что интрамиокардиальное введение БМА в подострую фазу ИМ обеспечивало трехкратное увеличение GATA4⁺ клеток в экссудативной стадии воспаления. Именно их дальнейшая дифференцировка в кардиомиоциты с интегрированием в структуру сердечной мышцы обеспечивает сохранение функциональной состоятельности миокарда перинфарктной зоны.

Идентификация специфических сигнальных сетей и “главных” регуляторных генов, управляющих уникальными линиями дифференциации недифференцированных клеток, остается сложной задачей. В нашем исследовании для миокарда крыс опытной группы было характерно более раннее наступление пролиферативной фазы воспаления (7-е сутки), что выразилось формированием грануляционной ткани уже на начальных сроках ремоделирования миокарда. Этот процесс сопровождался экспрессией ГК клетками соединительной ткани и макрофагами. Присутствие ГК выявлено как в цитоплазме указанных клеток, так и в межклеточном матриксе. В контрольной группе присутствие несulfатированных ГАГ в сроке 7 сут., выявлено не было. В дальнейшем через 14 сут. ситуация выравнивалась. Сульфатированные и несulfатированные ГАГ определялись в миокарде крыс обеих групп, что объясняется ремоделированием рубца и формированием соединительнотканного регенерата. Однако в опытной группе присутствие ГК уверенно определялось вплоть до 50 сут.

Наиболее значимой на наш взгляд является начальная стадия воспаления, которая является ключевой и определяет последующее гистогенетическое развитие. Известно, что кардиомиогенез происходит только в начальные сроки воспаления, что согласуется с результатами наших ранее проведенных исследований [1, 5]. В настоящем исследовании показано, что применение БМА в подострой фазе ИМ обеспечило наличие ГК уже в начальной фазе воспаления, что сопровождалось интенсивной инфильтрацией стволовых $c\text{-kit}^+$ клеток и прогениторных кардиомиогенных клеток (GATA4^+). Сопряжение этих факторов представляется вполне логичным и хорошо согласуется с данными о том, что ГК составляет до 40% всех ГАГ в костном мозге [6] и является обязательным компонентом сред для поддержания роста эмбриональных стволовых клеток человека в недифференцированных массах, так называемых эмбрионидных тельцах [7]. Полученный нами результат согласуется с данными о позитивной роли ГК, даже без наличия ростовых факторов и клеток в регенерации подострой и острой стадий экспериментального ИМ [8].

Известно, что при биодеградации используемого нами БМА происходит высвобождение ГК и сульфатированных ГАГ [9]. При этом показано, что данные вещества активно фагоцитируются макрофагами и способствуют их диффузному распространению в новообразованной грануляционной ткани, формируя тип последующего регенерата. В настоящее время установлено, что ГК обладает противовоспалительным эффектом, ингибирует миграцию воспалительных клеток, поддерживает рост, дифференциацию тканеспецифичных клеток и усиливает скорость их миграции [10, 11]. Экзогенно введенная ГК и/или сульфатированные ГАГ как молекулы пространственного наполнения и гидратации тканей определяют барьерную и защитную функции экстрацеллюлярного пространства, формируют временный матрикс ингибируют рубцевание за счет супрессии фиброзирующих клеточных факторов и снижения адгезии фибробластических клеток в регенерате [12]. ГАГ и ГК отводится важная роль регулятора гистогенеза на пренатальном этапе развития тканей и органов [13]. Напротив, в постнатальном периоде развития резко снижается как содержание этих соединений, так и пул малодифференцированных клеток [14].

Компоненты внеклеточного матрикса, в частности ГК, оказывают влияние не только на дифференцировку стволовых клеток, но и на поддержку их в недифференцированном состоянии в “клеточных нишах”. В ходе нормального эмбриогенеза эмбрио-

нальные стволовые клетки человека дифференцируются по различным линиям в контексте сложных трехмерных тканевых структур, где важную роль в этом процессе играют внеклеточный матрикс и различные факторы роста. Трехмерный экстрацеллюлярный матрикс обеспечивает структурную поддержку для более высокого уровня организации и ремоделирования ткани [15]. А в постнатальном развитии количество ГАГ и малодифференцированных клеток резко снижается [14].

Известно, что аллогенный биоматериал является ингибитором фиброза, подавляет миграцию фибробластических клеток, регулирует их фенотип и синтетическую активность [9]. Следовательно, продукты биодеградации БМА локально создают условия приближенные к пренатальным. Происходит миграция стволовых клеток с последующей дифференцировкой в юные кардиомиоциты под влиянием клеток тканеспецифичного ложа (морфогенетических белков/поля) на фоне снижения фиброза.

Заключение

В ишемическом миокарде БМА, имплантированный через 5 сут. после коронароокклюзии, способствовал снижению площади рубца и изменению характера ремоделирования регенерата. Площадь рубца была снижена в 1,66 раз. Продукты биодеградации аллогенного биоматериала содействовали регулированию стромально-клеточных взаимоотношений, инициирующей раннюю пролиферативную стадию и ингибирование каскада воспалительных реакций. Наступление более ранней пролиферативной фазы воспаления свидетельствует об оказании противовоспалительного эффекта, где весомую роль могут оказывать ГАГ. Продуктами биодеградации БМА являются: коллаген, сульфатированные (дерматан- и кератансульфат) и несulfатированные ГАГ (ГК). Частицы БМА являются эффективным хемоаттрактантом стволовых клеток, а продукты резорбции биоматериала обеспечивают микроокружение, способствующее их дифференциации в тканеспецифичном кардиомиогенном направлении даже в подострой стадии ИМ. Для более эффективного нивелирования рубца миокарда планируется увеличить дозу БМА.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР № 056-00110-18-00.

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

Литература/References

1. Lebedeva A. I., Muslimov S. A., Gareev E. M., et al. Stimulation of autologous progenitor and committed cells in ischemically damaged myocardium. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):123-9. (In Russ.) Лебедева А. И., Муслимов С. А., Гареев Е. М. и др. Стимуляция аутологических прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде. Российский кардиологический журнал. 2018. 23(11):123-9. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-123-129.
2. Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical research. Ed. NN. Karkishchenko, SV Grachev. M.: Profile-2С. 2010:358. (In Russ.) Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. Под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. М.: Профиль-2с. 2010: с. 358.
3. Shao Zh, Takaji K, Katayama Y, et al. Effects of Intramyocardial Administration of Slow-Release Basic Fibroblast Growth Factor on Angiogenesis and Ventricular Remodeling in a Rat Infarct Model. Circ J. 2006;70:471-7.
4. Dergilev KV, Cokolaeva ZI, Beloglazova IB, et al. Urokinase receptor regulates the adhesion of heart progenitor cells to vitronectin. Byulleten ehksperimentalnoj biologii i mediciny. 2019;167(3):283-7. (In Russ.) Дергилев К. В., Цоколаева З. И., Белоглазова И. Б. и др. Урокиназный рецептор регулирует адгезию прогениторных клеток сердца к витронектину. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019;167(3):283-7.
5. Muldashev ER, Lebedeva AI, Muslimov SA, et al. Allogenic biomaterial — an inducer of autologous stem and committed myocardial cells in ischemic damaged myocardium. Practical Medicine. 2019;17(1):89-94. (In Russ.) Мулдашев Э. Р., Лебедева А. И., Муслимов С. А. и др. Аллогенный биоматериал — индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде. Практическая медицина. 2019;17(1):89-94. doi:10.32000/2072-1757-2019-1-89-94.
6. Khlusov IA, Litvinova LS, Yurova KA, et al. Modeling of the mesenchymal stem cell microenvironment as a prospective approach to tissue bioengineering and regenerative medicine (a short review). Bulletin of Siberian Medicine. 2018;17(3):217-28. (In Russ.) Хлусов И. А., Литвинова Л. С., Юрова К. А. и др. Моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток. Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):217-28. doi:10.20538/1682-0363-2018-3-217-228.
7. Gerecht Sh, Burdick JA, Ferreira LS, et al. Hyaluronic acid hydrogel for controlled self-renewal and differentiation of human embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(27):11298-303. doi:10.1073/pnas.0703723104.
8. Yoon SJ, Hong S, Fang YH, et al. Differential regeneration of myocardial infarction depending on the progression of disease and the composition of biomimetic hydrogel. J. Biosci. Bioeng. 2014;118:461-8. doi:10.1016/j.jbiosc.2014.04.001.
9. Lebedeva AI. Regulation of parenchymal-stromal relationship for the correction of defects of skeletal muscle allogenic biomaterial. Experimental and clinical dermatocosmetology. 2014;1:51-6. (In Russ.) Лебедева А. И. Регуляция паренхиматозно-стромальных взаимоотношений при коррекции дефектов скелетной мышцы аллогенным биоматериалом. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2014;1:51-6.
10. Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, et al. Hyaluronic acid effect on adipose-derived stem cells. Biological in vitro evaluation. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59(4):215-21. doi:10.1016/j.recot.2014.10.004.
11. Foschi D, Castoldi L, Radaelli E, et al. Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. Int J Tissue React. 1990;12(6):333-9.
12. Park JS, Lee JH, Han ChS, et al. Effect of Hyaluronic Acid-Carboxymethylcellulose Solution on Perineural Scar Formation after Sciatic Nerve Repair in Rats. Clinics in Orthopedic Surgery. 2011;3:315-24. doi:10.1007/s00068-016-0683-4.
13. Klishov AA. Histogenesis and tissue regeneration. L.: Medicina, 1984, 232 p. (In Russ.) Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984: 232 с.
14. Ly DH, Lockhart DJ, Lerner RA, et al. Mitotic misregulation and human aging. Science. 2000;287:2486-92. doi:10.1126/science.287.5462.2486.
15. Danilov RK. Wound process: histogenetic basis. Petersburg, MMA named SM Kirov., 2008: 308 p. (In Russ.) Данилов Р. К. Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб: ВМедА им. С. М. Кирова, 2008: 308 с.

Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей

Свинцова Л. И.¹, Джаффарова О. Ю.¹, Плотникова И. В.^{1,2}

Цель. Оптимизировать тактику лечения детей с аритмиями на основе оценки и прогнозирования эффективности терапии.

Материал и методы. Проспективное когортное исследование проводилось с 2007 по 2017 гг. Пролонгированную антиаритмическую терапию получали 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет с различными электрофизиологическими вариантами клинически значимых аритмий. Протокол исследования включал данные анамнеза, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях, Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ). Для верификации электрофизиологического механизма тахикардии части пациентов выполнялось чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

Результаты. Вероятность эффективного результата антиаритмической терапии (ААТ) выше у детей первого года жизни с отсутствием признаков аритмогенной кардиомиопатии (АКМП). Более старший возраст детей, наличие выраженных проявлений АКМП по данным ЭхоКГ являются факторами, повышающим риск неэффективной ААТ. На основании полученных данных была разработана многофакторная модель прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии для определения индивидуальной тактики лечения у детей с аритмиями.

Заключение. Исследование показало, что возраст и состояние внутрисердечной гемодинамики влияют на эффективность антиаритмической терапии. Предложенная модель позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения в случае прогнозирования неэффективного результата ААТ.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):75–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82>

Ключевые слова: дети, аритмия, аритмогенная кардиомиопатия, модель прогнозирования, пролонгированная антиаритмическая терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ГБОУ ВПО Сибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Томск, Россия.

Свинцова Л. И.* — д.м.н., в.н.с. отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-2056-4060, Джаффарова О. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-3947-4903, Плотникова И. В. — д.м.н., руководитель отделения детской кардиологии НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0003-4823-4378.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lis@cardio-tomsk.ru

ААТ — антиаритмическая терапия, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочковые соединения, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КЛДФ — каноническая линейная дискриминантная функция, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК NYHA — функциональный класс сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA), ХМ ЭКГ — Холтеровское мониторирование ЭКГ, ЧП ЭФИ — чреспищеводное электрофизиологическое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 22.03.2019

Рецензия получена 14.05.2019

Принята к публикации 22.05.2019



Prediction of antiarrhythmic therapy effectiveness in children

Svintsova L. I.¹, Dzhaifarova O. Yu.¹, Plotnikova I. V.^{1,2}

Aim. To optimize treatment tactics in children with arrhythmias based on the evaluation and prediction of the therapy efficacy.

Material and methods. Prospective cohort study was performed from 2007 to 2017. A total of 100 patients aged 0 to 7 years with different types of significant arrhythmias received prophylactic antiarrhythmic therapy. Data of medical history, 12-lead electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, and echocardiography were studied. To verify electrophysiological variant of tachycardia, some patients underwent transesophageal electrophysiologic study.

Results. The study showed that antiarrhythmic drug therapy was most efficacious in patients till one year old without signs of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM). Older age of children, the presence of pronounced ACM manifestations are factors that increase the risk of ineffective AAT. Based on the data obtained, a multifactor model was developed to predict the effectiveness of prolonged antiarrhythmic therapy.

Conclusion. The study showed that age and intracardiac hemodynamic status affected the efficacy of antiarrhythmic therapy. Proposed model allowed to avoid unnecessary prolonged pharmacological load and to timely administer other methods of treatment in case when ineffective result of the antiarrhythmic therapy was predicted.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):75–82

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-75-82>

Key words: children, arrhythmia, arrhythmogenic cardiomyopathy, prediction model, prolonged antiarrhythmic therapy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Svintsova L. I. ORCID: 0000-0002-2056-4060, Dzhaifarova O. Yu. ORCID: 0000-0002-3947-4903, Plotnikova I. V. ORCID: 0000-0003-4823-4378.

Received: 22.03.2019 **Revision Received:** 14.05.2019 **Accepted:** 22.05.2019

Аритмология детского возраста остается одним из самых дискуссионных разделов детской кардиологии. Нерешенные вопросы в этой области касаются, прежде всего, пациентов первых лет жизни. Профи-

лактическая антиаритмическая терапия применяется преимущественно у детей раннего возраста, во-первых, вследствие высокого шанса спонтанного разрешения тахикардии и, во-вторых, — из-за более строгих

показаний к проведению радиочастотной абляции (РЧА) в этой возрастной группе. Следует помнить, что антиаритмическая терапия не является радикальным методом лечения тахиаритмий у детей, а лишь помогает им “перерасти” аритмию, т.е. контролировать частоту ритма до 1-1,5 лет, когда у большинства детей происходит спонтанная ремиссия тахикардий в связи с завершением процессов кардиогенеза. После первого года жизни вероятность спонтанного разрешения тахикардий существенно снижается [1]. Данные о медикаментозной рефрактерности, имеющих летальных исходах и жизнеугрожающих событиях в результате применения антиаритмической терапии (ААТ) у детей, заставляют с определенной осторожностью относиться к широко распространенному убеждению, что ААТ у новорожденных и детей раннего возраста эффективна и безопасна и может являться этапом терапии, предшествующим радикальному катетерному лечению аритмии при достижении рекомендуемого возраста [2-4]. Учитывая, что ААТ в настоящее время остается основной терапевтической стратегией в лечении аритмий у детей раннего возраста, необходима оптимизация лечебной тактики на основе оценки эффективности антиаритмических препаратов и определение предикторов медикаментозной резистентности аритмий [5-7].

Материал и методы

Проспективное когортное исследование выполнено в Томском НИИ кардиологии, в период с 2007 по 2017гг. Пролонгированную ААТ получили 100 пациентов в возрасте от 0 до 7 лет (2,33 лет) (IQR: 0,33-5,0) с различными электрофизиологическими вариантами идиопатических клинически значимых аритмий. В таблице 1 представлены возрастные группы детей и электрофизиологические варианты аритмий.

Критериями включения в исследование были отсутствие врожденного порока сердца и каналопатий;

отсутствие острых инфекционных и обострения хронических заболеваний; отсутствие лабораторных признаков миокардита. Показаниями к назначению ААТ были: наличие стойких пароксизмов суправентрикулярной тахикардии (СВТ) и желудочковой тахикардии (ЖТ), непрерывно-рецидивирующие хронические формы СВТ и ЖТ, в том числе в сочетании с наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС), составляющие более 20% от общего количества сердечных сокращений за сутки, наличие аритмогенной кардиомиопатии (АКМП), признаков сердечной недостаточности [8-10].

Протокол исследования включал данные анамнеза, ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). Для верификации электрофизиологического механизма тахикардии части пациентов выполнялось чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

При выполнении ЭхоКГ кроме стандартных измерений показателей внутрисердечной гемодинамики оценивали отклонение объемов предсердий и конечно-диастолического объема левого желудочка (КДО ЛЖ) от индивидуально прогнозированных антропометрических норм, выраженное в процентах. Такой подход связан с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, а также для динамической оценки показателей ЭхоКГ в связи с увеличением размеров сердца при изменении возраста и антропометрических данных. Данные показатели определялись автоматически, согласно протоколу исследования.

Для пролонгированной терапии использовали антиаритмические препараты всех четырех классов, а именно IC, II, III и IV класса согласно общепринятой классификации Vaughan Williams [11], а также дигоксин. В соответствии с рекомендациями EHRA and AEPС-Arrhythmia Working Group, данные препараты используются для профилактической терапии как узкокомплексных, так и ширококомплексных тахикардий, а также как наджелудочковых, так и желудочковых аритмий у детей. Дозы препаратов соответствовали рекомендациям EHRA and AEPС-Arrhythmia Working Group [12]. Однако несмотря на широкий спектр применяемых антиаритмических препаратов и их комбинаций, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации к их применению и критерии эффективности ААТ у детей [13].

Мы предлагаем следующую градацию эффективности ААТ у детей.

1. Эффективная терапия:
 - 1.1. Устранение пароксизмов тахикардии.
 - 1.2. Восстановление синусового ритма при постоянных и непрерывно-рецидивирующих тахикардиях.
 - 1.3. Контроль среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянных и непрерывно-

Таблица 1

Базовая характеристика пациентов – возрастной состав и электрофизиологический вариант аритмии

Возраст (Mo; IQR; range) (лет)	2,33 (0,33-5,0); 0-7
Возраст до 1 года	41/100
Возраст от 1 до 3 лет	23/100
Возраст от 3 до 7 лет	36/100
Синдром Wolf-Parkinson-White	41/100
Предсердные эктопические тахикардии	40/100
Желудочковые тахикардии	18/100
Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия	1/100

Примечание: предсердные эктопические тахикардии, в том числе в сочетании с суправентрикулярной экстрасистолией с эктопической активностью (ЭА) не менее 20%. Желудочковые тахикардии в том числе в сочетании ЖЭС с ЭА не менее 20%.

рецидивирующих тахикардиях до достижения нормосистолии.

1.4. Снижение эктопической активности при экстрасистолиях (одиночных, групповых, а также сопровождающихся эпизодами нестойкой СВТ или ЖТ) до субнормальных значений (<1000 в сут.) с устранением групповых экстрасистол и эпизодов неустойчивой тахикардии.

2. Частично эффективная терапия:

2.1. Уменьшение частоты пароксизмов тахикардии не менее, чем на 50% от исходной, удлинение межприступного периода до 3–6 мес.

2.2. Уменьшение среднесуточной ЧСС не менее, чем на 20% от исходной.

2.3. Снижение эктопической активности при экстрасистолиях не менее, чем на 50% от исходной.

2.4. К частично эффективной терапии относились также те случаи, когда в первые дни и недели достигались критерии эффективной терапии с последующим ослаблением эффективности, что в большинстве случаев потребовало смены ААТ.

3. Неэффективной терапию считали в том случае, если она не удовлетворяла ни одному из вышеперечисленных критериев.

При первичном назначении и коррекции терапии мы руководствовались методом подбора — первым назначался препарат с наименьшим периодом полувыведения и риском развития побочных эффектов, при неэффективности одного препарата назначался другой по истечении пяти периодов полувыведения предыдущего препарата.

За весь период наблюдения 50 (50%) детей получили 1 препарат, 33 (33%) ребенка — 2 препарата, по 8 (8%) детей — 3 и 4 препарата и 1 (1%) пациент — 6 препаратов последовательно. При резистентности к антиаритмической монотерапии у 19 пациентов назначалась комбинированная терапия — у 16 из них использовалась 1 комбинация, у 3 пациентов последовательно применялись 2 комбинации препаратов.

Детям, получающим амиодарон, каждые 3 мес. оценивали функцию печени и щитовидной железы.

Для оценки динамики показателей ХМ ЭКГ и ЭхоКГ в процессе пролонгированной ААТ проведен их сравнительный анализ исходно, на 5–8 день после достижения критериев абсолютной эффективности, а также через 6 мес. после отмены пролонгированной ААТ.

Средний срок дальнейшего наблюдения пациентов, у которых пролонгированная ААТ была эффективной, составил $5,3 \pm 2,1$ лет (от 2 до 8 лет).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием среды для статистической обработки данных R 3.0.2. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и интерквартильного размаха — Me (Q1;Q3). Сравнение двух независимых выборок проводили

при помощи критерия Манна-Уитни, трех и более — при помощи критерия Краскала-Уоллиса. При проведении множественных попарных сравнений выборочный достигнутый в исследовании уровень значимости корректировался с учетом поправки Бонферрони. Динамику количественных признаков оценивали при помощи критерия Вилкоксона.

Расчет вероятности реализации неблагоприятного прогноза и выявление значимых предикторов неблагоприятного исхода выполнялись при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа. Построение модели прогноза эффективности пролонгированной антиаритмической терапии проводилось при помощи дискриминантного анализа (методами принудительного включения переменных в модель, а также пошагового отбора признаков на основе критериев Лямбда Уилкса и расстояния Махаланобиса). Статистическая значимость модели оценивалась по критерию Лямбда Уилкса. В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений и прогноза на основе полученного решающего правила использовался процент правильной классификации (Concordant), оценивалась чувствительность и специфичность модели. Качество модели оценивалось также с помощью ROC-анализа с определением значения площади под ROC-кривой (AUC). Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами. До включения в исследование у законных представителей пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Эффективность и длительность приема используемых в исследовании антиаритмических препаратов и их комбинаций представлена в таблице 2. Критерии эффективной терапии получены при использовании амиодарона, пропафенона, пропранолола и верапамила, а также комбинаций ААТ: амиодарон+пропранолол, амиодарон+дигоксин.

Проаритмический эффект был получен у 1 пациента, которому на фоне перорального приема амиодарона для купирования пароксизма тахикардии применяли парентеральное введение эсмола. В результате данной комбинации препаратов у пациента отмечалось развитие симптомной брадикардии, что потребовало проведения реанимационных мероприятий. Других случаев проаритмии, сопровождающихся усугублением аритмии либо появлением других нарушений ритма сердца не отмечалось.

Основными причинами для отмены препаратов были неэффективность, отсроченная резистентность после первоначального эффекта.

Таблица 2

Эффективность и длительность пролонгированной ААТ

Препарат	n	Длительность приема, мес., Me (IQR)	Эффективен, n (%)	Неэффективен, n (%)	Частично эффективен, n (%)
Монотерапия					
Пропафенон	37	1,00 (0,33-5,00)	5 (13,5%)	25 (67,6%)	7 (18,9%)
Пропранолол	25	1,00 (0,33-3,00)	2 (8%)	17 (68%)	6 (24%)
Амиодарон	69	4,00 (1,00-6,00)	15 (21,7%)	41 (59,4%)	13 (18,8%)
Соталол	4	0,42 (0,33-3,25)	-	2 (50%)	2 (50%)
Верапамил	5	0,33 (0,25-1,00)	1 (20%)	4 (80%)	-
Дигоксин	14	0,33 (0,33-1,00)	-	11 (78,6%)	3 (21,4%)
Комбинированная терапия					
Амиодарон+пропранолол	7	6,00 (1,83-9,00)	2 (28,6%)	-	5 (71,4%)
Соталол+пропафенон	2	1,17 (0,33-2,00)	-	1 (50%)	1 (50%)
Амиодарон+дигоксин	4	1,00 (0,75-6,50)	1 (25%)	3 (75%)	-
Дигоксин+пропранолол	1	2,00	-	-	1 (100%)
Дигоксин+соталол	1	2,00	-	-	1 (100%)
Дигоксин+пропафенон	1	1,00	-	1	-

Таблица 3

Сравнительный анализ пациентов с эффективной, неэффективной и частично-эффективной терапией по возрасту и исходными показателями ЭхоКГ

Параметр	Эффективная ААТ (1) (n=26)		Неэффективная ААТ (2) (n=62)		Частично-эффективная ААТ (3) (n=12)	P межгрупповая	P парная		
	Me	IQR	Me	IQR			P 1-2	P 1-3	P 2-3
Возраст, лет	Me	0,3	3,0	2,3	<0,001	<0,001	0,001	0,628	
	IQR	0,1-1,0	0,9-5,5	0,9-4,4					
Объем ЛП, %	Me	90,0	125,0	85,9	0,002	0,003	0,730	0,014	
	IQR	76,4-116,0	103,7-161,5	79,1-86,5					
Объем ПП, %	Me	91,9	124,0	105,0	0,001	<0,001	0,283	0,186	
	IQR	79,7-103,0	108,3-152,5	89,3-144,0					
КДО ЛЖ, %	Me	98,3	119,0	111,0	0,080	-	-	-	
	IQR	74,7-122,3	100,9-136,0	102,0-119,0					
ФВ ЛЖ, %	Me	72,0	67,0	73,0	0,003	0,015	0,606	0,004	
	IQR	65,0-79,5	56,5-72,0	69,5-76,5					

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Критерии абсолютной эффективности были достигнуты у 26 (26%) из 100 пациентов, получавших пролонгированную терапию, частичной эффективности — у 12 (12%) детей. Неэффективной пролонгированная ААТ была у 62 (62%) пациентов.

При сравнении эффективности ААТ у пациентов с различными электрофизиологическими типами аритмий, вариантами течения тахикардии и клиническими проявлениями сердечной недостаточности (ФК NYHA I-IV) статистически значимых различий не выявлено.

В процессе эффективной антиаритмической терапии отмечена редукция клинической симптоматики сердечной недостаточности у тех 11 пациентов, у которых она наблюдалась исходно.

Сравнительный анализ пациентов с эффективной, неэффективной и частично эффективной терапией

по возрасту и состоянию внутрисердечной гемодинамики представлен в таблице 3. Среди пациентов с эффективным результатом ААТ отмечено преобладание детей в возрасте до 1 года ($F=20,713$; $p<0,001$) с отсутствием проявлений АКМП ($\chi^2=11,618$; $p=0,003$). При анализе показателей ЭхоКГ выявлено, что в группе пациентов, у которых терапия оказалась эффективной, исходные, до начала ААТ, медианные значения объемов предсердных камер соответствовали нормальным значениям. У пациентов с исходным увеличением объемов предсердий ААТ была неэффективной. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с эффективной ААТ была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, у которых ААТ была неэффективной.

Проведение однофакторного логистического регрессионного анализа, продемонстрировало, что возраст, размеры и объемы предсердий, а также качест-

Таблица 4

Предикторы эффективности ААТ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Признак	Р	ОШ	95% ДИ ОШ		Общий % совпадений
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст	0,001	0,513	0,349	0,754	75,0
АКМП	0,003	4,608	1,703	12,467	72,7
Объем ЛП	0,012	0,971	0,949	0,994	80,9
Объем ПП	0,001	0,661	0,524	0,835	85,7
ЛП	<0,001	0,763	0,661	0,882	74,4
ЛП1	0,001	0,781	0,676	0,903	85,3
ЛП2	0,001	0,731	0,606	0,881	82,4
ПП1	<0,001	0,751	0,652	0,866	82,5
ПП2	<0,001	0,734	0,628	0,859	81,3

Сокращения: АКМП — наличие признаков аритмогенной кардиомиопатии, объем ЛП — объем левого предсердия (мл), объем ПП — объем правого предсердия (мл), ЛП — передне-задний размер левого предсердия (мм), ЛП1 — латерально-медиальный размер левого предсердия (мм), ЛП2 — верхне-нижний размер левого предсердия (мм), ПП1 — латерально-медиальный размер правого предсердия (мм), ПП2 — верхне-нижний размер правого предсердия (мм), ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

венный показатель совокупности различных признаков АКМП являются независимыми предикторами эффективности пролонгированной антиаритмической терапии (табл. 4).

Результаты анализа свидетельствуют, что при увеличении возраста на один год шансы эффективного исхода терапии снижаются на 48,7%. Наличие признаков АКМП снижает шанс эффективной терапии в 4,6 раза. При увеличении объемов правого и левого предсердий (ПП и ЛП) на 1 мл шансы эффективного исхода ААТ снижаются на 33,9% и 2,9%, соответственно. При увеличении размеров предсердий на 1 мм шансы эффективного исхода ААТ снижаются на 21,9–26,9%.

Применение дискриминантного анализа позволило разработать многомерную модель прогноза эффективности постоянной терапии (Патент № 2611954 от 17.03.2017). В качестве критерия разделения на группы использовался признак эффективности пролонгированной антиаритмической терапии.

В результате проведенного анализа определены предикторы эффективности антиаритмической терапии — возраст пациента, объем правого предсердия в процентах, объем левого предсердия в процентах, фракция выброса левого желудочка, среднесуточная ЧСС и максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ.

При помощи коэффициентов канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) построено дискриминантное уравнение:

$$\text{КЛДФ} = -3,359 + 0,017 * \text{объем ПП (\%)} + 0,001 * \text{объем ЛП (\%)} - 0,001 * \text{ФВ ЛЖ} - 0,013 * \text{среднесуточная ЧСС} + 0,009 * \text{макс. ЧСС по данным ХМ ЭКГ} + 0,296 * \text{возраст, лет.}$$

Значения КЛДФ в центроидах групп представлены в таблице 5:

Решающее правило для классификации объектов наблюдения формулируется следующим образом: объект будет отнесен к тому классу, ближе к центро-

Таблица 5

Значения КЛДФ в центроидах групп эффективной и неэффективной ААТ

Параметр	Функция
Эффективная терапия	-1,276
Неэффективная терапия	0,300

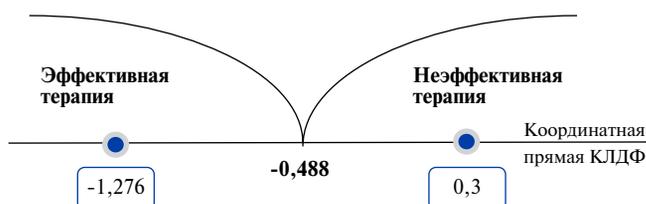


Рис. 1. Графическое представление дискриминантной функции.

иду которого окажется рассчитанное значение КЛДФ (рис. 1).

Модель статистически значима (критерий Лямбда Уилкса 0,716, p=0,004). Общий процент правильно классифицированных случаев 81%, чувствительность 78,4%, специфичность 91,7%.

Высокое качество классификации при помощи предложенной модели подтверждает и ROC-анализ: площадь под ROC-кривой составила 0,895 (95% ДИ 0,814-0,977, p<0,001).

Предлагаемый способ прогнозирования эффективности пролонгированной ААТ продемонстрирован в следующих клинических наблюдениях.

Клинический пример 1. Пациент М., возраст — 22 дня. Жалобы со стороны родителей на эпизоды учащенного сердцебиения сопровождающиеся вялостью, отказом от кормления. Из анамнеза известно, что первый эпизод тахикардии возник в родах, после чего отмечались пароксизмы тахикар-

дии длительностью до 4 ч, купировались после внутривенного болюсного введения раствора аденозина 0,1 мг/кг, а также болюсной инфузии амиодарона в дозе 5 мг/кг в течение 30 мин. В динамике отмечалась тенденция к учащению приступов тахикардии, которые стали возникать ежедневно и в последующем приняли характер непрерывно-рецидивирующих. На основании данных анамнеза, объективного осмотра, проведенного обследования, включающего анализ ЭКГ во время и вне приступов тахикардии, ХМ ЭКГ, чреспищеводного электрофизиологического исследования (ЧП ЭФИ), ЭхоКГ пациенту поставлен диагноз: Скрытый синдром WPW. Пароксизмальная ортодромная тахикардия. Сердечная недостаточность II функционального класса, согласно классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (ФК (NYHA) II).

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,08 лет (1 месяц)

Объем ПП, %: 72,5 %

Объем ЛП, %: 71,8%

ФВ (в), %: 87%

Среднесуточная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 137 уд./мин

Максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 199 уд./мин

Прогнозирование Эффективности ААТ:

$КЛДФ = -3,359 + 0,017 * 72,5 + 0,001 * 71,8 - 0,001 * 87 - 0,013 * 137 + 0,009 * 199 + 0,296 * 0,08$

КЛДФ = -2,11

Значение КЛДФ = -2,11 свидетельствует о высокой вероятности эффективного исхода антиаритмической терапии.

В результате подбора антиаритмической терапии пациенту был назначен амиодарон в порошках в нагрузочной дозе 10 мг/кг/сут. в течение 15 дней с последующим снижением дозы до 5 мг/кг/сут. Во время приема нагрузочной дозы препарата приступы тахикардии стали возникать реже и, начиная с 16 дня от начала приема — не возобновлялись. С целью профилактики приступов тахикардии пациенту была назначена пролонгированная терапия амиодароном 5 мг/кг/сут. с перерасчетом дозы препарата по мере увеличения массы тела ребенка. Учитывая нормальное самочувствие, отсутствие пароксизмов тахикардии по результатам клинического наблюдения, оценке данных ЭКГ и ХМ ЭКГ — амиодарон был отменен через 4 мес. от начала терапии. Пациент остается асимптомным на протяжении последующих 5 лет наблюдения.

Клинический пример 2. Пациент И., 11 месяцев. Поступил в отделение детской кардиологии с жалобами со стороны родителей на учащенное сердцебиение, потливость, вялость, утомляемость, снижение аппетита. После проведенного обследования, включающего ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ поставлен диагноз:

Непрерывно-рецидивирующая предсердная тахикардия. Сердечная недостаточность, ФК (NYHA) III.

Значения маркеров для построения модели эффективности антиаритмической терапии следующие:

Возраст: 0,92 лет (11 месяцев)

Объем ПП, %: 159 %

Объем ЛП, %: 199%

ФВ (в), %: 32%

Среднесуточная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 194 уд./мин

Максимальная ЧСС по данным ХМ ЭКГ: 277 уд./мин

Прогнозирование Эффективности ААТ:

$КЛДФ = -3,359 + 0,017 * 159 + 0,001 * 199 - 0,001 * 32 - 0,013 * 194 + 0,009 * 277 + 0,296 * 0,92$

КЛДФ = -0,25

Значение КЛДФ = -0,25 свидетельствует о вероятности неэффективного исхода антиаритмической терапии.

Учитывая, что методом выбора лечения аритмий у детей раннего возраста является ААТ, в отделении пациенту проводился подбор, включающий дигоксин, пропафенон, пропранолол, амиодарон. Терапия была неэффективной. На фоне непрерывно-рецидивирующей тахикардии с высокой среднесуточной ЧСС по данным ХМ ЭКГ, явлений аритмогенной кардиомиопатии по данным ЭхоКГ, нарастании клинических признаков недостаточности кровообращения в возрасте 1 года пациенту выполнена РЧА право-предсердного эктопического очага.

Обсуждение

Клиническая и прогностическая значимость аритмий определяется гемодинамическими проявлениями аритмии — развитием АКМП [14-16]. Дети первых лет жизни составляют группу риска развития АКМП вследствие высокой ЧСС во время тахикардии, склонности тахикардий к хроническому течению, медикаментозной рефрактерности [17-19]. Предсердные тахикардии — наиболее частая причина АКМП у детей. Кроме того, формированию АКМП подвержены как пациенты раннего возраста с СВТ, обусловленными дополнительными предсердно-желудочковыми соединениями (ДПЖС), так и с желудочковыми аритмиями, особенностью которых является тенденция к хроническому течению и медикаментозная рефрактерность [8, 9, 17, 20].

В отношении тактики лечения детей раннего возраста нет единства в медицинском сообществе. Ряд исследователей сообщает о высокой эффективности лекарственной терапии у новорожденных и детей раннего возраста и рекомендуют схемы терапии, включающие комбинации двух и даже трех препаратов для пролонгированного лечения аритмий [21-25]. Однако большое количество публикаций свидетельствует об ограниченной эффективности и безопасности ААТ для контроля аритмий у детей [2-6, 25].

Несмотря на то, что различные комбинации ААТ могут увеличить ее эффективность, они повышают риск возникновения побочных эффектов, включая летальные случаи, в частности, при комбинации препаратов I и III классов [18].

В мультицентровом ретроспективном исследовании Seslar SP, et al. было показано, что антиаритмическая терапия в условиях стационара эффективна и безопасна у детей в возрасте до года с идиопатическими СВТ. Следует отметить, что средний срок пребывания пациентов в стационаре был 4 дня, зависел от количества принимаемых препаратов и необходимости пребывания пациентов в палате интенсивной терапии. Однако данное исследование имеет существенные ограничения, на которые указывают сами авторы — оценивались только непосредственные результаты начатой терапии, отсутствуют результаты проспективного наблюдения [21]. Авторы другого ретроспективного когортного исследования, оценивая эффективность ААТ у детей, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, указывают на отсутствие результатов дальнейшего амбулаторного наблюдения, данных об изменении схем приема лекарств, побочных эффектах терапии, рецидивах аритмии после отмены препаратов [13]. Тогда как именно эти данные определяют целесообразность и перспективы проводимой терапии и общеизвестным является факт первоначальной эффективности ААТ с последующей ее утратой и возобновлением аритмии. Большинство публикаций относительно ААТ у детей имеет ограничения, связанные с небольшими объемами выборки пациентов, ретроспективным характером исследования, отсутствием отдаленных результатов терапии [26, 27]. По мнению Maid G, et al. основные принципы ААТ у детей, дозировки и интервалы приема ААТ заимствованы из “взрослой” аритмологии без учета физиологических особенностей новорожденных и детей раннего возраста. Поэтому многие авторы призывают медицинское сообщество к организации многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых бы изучалась профилактическая эффективность данных препаратов, результаты которых могут отличаться от результатов ретроспективных исследований [6].

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что дети в возрасте до 1 года с отсутствием признаков АКМП имеют большую вероятность эффективного результата ААТ. К факторам, повышающим риск неэффективной ААТ, относятся более старший возраст детей, наличие выраженных проявлений АКМП по данным ЭхоКГ. Аналогичный результат представ-

лен в исследовании Ge H, et al., где предикторами эффективности ААТ предсердных эктопических тахикардий является ранний возраст и пароксизмальная форма тахикардии, которая как правило не приводит к формированию АКМП [28]. Наши данные согласуются с фрагментом исследования Sanatani S, et al., которые при исследовании 44 пациентов в возрасте до 6 месяцев выявили, что предиктором рефрактерных к терапии тахикардий была сниженная ФВ ЛЖ, при этом нозологическая форма аритмии не оказывала существенного влияния на результат медикаментозной терапии [29]. Обращает на себя внимание тот факт, что по результатам вышеназванного исследования ранняя манифестация аритмии не являлась залогом успешной терапии. Напротив, настоящее исследование показало, что ранний возраст пациента является независимым предиктором эффективного исхода ААТ. Аналогичные данные были получены в работе Salerno JC, et al., которые сообщили о высокой вероятности спонтанного исчезновения предсердной эктопической тахикардии после успешной медикаментозной терапии в случае возникновения ее на первом году жизни, а у детей более старшего возраста такой исход наблюдается редко [22].

На основании полученных данных разработана многофакторная модель прогноза эффективности пролонгированной ААТ для определения индивидуальной тактики лечения у детей с аритмиями. Данная модель позволит избежать длительной медикаментозной нагрузки и своевременно применить другие методы лечения в случае прогнозирования неэффективного результата ААТ.

Заключение

Факторами, влияющими на эффективность ААТ, являются возраст и состояние внутрисердечной гемодинамики. Пациентам раннего возраста с тахиаритмиями, не сопровождающимися тахииндуцированными структурными изменениями в сердце показана пролонгированная ААТ. Следует учитывать, что именно эта категория детей имеет высокий шанс спонтанного разрешения аритмии и после отмены эффективной терапии пациенты могут оставаться свободными от аритмии в процессе дальнейшего наблюдения. У пациентов любого возраста и особенно после 1 года жизни с ЭхоКГ-признаками АКМП следует предполагать неэффективный исход ААТ и планировать выполнение РЧА аритмии.

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

Литература/References

- Riggs TW, Byrd JA, Weinhouse E. Recurrence risk of supraventricular tachycardia in pediatric patients. *Cardiology*. 1999;91:25-30. doi:10.1159/00006873.
- Saul JP, Scott WA, Brown S, et al. Intravenous Amiodarone Pediatric Investigators. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation*. 2005;112:3470-7.
- Bauersfeld U. RF Ablation in Drug Refractory Cases: When and Whom? *Turkish Journal of Arrhythmia, Pacing and Electrophysiology*. 2003;1:81-5.
- Wong KK, Potts JE, Etheridge SP, et al. Medications used to manage supraventricular tachycardia in the infant a North American survey. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:199-203. doi:10.1007/s00246-005-1126-x.
- Melo SL, Scanavacca MI, Pisani C, et al. Radiofrequency ablation of childhood arrhythmia: observational registry in 125 children. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:514-8. doi:10.1590/S0066-782X2012005000042.
- Maid G, Guerchicoff M, Falconi M, et al. Written consent to use the drug in children: the problem of off-label drugs. *Curr Pharm Des* 2008;14:776-81. doi:10.2174/138161208784007770.
- Svintsova LI, Kovalev IA, Dzhaifarova OYu, et al. The peculiarities of etiology, clinics and treatment of tachyarrhythmias in fetus and children of early age. *Pediatr*. 2008;87(1):139-42. (In Russ.) Свицова Л. И., Ковалев И. А., Джафарова О. Ю., и др. Особенности этиологии, клиники и лечения тахикардий у плодов и детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008;87(1):139-42.
- Drago F, Leoni L, Bronzetti G, et al. Premature ventricular complexes in children with structurally normal hearts: clinical review and recommendations for diagnosis and treatment. *Minerva pediatrica*. 2017;69(5):427-33. doi:10.23736/S0026-4946.17.05031-9.
- Spector ZZ, Seslar SP. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy in children. *Cardiology in the Young*. 2016;26(4):711-7. doi:10.1017/S1047951115001110.
- Tupikina AA, Plotnikova IV, Kovalev IA, et al. Modified Harvard Step Test for exercise tolerance study in healthy children. *Siberian Medical Journal*. 2015;30(4):36-9. (In Russ.) Тупкина А. А., Плотникова И. В., Ковалев И. А., и др. Определение толерантности к физической нагрузке у здоровых детей с использованием модифицированного гарвардского степ-теста. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2015;30(4):36-9. doi:10.29001/2073-8552-2015-30-4-36-39.
- Jordan PN, Christini DJ. Therapies for ventricular cardiac arrhythmias. *Crit Rev Biomed Eng*. 2005;33(6):557-604. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.v33.i6.20.
- Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. European Heart Rhythm Association; Association for European Paediatric and Congenital Cardiology. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPIC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace*. 2013;15:1337-82. doi:10.1093/europace/eut082.
- Chu PY, Hill KD, Clark RH, et al. Treatment of supraventricular tachycardia in infants: Analysis of a large multicenter database. *Early Hum Dev* 2015;91:345-50. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.04.001.
- Timek TA, Dagum P, Lai DT, et al. Pathogenesis of mitral regurgitation in tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(12)Suppl1:I47-153. doi:10.1161/hc37t1.094913.
- Nakazato Y. Tachycardiomyopathy. *Indian Pacing Electrophysiol*. 2002;2:104-13.
- Turner CJ, Lau KC, Sholler GF. Outcomes of interventional electrophysiology in children under 2 years of age. *Cardiol Young*. 2012;22:499-506. doi:10.1017/S1047951111001971.
- Juneja R, Shah S, Naik N, et al. Management of cardiomyopathy resulting from incessant supraventricular tachycardia in infants and children. *Indian Heart*. 2002; 54:176-80.
- Kugler JD. Indication for catheter ablation in infants and children. In: Walsh EP, Saul JP, Triedman JK. *Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001; p. 445-61.
- Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med*. 2003;114:51-5. doi:10.1016/S0002-9343(02)01472-9.
- Sun Y, Blom NA, Yu Y, et al. The influence of premature ventricular contractions on left ventricular function in asymptomatic children without structural heart disease: an echocardiographic evaluation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:295-9. doi:10.1023/A:1025418531853.
- Seslar SP, Garrison MM, Larison C, et al. A multi-institutional analysis of inpatient treatment for supraventricular tachycardia in newborns and infants. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:408-14. doi:10.1007/s00246-012-0474-6.
- Salerno JC, Kertesz NJ, Friedman RA, et al. Clinical course of atrial ectopic tachycardia is age-dependent: results and treatment in children < 3 or > =3 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:438-44.
- Knudson JD, Cannon BC, Kim JJ, et al. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(7):896-903. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0010-0>.
- Drago F, Silvetti MS, De Santis A, et al. Paroxysmal reciprocating supraventricular tachycardia in infants: electrophysiologically guided medical treatment and long-term evolution of the re-entry circuit. *Europace*. 2008;10:629-35. doi:10.1093/europace/eun069.
- Sanatani S, Potts JE, Reed JH, et al. The study of antiarrhythmic medications in infancy (SAMIS): a multicenter randomized controlled trial comparing the efficacy and safety of digoxin versus propranolol for prophylaxis of supraventricular tachycardia in infants. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:984-91. doi:10.1161/CIRCEP.112.972620.
- Escudero C, Carr R, Sanatani S. Overview of antiarrhythmic drug therapy for supraventricular tachycardia in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2013;35:55-63. doi:10.1016/j.ppedcard.2012.11.008.
- Kim H, Wolff J, Dalal A, et al. Use of intravenous sotalol in newborns with supraventricular tachycardia. *HeartRhythm Case Rep*. 2017;3:332-5. doi:10.1016/j.hrcr.2017.03.010.
- Ge H, Li X, Liu H, et al. Predictors of Pharmacological Therapy of Ectopic Atrial Tachycardia in Children. *Pediatric cardiology*. 2017;38(2):289-95. doi:10.1007/s00246-016-1511-7.
- Sanatani S, Hamilton RM, Gross GJ. Predictors of refractory tachycardia in infants with supraventricular tachycardia. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:508-12. doi:10.1007/s00246-002-1514-4.

Влияние аторвастатина на важнейшие механизмы аритмогенеза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Олейников В. Э., Лукьянова М. В., Душина Е. В., Барменкова Ю. А.

Цель. Изучить влияние 48-недельной терапии аторвастатином на механизмы аритмогенеза, определяемые при суточном мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ), у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнST).

Материал и методы. В исследование включено 104 человека. Пациенты рандомизированы в две группы: группу высокодозовой статинотерапии, принимавших 80 мг аторвастатина в сутки, и группу сравнения, получавших аторвастатин 20 мг/сут. в течение 48 нед. При поступлении и каждые 12 нед. у больных определяли состояние липидного профиля по 4 параметрам: общему холестерину, концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), содержанию холестерина липопротеидов высокой плотности и уровню триглицеридов. Всем больным на 7-9 сут., 24-ю и 48-ю нед. ИМнST проводилась суточная регистрация ЭКГ по 12 каналам с помощью комплекса для мониторинга ЭКГ — "Холтеровский анализ — Astrocard" (ЗАО "Медитек", Россия) с последующим изучением циркадной динамики ЧСС, поздних потенциалов желудочков, продолжительности, вариабельности и дисперсии QT, временных и спектральных параметров вариабельности ритма сердца, турбулентности сердечного ритма и частоты регистрации желудочковых аритмий. За конечные точки принимались различные сердечно-сосудистые события в постинфарктном периоде.

Результаты. По результатам оценки уровня снижения ХС ЛПНП в процессе лечения были выделены две группы: высокоэффективной гиполлипидемической терапии "ВЭТ" — 51 человек, и относительно эффективной липидснижающей терапии "ОЭТ" — 49 пациентов. В группе "ВЭТ" получен регресс дисперсии QT с 24-й нед. лечения, в группе "ОЭТ" динамика значений QTe disp, sdQTe, sdQTa отсутствовала. Только в группе "ВЭТ" получена благоприятная трансформация всех трех показателей, отражающих состояние постдеполяризационной активности: RMS, QRSf и HFLA. Получена положительная эволюция большинства параметров ВСП в группе "ВЭТ". Установлено, что частота клинически значимых аритмий и нарушений проводимости была существенно выше в группе "ОЭТ".

Заключение. Достижение целевых значений ХС ЛПНП при лечении аторвастатином у пациентов с ИМнST ассоциировано с электрофизиологической стабильностью миокарда и клиническим благополучием пациентов в постинфарктном периоде.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):83–90
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-83-90>

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, суточное мониторирование ЭКГ, липиды, статины, поздние потенциалы желудочков, вариабельность сердечного ритма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ "Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования" договор № 574, от 12.01.2017г.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT02590653).

ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза, Россия.

Олейников В. Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Лукьянова М. В.* — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-2080-2639, Душина Е. В. — ассистент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID 0000-0001-9925-2096, Барменкова Ю. А. — ассистент кафедры "Терапия", Медицинский институт, ORCID 0000-0001-5111-6247.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 mavlu2002@gmail.com

AB — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, БА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВСП — вариабельность сердечного ритма, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, КАГ — коронароангиография, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, СА — синоатриальный, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТСП — турбулентность сердечного ритма, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦИ — циркадный индекс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, HFLA — длительность потенциалов низкой амплитуды в конце QRS, L/H — коэффициент вегетативного баланса, pNN50 — процент следующих друг за другом интервалов RR, отличающихся более, чем на 50 мс, QRSf — продолжительность фильтрованного QRS, QTa — продолжительность интервала QT до вершины зубца T, QTa disp — дисперсия длительности интервала QT до вершины зубца T, QTc — длительность скорректированного интервала QT, QTc — продолжительность интервала QT до окончания зубца T, QTc disp — дисперсия длительности интервала QT до окончания зубца T, RMS — среднеквадратичное значение последних 40 мс QRS, rMSSD — корень квадратный суммы разностей последующих интервалов RR, SDANN — среднеквадратичное отклонение средних величин синусовых интервалов RR за 5 мин, SDNN — стандартное отклонение средних величин RR-интервалов, SDNNi — среднее значение стандартных отклонений RR за 5-и минутных отрезках записи, TINN — индекс триангулярной интерполяции гистограммы RR-интервалов, TO — начало турбулентности, TS — наклон турбулентности, sd QTa — стандартное отклонение дисперсии QT до пика T, sd QTc — стандартное отклонение дисперсии QT до окончания зубца T, ULfP — мощность спектра в диапазоне ультранизких частот, VLfP — мощность спектра в пределах очень низких частот.

Рукопись получена 15.04.2019

Рецензия получена 20.05.2019

Принята к публикации 26.05.2019



Effect of atorvastatin on the most important mechanisms of arrhythmogenesis in patients with ST-elevated myocardial infarction

Oleynikov V. E., Lukyanova M. V., Dushina E. V., Barmenkova Yu. A.

Aim. To study the effect of the 48-week atorvastatin therapy on the mechanisms of arrhythmogenesis, determined during daily ECG monitoring, in patients with ST-elevated myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 104 people. Patients were randomized into two groups: a high-dose statin therapy group who took 80 mg of atorvastatin per day, and a comparison group who received atorvastatin 20 mg/day for 48

weeks. Upon admission and every 12 weeks, the total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides were determined. At the 7-9th day, 24th and 48th weeks of STEMI the daily ECG monitoring on 12 leads using the Holter Analysis-Astrocard complex (Meditek CJSC, Russia) with an assessment of the circadian dynamics of the heart rate, late ventricular potentials, duration, variability and dispersion of the QT interval,

temporal and spectral parameters of heart rate variability, heart rate turbulence and the frequency of ventricular arrhythmias. Various cardiovascular events in the post-infarction period were taken as the end points.

Results. Depending on the achievement/non-achievement of the LDL-C target level in the treatment process, two groups were identified: highly effective lipid-lowering therapy "HET" — 51 people and relatively effective lipid-lowering therapy "RET" — 49 patients. In the HET group, QT dispersion regression was obtained from the 24th week of treatment; in the RET group, the dynamics of QTe disp, sdQTe, sdQTa values was not found. A positive transformation of all parameters characterizing the post-depolarization activity was revealed only in the HET group: a decrease in QRSf and HFLA, an RMS increase. Significant differences were obtained in the most of the parameters of both temporal and spectral analysis of HRV in the HET group. Clinically significant rhythm and conduction disturbances were more frequently recorded in patients of the RET group.

Conclusion. Achieving the target LDL values in atorvastatin therapy in patients with STEMI is associated with the electrophysiological stability of the myocardium and the clinical well-being of patients in the post-infarction period.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):83–90

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-83-90>

Пациенты после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), являются наиболее уязвимой группой для развития жизнеугрожающих аритмий, составляющих основу танатогенеза внезапной сердечной смерти (ВСС) [1]. В настоящее время в кардиологии имеется широкий спектр методик, способных оценить электрическую гетерогенность миокарда при рутинном 24-часовом мониторинговании ЭКГ: регистрация поздних потенциалов желудочков (ППЖ), дисперсии интервала QT, вегетативной составляющей сердечной деятельности — турбулентности (ТСР) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1-3]. Безусловными преимуществами этих методов являются неинвазивность и возможность широкого использования практикующими врачами стационарного и амбулаторного звена.

Этиопатогенетическая терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, включает использование статинов [4]. Эта группа больных имеет очень высокий риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф. По этой причине для нее установлен ориентир на экстремальное снижение целевого уровня холестерина липидов низкой плотности (ХС ЛПНП) — <1,8 ммоль/л и/или регресс концентрации на 50% от начальной [5]. Терапия высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у постинфарктных больных имеет наивысший уровень рекомендаций — IA [4, 5]. Липидснижающая активность препаратов этой группы неоднократно была продемонстрирована в международных клинических исследованиях [6]. Однако было замечено, что коррекция дислипидемии является важным, но не единственным терапевтическим эффектом статинов.

Во многих исследованиях продемонстрировано позитивное влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ключевые звенья патогенеза инфаркта миокарда: оксидативный стресс, воспаление, дисфункцию эндотелия, дезактивацию процесса коагуляции [7, 8].

Key words: ST-elevated myocardial infarction, 24-hour ECG monitoring, lipids, statins, late ventricular potentials, heart rate variability.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the project part of the state assignment in the field of scientific activities of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation "New technologies for the systematic use of two-dimensional tracking of spots in patients with acute myocardial infarction based on mathematical modeling" Contract № 574 dated 12.01.2017.

Study ID: ClinicalTrials.gov (NCT02590653).

Penza State University, Penza, Russia.

Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Lukianova M. V. ORCID: 0000-0002-2080-2639, Dushina E. V. ORCID: 0000-0001-9925-2096, Barmenkova Yu. A. ORCID: 0000-0001-5111-6247.

Received: 15.04.2019 **Revision Received:** 20.05.2019 **Accepted:** 26.05.2019

Несмотря на многочисленные данные по изучению липидснижающего действия и плейотропного эффекта статинов, до последнего времени не изучалась возможность благоприятного эффекта терапии высокими дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на электрическую негетерогенность сердечной мышцы после перенесенного инфаркта миокарда.

Цель настоящей работы состояла в исследовании влияния 48-недельной терапии atorvastатином на механизмы аритмических событий, определяемые при 24-часовом мониторинговании ЭКГ, у пациентов после ИМпST.

Материал и методы

Данное исследование было зарегистрировано в ClinicalTrials.gov (NCT02590653). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования, а также образцы первичной документации были одобрены Локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО "Пензенский государственный университет". Все материалы (протокол, образцы первичной документации) прошли одобрение этическим комитетом, а пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Этап скрининга прошли 1319 больных, госпитализированных в отделение кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко. ИМпST подтверждали на основании жалоб, элевации сегмента ST по ЭКГ, повышения концентрации тропонина I в диагностически значимом диапазоне, данных коронароангиографии (КАГ) [4].

Проводилась оценка критериев включения: возраст 35-65 лет; 48-96 ч от начала ИМпST; наличие гемодина-

мически значимого стеноза (более 50%) инфаркт-связанной артерии, подтвержденного результатами КАГ. В исследование не включались пациенты с повторными и рецидивирующими инфарктами миокарда; гемодинамически значимыми стенозами более чем одной венечной артерии, стенозом более 30% ствола левой коронарной артерии; сердечной недостаточностью выше III функционального класса по NYHA; неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ); несинусовым ритмом; синоатриальными (СА) и атриовентрикулярными (АВ) блокадами 2 и 3 степеней; блокадой внутрижелудочкового проведения с расширением комплекса QRS >100 мс; с сахарным диабетом (СД) 1 типа или 2 типа, требующего коррекции инсулином.

Включено 104 пациента, среди которых преобладали лица мужского пола — 89 человек (85,6%). Средний возраст больных составил 52 (46; 59) года. Больные были рандомизированы с помощью метода генерации случайных чисел в группы: группу высокодозовой статинотерапии (В) — 55 больных (52,9%), получавших аторвастатин 80 мг/сут., группу сравнения (С) — 49 лиц (47,1%), принимавших аторвастатин 20 мг/сут. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями [4, 5].

При поступлении в стационар у больных определяли состояние липидного обмена: концентрацию общего холестерина (ОХС), содержание ХС ЛПНП, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), оценивали значения триглицеридов (ТГ) на анализаторе Olympus AU 480, а затем регулярно каждые 12 нед. Эффективной гиполипидемическая терапия считалась при достижении уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л или снижение на 50% по сравнению с начальным [5].

Регистрацию суточных записей ЭКГ проводили с помощью 12-канальных аппаратов комплекса “Холтеровский анализ — Astrocard” (ЗАО “Медитек”, Россия, Москва) через неделю после ИМпСТ и повторно на 24-й и 48-й нед. наблюдения. Оценивали нарушения ритма и проводимости, а также динамику сегмента ST с детекцией эпизодов ишемии [9]. Изучали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС) при установке временных интервалов по данным дневников активности больных. Оценку циркадного индекса (ЦИ) проводили как соотношение средних значений ЧСС за дневной период к ночным часам. За норму ЦИ принимали 1,24–1,44, а снижение менее 1,20 расценивали как ригидность вегетативной регуляции сердечного ритма, в то время как увеличение свыше 1,45 считали отражением высокой чувствительности к симпатическим воздействиям [9].

Оценку ППЖ проводили на уровне частот 40–100 Гц и шума до 0,9 мкВ. За индикаторы ППЖ принимали: RMS <25 мкВ, HFLA ≥39 мс, QRSf ≥120 мс. Если хотя бы 2 из 3 параметров имели указанный диапазон значений — регистрировали ППЖ [9].

Детальное изучение фазы реполяризации заключалось в оценке длительности интервала QT до окончания волны T (QT_e), а также до её вершины (QT_a), и продолжительности скорректированного QT (QT_c). Исследование отсутствия электрофизиологической синхронии в областях миокарда включало анализ показателей: дисперсии продолжительности QT до окончания волны T (QT_e disp) и до её пика (QT_a disp), а также — стандартного отклонения дисперсии длительности QT до окончания волны T и до её вершины (sd QT_e и sd QT_a, соответственно). Указанные параметры оценивались по результатам автоматической обработки.

При анализе ВСП изучали частотные и временные показатели с учетом стандартов измерений и интерпретации [3, 10].

Оценка ТСР проводилась по методу Шмидта, при этом за нормальное состояние барорефлекторной чувствительности считались соблюдение 2 условий: TS менее 2,5 мс/RR и значение TO более 0% [3, 9].

В ходе исследования регистрировали достижение жестких конечных точек: смерть от кардиальных причин, повторный инфаркт миокарда, выполнение хирургических вмешательств (баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование), фиксировали нежелательные явления медикаментозной терапии.

Статистическая обработка выполнена в программе Statistica 10.0 компании StatSoft Inc. (США). В случае распределения признака по нормальному закону, значения представлены в виде среднего и его среднего отклонения (M±s). При распределении количественного признака, отличающегося от нормального, указывали медиану с интерквартильным разбросом — Me (Q 25%; Q 75%). Критерий Стьюдента использовали при сопоставлении переменных с нормальным распределением в несвязанных группах. В случае, если признак имел ассиметричное распределение, в несвязанных выборках межгрупповой анализ выполняли с применением критерия Манна-Уитни. Для изучения динамики параметров при количестве выборок более двух использовали ANOVA с применением критерия Ньюмена-Кейлса. Значения указывали с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). При сравнении качественных признаков применяли критерий МакНамара — для парных выборок и χ^2 -критерий — для независимых. При анализе вероятности возникновения клинических исходов оценивали отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР). Оценка вероятности развития конечных точек заданных событий проводилась в ходе построения кривых по методу Каплана-Мейера с учетом критерия Гехана-Вилкоксона. За порог статистической значимости принято считать p<0,05 [11].

Результаты

48-недельный период наблюдения закончили 100 больных (96,2%). Двое пациентов умерли: один

Таблица 1

Межгрупповое сравнение характеристик групп “ВЭТ” и “ОЭТ”

Показатель	Группа “ВЭТ” (n=51)	Группа “ОЭТ” (n=49)	p
Возраст, лет	52 (48; 62)	50,9±9,6	н/д
Мужской пол, n (%)	44 (86,3%)	45 (91,8%)	н/д
Женский пол, n (%)	7 (13,7%)	4 (8,2%)	н/д
ИМТ, кг/м ²	28±4	27,2 (25; 29)	н/д
Время от начала болевого синдрома до ТЛТ, ч	2,4 (2; 5,7)	1,5 (0,9; 4)	н/д
Время от начала болевого синдрома до ЧКВ, ч	7,4 (4,3; 16,2)	5,8 (3,3; 9,9)	н/д
Инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка, n (%)	32 (62,7%)	27 (55,1%)	н/д
Инфаркт миокарда нижней стенки, левого желудочка n (%)	19 (32,3%)	22 (44,9%)	н/д
Анамнез ИБС, n (%)	6 (10,9%)	13 (26,5%)	н/д
Гипертоническая болезнь, n (%)	33 (64,7%)	27 (55,1%)	н/д
Наследственность, отягощенная по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	19 (37,3%)	22 (43,1%)	н/д
Курение табака, n (%)	27 (52,9%)	35 (71,4%)	н/д
СД 2 типа, n (%)	3 (5,9%)	2 (4,1%)	н/д
Терапия			
Статины (аторвастатин), n (%)	51 (100%)	49% (100%)	н/д
Антиагреганты, n (%)	51 (100%)	49% (100%)	н/д
иАПФ или БРА, n (%)	42 (82,4%)	37 (75,5%)	н/д
β-блокаторы, n (%)	40 (78,4%)	35 (71,4%)	н/д
Диуретики, n (%)	11 (21,6%)	7 (14,3%)	н/д
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	4 (7,8)	5 (10,2%)	н/д
Антиаритмики (амиодарон), n (%)	2 (3,9%)	3 (6,1%)	н/д

на 16-е сут. из-за разрыва миокарда, второй на 10-й месяц наблюдения от отека легких. Один человек сменил место жительства, другой больной не смог посещать исследовательский центр, однако с ними поддерживались телефонные контакты.

Для большинства больных настоящей ИМПСТ стал дебютным проявлением ИБС: только 19 лиц (18,3%) отмечали стенокардитические эпизоды по данным опроса. Артериальной гипертонией страдали 60 человек (57,7%), СД 2 типа — 5 (4,8%), табакослаиваемостью — 62 (59,6%); отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имел 41 (39,4%) пациент.

Всем больным ИМПСТ проводилась реперфузия. 39 больных (39,4%) подверглись первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Одному пациенту выполнена исключительно тромболитическая терапия (ТЛТ), 60 (57,7%) — фармакоинвазивное вмешательство (ТЛТ+ЧКВ). Сроки от возникновения ангинозных болей до выполнения реперфузии: до начала ТЛТ — 2 (1,2; 4,5) ч, до ЧКВ — 6,8 (3,5; 13,8) ч. ЭКГ-признаки переднего инфаркта миокарда диагностированы у 59 лиц (56,7%), инфаркта нижней стенки — у 41 (39,4%).

У абсолютного большинства пациентов 92 (88,5%) при поступлении не было признаков острой сердечной недостаточности, только у 3 лиц (2,9%) диагностирована сердечная астма, у 2 (1,9%) — отек легких, 3 больных (2,9%) находились в состоянии кардиогенного шока.

Для подробного изучения влияния гиполипидемического эффекта аторвастатина на важнейшие аспекты аритмогенеза у больных ИМПСТ были выделены две группы. В группу высоко эффективной гиполипидемической терапии, “ВЭТ”, вошел 51 больной, достигший в процессе лечения целевой концентрации ХС ЛПНП, группу относительно эффективной липидснижающей терапии, “ОЭТ”, составили 49 пациентов, уровень ХС ЛПНП которых не снизился до рекомендованного [5, 12].

Группы “ВЭТ” и “ОЭТ” не отличались по ряду характеристик, представленных в таблице 1.

Патологическая ТСР в группе “ВЭТ” на 7-9-е сут. ИМПСТ зарегистрирована у 13 (29,5%) пациентов, к 48-й нед. получено снижение их количества до 4 (7,8%) (p=0,02), что показывает нормализацию нарушенной вегетативной регуляции. В группе “ОЭТ” также заметно снижение числа лиц с нарушением ТСР к окончанию периода наблюдения — с 28,6% до 10,2% (p=0,02). Положительная эволюция барорефлекторной чувствительности в обеих группах больных наблюдалась без очевидного изменения значений ТО и ТS.

Частота ППЖ у пациентов группы “ВЭТ” держалась на низком уровне: 5,9% — на 1-й и 24-й нед. наблюдения, а к 48-й нед. составила 2%. Получена благоприятная тенденция изменений всех показателей, характеризующих поздние постдеполяризации. QRSf снизился с 97 мс (95% ДИ 88; 105 мс) на 7-9 сут.

Таблица 2

Характеристики дисперсии QT по данным ХМ ЭКГ в группе “ВЭТ” и “ОЭТ” при динамичном наблюдении

Параметр	Группа	7-9-е сут.	24 нед.	48 нед.	p ₁₋₂	p ₁₋₃
		1	2	3		
QT _e disp, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	42 (37; 47)	34 (29; 38)	33 (28; 38)	0,007	0,01
	Группа “ОЭТ”, n=49	34 (29; 39)	32 (28; 36)	34 (26; 37)	н/д	н/д
QT _a disp, мс	Группа “ВЭТ”, n=51	56 (48; 64)	42 (36; 48)	39 (34; 45)	0,001	0,004
	Группа “ОЭТ”, n=49	47 (39; 55)	41 (36; 46)	39 (35; 43)	н/д	0,04
sd QT _e , мс	Группа “ВЭТ”, n=51	15 (13; 17)	11 (10; 13)	11 (9; 13)	0,001	0,001
	Группа “ОЭТ”, n=49	12 (10; 15)	10 (9; 12)	10 (9; 12)	н/д	н/д
sd QT _a , мс	Группа “ВЭТ”, n=51	21 (18; 25)	15 (13; 17)	13 (11; 15)	0,0004	0,0001
	Группа “ОЭТ”, n=49	17 (14; 20)	16 (12; 17)	16 (13; 18)	н/д	н/д

до 86 мс (95% ДИ 82; 91) и 88 мс (95% ДИ 84; 91), соответственно, к 24-й (p=0,04) и 48-й нед. (p=0,03). Выраженный регресс HFLA получен к окончанию периода наблюдения — на 5 мс (p=0,003), в то время как показатель RMS повысил свой уровень 11,7 мкВ (p=0,03). Данная динамика отражает снижение постдеполяризационной активности и установление монолитности электрофизиологических процессов в сердечной мышце на фоне высоко эффективной липидснижающей терапии аторвастатином.

В группе “ОЭТ” не получено достоверных отличий значений показателей RMS, HFLA и QRSf, а также частоты поздних потенциалов на всех этапах наблюдения. Кроме этого, обращает внимание относительно более низкая частота регистрации ППЖ в группе “ВЭТ” к моменту окончания наблюдения: 8 (16,3%) против 1 (2%) в группе “ОЭТ” (p=0,02).

Снижение ЧСС ввиду регресса гиперсимпатикотонии на фоне лечения БАБ сопровождалось увеличением длительности QT в обеих группах больных при различных методиках его анализа с 24-й нед.: QT_e (p < 0,001), QT_a (p < 0,001), QT_c (p < 0,05). Несмотря на увеличение QT в группах, вне зависимости от выраженности гипополипидемического эффекта, его продолжительность не превышала диапазон нормальных значений, полученных у здоровых лиц.

У пациентов группы “ВЭТ” получен регресс дисперсии QT и его стандартного отклонения с 24-й нед. постинфарктного периода (табл. 2), который отражает стабилизацию длительности реполяризации в различных участках миокарда. Полученная динамика указывает на выравнивание продолжительности электрической систолы желудочков. Вместе с этим, в группе “ОЭТ” зафиксирована менее яркая динамика дисперсии QT: QT_e disp, sdQT_e, sdQT_a не продемонстрировали значимых изменений своих значений, а регресс QT_a disp за сут. зафиксирован только к моменту завершения периода наблюдения (p=0,04).

Достоверные отличия получены при оценке всех показателей ВСР в группе “ВЭТ”. Установлен прирост следующих временных компонентов ВСР уже

к 24-й нед.: SDNN повысился на 29% (p=0,0001), SDNNi — на 13% (p=0,006) и 18% (p=0,0003), SDANN — на 33% (p=0,0001), rMSSD — на 24% (p=0,002, pNN50 — на 74% (p=0,007), TINN — на 30% (p=0,00001). К 48-й нед. постинфарктного периода, указанная динамика для данных параметров не угасла: SDNN возрос на 34% (p=0,0001), SDNNi — на 18% (p=0,0003), SDANN — на 40% (p=0,0001), rMSSD — на 33% (p=0,001), pNN50 — на 50% (p=0,04), TINN — на 27% (p=0,0001).

Рост общей мощности спектра на 24-й и 48-й нед. составил 66,7% (p=0,0001) и 80,7% (p=0,0001), соответственно. ULfP и VLfP возросли на 70,5% (p=0,008) и 33,2% (p=0,0004) к 24-й нед., а к завершению периода наблюдения — на 120,6% (p=0,0001) и 21,3% (p=0,01). На 24-й нед. было зарегистрировано увеличение низкочастотной компоненты на 45,4% (p=0,0005), однако при повторном мониторинговании ЭКГ на момент окончания наблюдения достоверных отличий по отношению к начальным значениям получено не было. Заметен прирост значений высокочастотного спектра на 128,4% (p=0,001) и 73,3% (p=0,004) на 24-й и 48-й нед., на фоне регресса значений параметра симпато-вагального баланса L/H до 5,7 (95% ДИ 4,3; 6) (p=0,002) в сравнении с начальным уровнем — 6,7 (95% ДИ 5,6; 7,8). Указанная динамика отражает увеличение доли парасимпатических влияний на регуляцию ритма в группе больных “ВЭТ”.

В группе “ОЭТ” отмечен рост единичных характеристик временного анализа. К 24-й нед. установлен рост SDNN на 21,4% (p=0,0001), SDANN — на 27,4% (p=0,0001), pNN50 — на 43,1% (p=0,03). В дальнейшем, к 48-й нед. указанные параметры возросли по отношению к начальному уровню на 22,3% (p=0,0001), 28,4% (p=0,0001) и 41,4% (p=0,01), соответственно. Динамика значений спектральных параметров ВСР в этой группе была менее выраженной. Общая мощность усилилась на 48,8% (p=0,0001) и 52,3% (p=0,0001) по результатам анализа записей ХМ ЭКГ на 24-й и 48-й нед. При этом, прирост происходил исключительно за счет увеличения ультра-

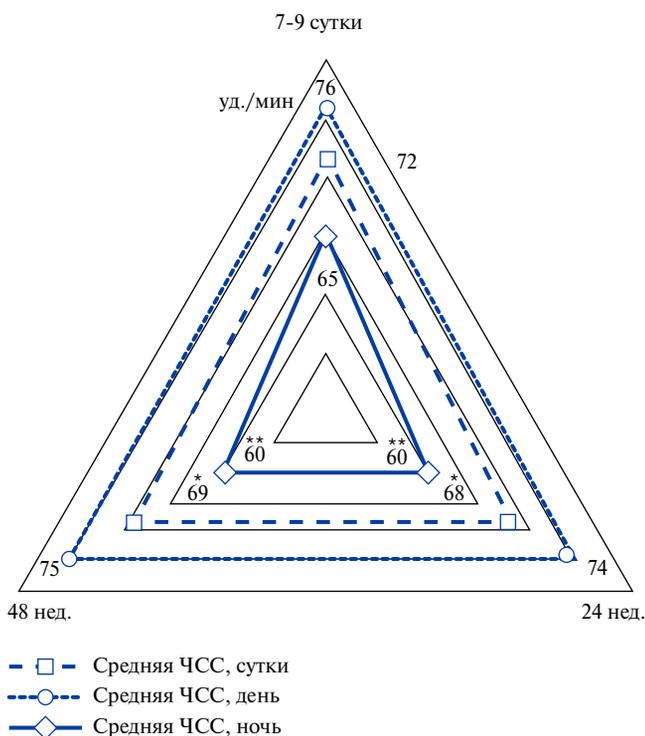


Рис. 1. Средняя ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ за сутки, дневные и ночные часы в группе “ВЭТ”.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ — достоверные различия значений параметров на 7-9 сут. и дальнейшими измерениями.

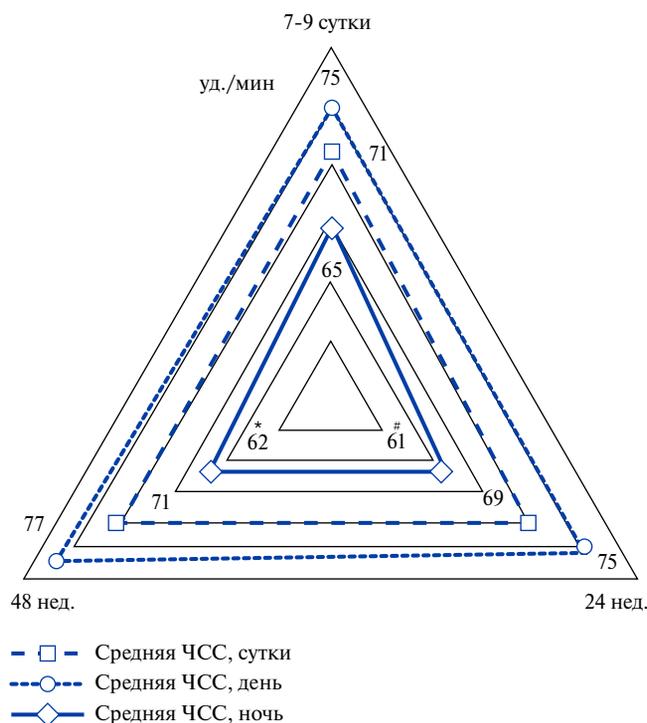


Рис. 2. Средняя ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ за сутки, дневные и ночные часы в группе “ОЭТ”.

Примечание: * — $p < 0,05$, # — $p < 0,01$ — достоверные различия значений параметров на 7-9 сут. и дальнейшими измерениями.

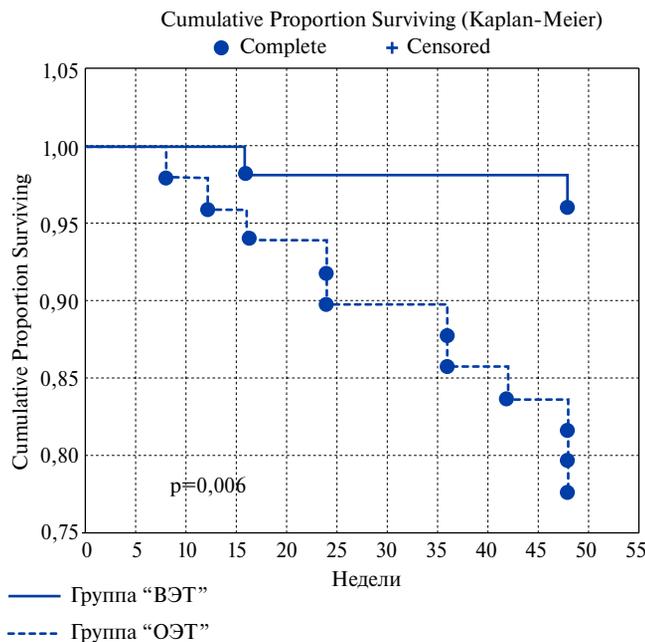


Рис. 3. Развитие клинически значимых событий в группах “ВЭТ” и “ОЭТ”.

низкочастотного параметра на 61,4% ($p=0,0001$) и 66,9% ($p=0,0001$) на соответствующих этапах наблюдения. Консервация высоких значений коэффициента симпато-вагального равновесия — 6,9 (95% ДИ 5,7; 8,1) на первой нед., не демонстрирующая

существенных изменений на последующих этапах, в сочетании с отсутствием роста мощности высокочастотного спектра указывает на выраженное преобладание симпатической активности на регуляцию сердечного ритма у пациентов группы “ОЭТ”.

В постинфарктном периоде в группе “ВЭТ” получена нормализация ЦИ за счет нивелирования симпатических влияний: ЦИ составил 1,25 (95% ДИ 1,22; 1,29) ($p=0,0002$) к 24-й и 1,24 (95% ДИ 1,22; 1,3) ($p=0,0001$) к 48-й неделям наблюдения. Данная положительная эволюция обусловлена восстановлением циркадного профиля ЧСС за счет выраженного уменьшения ЧСС (рис. 1).

У пациентов группы “ОЭТ” достоверный прирост ЦИ был достигнут только к 48-й нед. наблюдения — с 1,18 (95% ДИ 1,15; 1,2) до 1,24 (95% ДИ 1,19; 1,29) ($p=0,01$), и происходил по причине снижения ЧСС в ночные часы (рис. 2).

Высокоэффективная липидснижающая терапия аторвастатином ассоциировалась с нормализацией электрофизиологических процессов в сердечной мышце: стабилизация длительности фазы рефрактерности в различных миокардиальных участках, снижение продолжительности поздних деполяризации — все это отражает аритмогенную готовность миокарда. Такая стабилизация электрофизиологических особенностей миокарда в группе “ВЭТ” сочеталась с благоприятной динамикой параметров вегетатив-

ного дисбаланса за счет роста активности парасимпатических влияний и восстановления барорефлекторной чувствительности. Таким образом, положительный синергизм вегетативных и электрических трансформаций содействует росту устойчивости миокарда к жизнеопасным аритмиям.

Такие нарушения ритма, как неустойчивые желудочковые тахикардии, желудочковые экстрасистолы по типу “R на T” значительно чаще регистрировались у пациентов группы “ВЭТ”, чем в группе “ОЭТ”: 4 (7,8%) против 10 (20,4). СА- и АВ-блокады зафиксированы у 7 (11,8%) больных, ХС ЛПНП которых снизился до рекомендованного уровня, и у 11 (18,4%) пациентов с относительно эффективной гиполипидемической терапией аторвастатином. Из этих данных следует, что частота клинически значимых желудочковых нарушений ритма была заметно выше в группе “ОЭТ” — 19 (38,8%) против 10 (19,6%) в группе “ВЭТ” ($p=0,04$) (ОШ =2,6 (95% ДИ 1,06-6,38)).

По данным анализа клинических исходов в группах установлена большая вероятность их возникновения в группе “ОЭТ” по сравнению с группой “ВЭТ” — 11 (22,5%) vs 2 (3,9%) ($p=0,006$) (ОШ =7,09 (95% ДИ 1,48-33,9)) (рис. 3).

Обсуждение

Лечение статинами является основой вторичной профилактики после ИМпСТ, так как сопровождается развитием ряда липидобусловленных действий и в целом плеiotропного эффекта. [5-8]. Однако мы не нашли публикаций, посвященных изучению возможного влияния статинов на механизмы аритмогенеза у больных, перенесших ИМпСТ. Также ранее не проводился поиск электрофизиологических субстратов, которые могли бы лежать в основе такого эффекта, что и явилось задачей данной работы.

В настоящем исследовании в зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта длительной терапии аторвастатином были выделены две группы — высоко (“ВЭТ”) и относительно (“ОЭТ”) эффективной гиполипидемической терапии.

Прирост активности высокочастотной компоненты ВСР ($p=0,001$) при заметном увеличении силы ее влияния на сердечную деятельность — снижение коэффициента вегетативного баланса ($p=0,002$) наблюдался только в группе “ВЭТ”. Такая благоприятная трансформация вегетативных импульсаций в пользу увеличения доли парасимпатической составляющей указывает на положительную перестройку регуляции синусового ритма в этой группе.

У пациентов группы “ОЭТ” за все время наблюдения в постинфарктном периоде регистрировалось преобладание гиперсимпатикотонии на сердечную деятельность, о чем свидетельствует не только отсутствие прироста высокочастотной составляющей ВСР, но и высокие значения показателя L/H.

По данным литературы, большинство исследователей считают, что регистрация ППЖ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, что позволяет выявить пациентов с низким риском развития ВСС [13]. По результатам данного исследования, к 48-й нед. после ИМпСТ поздние постдеполяризации фиксировались реже в группе “ВЭТ”, по сравнению с “ОЭТ” — 2% vs 16,3% ($p=0,02$).

Только в группе “ВЭТ” установлена положительная эволюция всех показателей, характеризующих ППЖ: снижение как QRSf, так и HFLA, при росте значений RMS. Такая динамика индикаторов постдеполяризационной активности указывает на стабилизацию электрофизиологических характеристик миокарда, уменьшение фрагментированной активности, которая представляет собой одну из основ злокачественных нарушений ритма.

Как известно, дисперсия QT является мерой негомогенности реполяризационных процессов в миокарде, а ее высокие значения напрямую ассоциируются с ростом риска жизнеопасных аритмических событий и ВСС у постинфарктных больных [1, 3, 9]. Относительно эффективная липидснижающая терапия аторвастатином у лиц, перенесших ИМпСТ, сопровождалась незначительной положительной динамикой лишь некоторых показателей дисперсии QT — снижение QTa disp, что отражает неоднородность течения электрических процессов в миокарде и анатомо-электрофизиологическую анизотропию зон сердечной мышцы, свидетельствуя о потенциальной аритмогенности.

В группе высокоэффективной липидснижающей терапии отмечался выраженный регресс всех параметров дисперсии QT — QTe disp, QTa disp, sdQTe и sdQTa, но фиксировалась их благоприятная эволюция во все временные интервалы — дневные часы, ночной период и за сутки в целом. Такая яркая динамика параметров дисперсии QT отражает монолитность электрофизиологических процессов в сердечной мышце и, как следствие, свидетельствует о повышении устойчивости к жизнеугрожающим нарушениям ритма, что доказывает межгрупповое сравнение частоты клинически значимых нарушений ритма и проводимости: 38,8% в группе “ОЭТ” и 19,6% “ВЭТ” ($p=0,04$) (ОШ =2,6 (95% ДИ 1,06-6,38)).

Из представленных данных исследования следует, что на развитие аритмической устойчивости у постинфарктных пациентов, достигших рекомендованного уровня ХС ЛПНП, оказывала воздействие выгодная комбинация гиполипидемического и другого плеiotропного действия аторвастатина. Видимо, одним из основных звеньев развития антиаритмического действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы является антиишемический эффект, реализуемый благодаря стабилизации и некоторому регрессу атеросклеротических бляшек, в комбинации со сниженным образованием эндотелинов, вазодилатацией и нормализацией барьерной функции эндотелия [14, 15].

Стабилизация электрофизиологических свойств миокарда, возможно, также определена противовоспалительным действием аторвастатина, развивающегося за счет дезактивации цитокинов и матриксных металлопротеиназ, угнетения процессов оксидативного стресса и нормализации функции митохондрий [16]. Все вышеперечисленные эффекты способствуют секвестрированию в зоне ишемического повреждения процессов перифокального воспаления, что приводит к заметному регрессу площади зоны электрической неомогенности, представляющей собой субстрат для возникновения жизнеопасных аритмий. Возможно, за счет тех же эффектов реализуется положительное влияние на вегетативную регуляцию ритма [17], что нашло обоснованное подтверждение в данном исследовании.

Вышеприведенные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы способствуют снижению фрагментированной активности, нормализации процесса реполяризации в миокарде и восстановлению автономной регуляции сердечной деятельности. Результаты, полученные в ходе нашей работы, доказывают, что высокоэффективная терапия аторвастатином способствует формированию электрофизиологической целостности миокарда в период реабилитации после инфаркта.

Клиническую ценность успешной медикаментозной коррекции дислипидемии у больных ИМпST демонстрирует межгрупповой анализ достижения “жестких” конечных точек, развившихся за 48 нед. наблюдения. Такие события, как смерть от кардиальных причин, повторные инфаркты миокарда, кардиохирургические вмешательства в группе относительно эффективной терапии фиксировались чаще — 22,5% против 3,9% ($p=0,03$) (ОШ =7,09 (95% ДИ 1,48-33,9)).

Литература/References

1. Bokeriya OL, Biniashvili MB. Sudden cardiac death and coronary heart disease. *Annali aritmologii*. 2013;10(2):69-79. (In Russ.) Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. *Анналы аритмологии*. 2013;10(2):69-79. doi:10.15275/annaritmol.2013.2.2.
2. Okisheva EA, Caregorodcev DA, Sulimov VA. Possibilities of Holter monitoring in the assessment of microvoltic alternation of T wave and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2011;3:59-70. (In Russ.) Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторирования в оценке микровольтовой альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:59-70.
3. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):55-96. doi:10.1111/anec.12447.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1007/s12471-018-1134-0.
5. Piepoli F, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-18. doi:10.1001/jama.285.13.1711.
7. Ostadal P. Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome? *Exp. Clin. Cardiol*. 2012;17(4):227-36.
8. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins — basic research and clinical perspectives. *Circ. L*. 2010;74:818-26. doi:10.1371/journal.pone.0083759.
9. Makarov LM. Holter monitoring. 4th ed. M.: Medpraktika-M., 2017, p. 504. (In Russ.) Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. 4-е изд. М.: Медпрактика-М., 2017, 504.

Представленные результаты позволяют приблизиться к пониманию важнейших аспектов развития антиаритмического действия длительной эффективной терапии аторвастатином. Показано, что достижение рекомендованной концентрации ХС ЛПНП на фоне длительной терапии аторвастатином ассоциируется с нормализацией электрических процессов в миокарде, ростом активности парасимпатических воздействий, снижением постдеполяризационной активности, что свидетельствует о формировании антиаритмической устойчивости миокарда и снижении риска развития ВСС.

Заключение

Результаты настоящего исследования убедительно доказывают исключительную роль выраженного липидснижающего действия аторвастатина в становлении монолитности электрофизиологических свойств миокарда и клинического благополучия больных в восстановительный период после ИМпST.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке проектной части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ “Новые технологии системного использования двухмерного отслеживания пятен у больных острым инфарктом миокарда на основе математического моделирования” договор № 574, от 12.01.2017г.

ID исследования: ClinicalTrials.gov (NCT02590653).

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

10. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65. doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043.
11. Lang TA. How to describe the statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. M.: Prakticheskaya Medicina, 2011, p. 480. (In Russ.) Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая Медицина, 2011, 480.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
13. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk and Council on Epidemiology and Prevention on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias. *Circulation*. 2008;118(14):1497-518. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.003.
14. Bi XY, He X, Zhao M, et al. Role of endothelial nitric oxide synthase and vagal activity in the endothelial protection of atorvastatin in ischemia/reperfusion injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2013;61(5):391-400.
15. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J. Thromb. Haemost*. 2009;1(7):332-9. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03404.x.
16. Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab. Invest*. 2000;80:1095-1100.
17. Bagherzadeh A, Nejati-Afkham A, Tajallizade-Khoob Y, et al. Association of cardiac autonomic neuropathy with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12:55. doi:10.1186/2251-6581-12-55.

Случай применения неинвазивной топической диагностики с успешной аблацией при персистирующей фибрилляции предсердий

Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю., Хлынин М. С., Сморгон А. В., Кистенева И. В., Попов С. В.

Лечение персистирующей и длительно-персистирующей форм фибрилляции предсердий остается актуальной проблемой. Использование персонализированного подхода может способствовать более успешному устранению аритмии и уменьшению вероятности развития рецидивов. Одним из таких подходов является использование радиочастотной аблации совместно с современными высокотехнологичными методами исследования. В статье описан клинический случай успешной катетерной аблации персистирующей фибрилляции предсердий у пациентки с механическим протезом митрального клапана, благодаря использованию до операции неинвазивной топической диагностики.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):91–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-91-95>

Ключевые слова: радиочастотная аблация, фибрилляция предсердий, неинвазивная топическая диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Арчаков Е. А.* — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X,

Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Усенков С. Ю. — к.м.н., врач по рентген-эндovasкулярным диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9553-9647, Хлынин М. С. — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Сморгон А. В. — м.н.с., отделения функциональных методов исследования НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Кистенева И. В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ORCID: 0000-0002-8100-098X, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зам. директора Томского НИМЦ по научной и лечебной работе, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
aea_cardio@mail.ru

ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная аблация, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 09.11.2018

Рецензия получена 27.12.2018

Принята к публикации 02.02.2019



A case of non-invasive topical diagnostics with successful ablation during persistent atrial fibrillation

Archakov E. A., Batalov R. E., Usenkov S. Yu., Khlynin M. S., Smorgon A. V., Kisteneva I. V., Popov S. V.

Treatment of persistent and long-persistent forms of atrial fibrillation remains a pressing issue. Using a personalized approach can help to more successfully eliminate arrhythmias and reduce the return probability. One of these approaches is the use of radiofrequency ablation in conjunction with modern high-tech research methods. The article describes a clinical case of successful catheter ablation of persistent atrial fibrillation in a patient with a mechanical mitral valve prosthesis, due to the use of non-invasive topical diagnostics prior to surgery.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):91–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-91-95>

Key words: radiofrequency ablation, atrial fibrillation, non-invasive topical diagnostics.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Usenkov S. Yu. ORCID: 0000-0001-9553-9647, Khlynin M. S. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Kisteneva I. V. ORCID: 0000-0002-8100-098X, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

Received: 09.11.2018 **Revision Received:** 27.12.2018 **Accepted:** 02.02.2019

Катетерная аблация уже в течение нескольких лет играет ключевую роль в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и закрепила свои позиции как один из самых эффективных и безопасных методов. Понимание механизмов развития ФП позволило Haissaguerre M, et al. впервые применить и описать успешную аблацию пароксизмальной формы аритмии с применением катетерной техники [1]. Частая эктопическая активность в устьях легочных вен, которая, по мнению авторов, являлась триггером в развитии ФП, устранялась с помощью их изоляции.

Однако в дальнейшем выяснилось, что при персистирующей и длительно-персистирующей формах аритмии триггерный компонент не является ключевым, и оптимизм, связанный с данной методикой, сменился скепсисом и актуализировал дальнейшее изучение механизмов ФП и способов ее устранения. С помощью различных подходов, заключающихся в том числе в неинвазивной технологии картирования, была описана теория роторов или спиральных волн как основной фактор, поддерживающий ФП [2]. Опубликовано несколько работ, посвященных изуче-

нию эффективности аблации этих участков [2, 3], однако в данной методике также существует ряд сложностей. Основная проблема связана с обнаружением локализации этих фокусных драйверов, которые способны менять свое положение в предсердии.

В клиническом примере продемонстрирован случай успешной аблации персистирующей ФП с использованием неинвазивного электрофизиологического исследования и топической диагностикой области наиболее раннего возбуждения в левом предсердии (ЛП). Данная методика успешно применяется при картировании стабильных эктопических очагов, ответственных за развитие предсердной и желудочковой тахикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолы. Однако ее использование при ФП не распространено и ранее в литературе не описано. Представленный клинический случай показывает возможности неинвазивной топической диагностики при ФП, ее способность выявлять основные аритмогенные участки, тем самым значительно повышая вероятность успеха катетерного лечения и снижая риск возникновения рецидива аритмии.

Больная Б., 56 лет, поступила в плановом порядке с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение, сопровождающееся слабостью, потливостью,

иногда головокружением, дискомфортом в области сердца, на одышку смешанного характера, возникающую при умеренной физической нагрузке. Из анамнеза было известно, что в 14 лет у пациентки был диагностирован ревматизм. В возрасте 17 лет обнаружен порок митрального клапана. Длительное время у кардиолога не наблюдалась. Примерно в 20-летнем возрасте впервые отметила появление непродолжительных приступов учащенного неритмичного сердцебиения, которые возникали 1 раз в год и купировались самостоятельно, на что пациентка внимания не обращала. В 49 лет приступы аритмии участились, на ЭКГ впервые зарегистрирована ФП. Пароксизмы купировались медикаментозно “скорой” медицинской помощью или в условиях стационара с помощью электрической кардиоверсии. В этом же возрасте пациентке проведено оперативное лечение — протезирование митрального клапана механическим протезом Мединж МДМ 3 в условиях искусственного кровообращения и холодовой кардиopleгии с одномоментной открытой хирургической радиочастотной аблацией (РЧА) устьев легочных вен биполярным электродом. В послеоперационном периоде назначен амиодарон. Через год выявлена патология щитовидной железы, препарат отменен. Через 2 года после

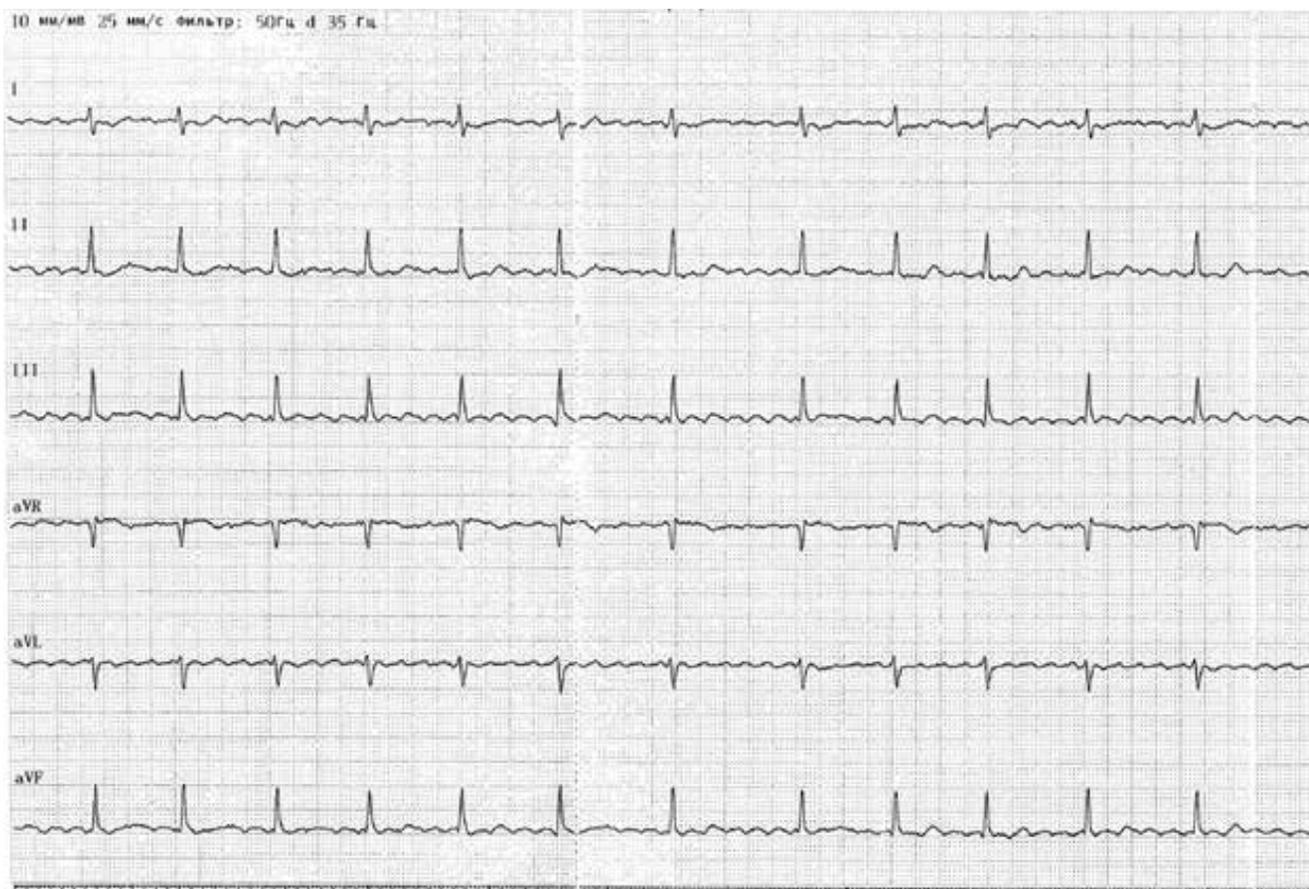


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ пациентки при поступлении, стандартные и усиленные отведения, скорость 25 мм/с.

операции вновь стали возникать ежедневные пароксизмы ФП, купировались самостоятельно. В это время пациентка перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В возрасте 52 лет диагностирована атриовентрикулярная узловая тахикардия, которая успешно устранена с помощью РЧА.

В течение года перед госпитализацией в НИИ Кардиологии учащенное неритмичное сердцебиение постоянно. По ЭКГ зафиксирована ФП. Проведена коронарография: правый тип кровоснабжения, значимых стенозов коронарных артерий не выявлено, стеноз устья левой коронарной артерии 15%. Для дальнейшего лечения направлена в отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ Кардиологии, Томский НИМЦ. На момент госпитализации постоянно принимала бисопролол, варфарин, аторвастатин, периндоприл. Из сопутствующих заболеваний — диффузный токсический зоб, эутиреоз, хронический поверхностный гастрит, дуоденит, остеохондроз шейного отдела позвоночника, варикозная болезнь вен нижних конечностей.

На момент поступления на ЭКГ зарегистрирована ФП с частотой желудочковых сокращений 70 в мин (рис. 1).

При объективном исследовании перкуторно границы сердца в пределах нормы, выявлены отеки нижней трети голени обеих конечностей. Пульс на артериях 70 в мин, симметричный, дефицита пульса нет. Артериальное давление 120/70 мм рт.ст. Печень не выступает за пределы реберной дуги. Лабораторные показатели в пределах нормы, международное нормализованное отношение 1,91 отн. ед. Проведено

эхокардиографическое исследование: отмечена небольшая дилатация ЛП (передне-задний размер, М-режим — 43 мм, В-режим, четырехкамерная позиция из апикального доступа — 50x58 мм), гипертрофии камер нет, общая сократимость желудочков в норме. Двустворчатый протез в митральной позиции, контуры четкие, движение створок протеза в полном объеме. По данным суточного мониторирования ЭКГ постоянная ФП, единичная политопная желудочковая экстрасистолия, частота сердечных сокращений от 30 до 114 в мин, депрессии сегмента ST не выявлено. Пациентке проведена неинвазивная топическая диагностика с использованием программно-аппаратного комплекса “Амикард”. Исследование показало наличие области сниженных потенциалов по передней стенке ЛП. Изохронное картирование выявило в этой же зоне область наиболее ранней активации (рис. 2).

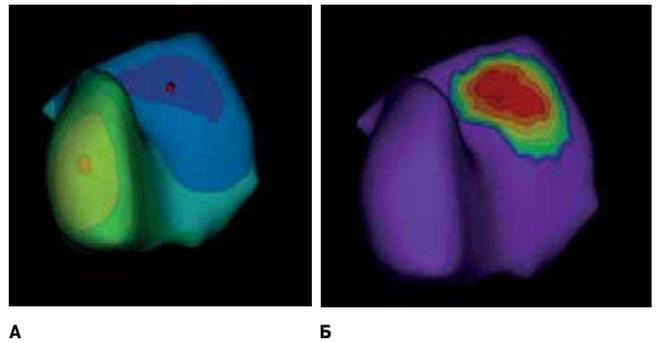


Рис. 2 (А, Б). Неинвазивная топическая диагностика тахикардии из передней стенки левого предсердия (вид спереди), где А — изопотенциальная карта, Б — изохронная карта.



Рис. 3. Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ), 100 мм/с.

Примечание: картирование ЛП, предсердная тахикардия с циклом 173 мс. I, II, III, AVR, AVL, AVF — стандартные и усиленные отведения ЭКГ, V1 — первое грудное отведение, RefC d, RefC p — эндограмма с электрода, расположенного в коронарном синусе. StM 1-20 — эндограмма с циркулярного электрода в левой верхней легочной вене, MPC d, MPC p — эндограмма с картирующего электрода.

Непосредственно перед оперативным лечением выполнено чреспищеводное эхокардиографическое исследование. Тромбов в полостях сердца и в ушках предсердий не выявлено, спонтанного эхоконтрастирования крови нет. После обследования принято решение о проведении РЧА.

Во время операции использована комбинированная анестезия. Под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% — 40 мл по методике Сельдингера выполнена пункция бедренной вены справа трижды, установлены интродьюсеры, после пункции межпредсердной перегородки в полость сердца проведено 3 электрода: диагностический 6 Fr Viking (Boston Scientific, USA) установлен

в коронарный синус, циркулярный электрод Lasso (Biosense Webster, США) устанавливался поочередно в легочные вены, абляционный электрод NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 мм (Biosense Webster, США). Документирована фибрилляция предсердий — предсердная тахикардия с меняющимся в разных участках предсердия циклом, наименьший интервал которого составил 173 мс (рис. 3).

Выполнена реконструкция ЛП с помощью нефлюороскопической навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США). При картировании ЛП выявлены множественные рубцы в области устьев легочных вен, рубцы по задней и передней стенкам. Документирован блок “входа” в легочные вены. Учитывая, что пациентка имела длительно-персистирующую форму ФП, изолирована задняя стенка ЛП. Сформирована абляционная линия от левой верхней легочной вены до правой верхней по крыше ЛП. Параметры нанесения радиочастотной аппликации 50° С — 45 Вт. Линейные абляции по задней стенке между нижними легочными венами. Цикл тахикардии стал более стабильным, что позволило провести ее картирование. На передней стенке выявлена область фрагментированных потенциалов и зона наименьшего цикла тахикардии (А-А интервала) — средняя треть передней стенки ЛП. Через эту область сформированы две абляционные линии от кольца митрального клапана до устья правой верхней легочной вены (рис. 4).

При нанесении первого воздействия по передней стенке развилась кратковременная преходящая полная атриовентрикулярная блокада с последующим восстановлением атриовентрикулярного проведения.

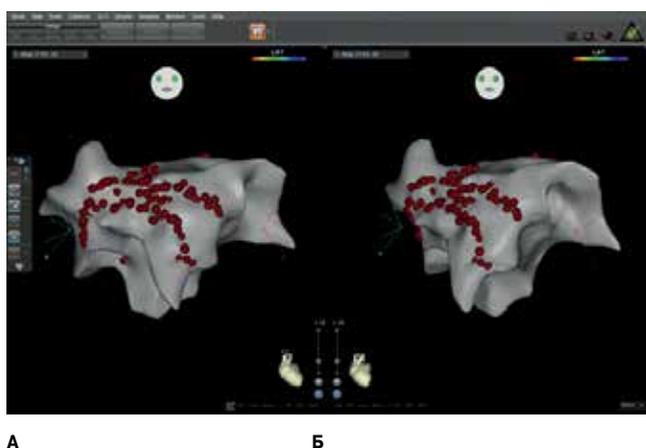


Рис. 4 (А, Б). Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ). Трехмерная реконструкция левого предсердия (технология FАM) и абляционные линии по передней стенке. **А** — вид спереди, **Б** — левая косая позиция.



Рис. 5. Фрагмент внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ), 100 мм/с.

Примечание: увеличение цикла тахикардии с последующим купированием и восстановлением синусового ритма. I, II, III, AVR, AVL, AVF — стандартные и усиленные отведения ЭКГ, V1 — первое грудное отведение, RefC d, RefC p — эндограмма с электрода, расположенного в коронарном синусе. StM 1-20 — эндограмма с циркулярного электрода в левой верхней легочной вене, MPC d, MPC p — эндограмма с картирующего электрода.

При втором воздействии — постепенное увеличение цикла тахикардии с последующим ее купированием (рис. 5).

В послеоперационном периоде самочувствие пациентки удовлетворительное. Назначена антикоагулянтная терапия варфарином, в качестве антиаритмической терапии — соталол 160 мг/сут. При выписке по ЭКГ ритм синусовый правильный с ЧСС 67 в мин (рис. 6).

Обсуждение

Лечение персистирующей и длительно-персистирующей форм ФП представляет собой сложную и до конца нерешенную задачу. Известно, что наряду с изоляцией легочных вен, большинство исследователей рекомендуют наносить линейные повреждения по крыше и задней стенке ЛП для того, чтобы “исключить” заднюю стенку из сокращения и поддержания ФП. Однако подобные воздействия могут привести к появлению в послеоперационном периоде инцизионной тахикардии, которые часто требуют повторного вмешательства [4]. В представленном клиническом случае во время процедуры также была выполнена изоляция задней стенки ЛП. После этого цикл тахикардии стал более стабильным. При выполнении дальнейшего картирования ЛП была обнаружена область с фрагментированными потенциалами и наименьшим циклом тахикардии по передней стенке ЛП. В данном случае результаты внутрисердечного электрофизиологического исследования полностью совпали с данными неинвазивной топической диагностики, проведенной до оперативного вмешательства. И воздействие в этой зоне привело к купированию тахикардии.

Литература/References

1. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N. Engl. J. Med.* 1998;339:10:659-66.
2. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, et al. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2014;130:530-8.
3. Shivkumar K, Ellenbogen KA, Hummel JD, et al. Acute termination of human atrial fibrillation by identification and catheter ablation of localized rotors and sources:

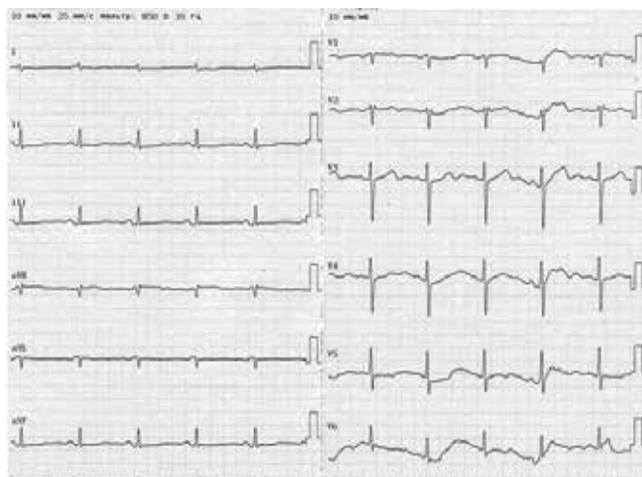


Рис. 6. Двенадцатиканальная ЭКГ пациентки при выписке, скорость 25 мм/с. Синусовый ритм с ЧСС 67 в минуту.

Заключение

Представленным клиническим примером авторы хотели показать важность индивидуального подхода в выборе стратегии обследования и оперативного лечения у каждого пациента. Применение неинвазивной топической диагностики позволяет более точно локализовать аритмогенную зону и способствовать более успешному устранению аритмии, в том числе и ФП. “Стандартные” подходы к лечению ФП, которые ограничиваются только изоляцией устьев легочных вен и задней стенки ЛП, бывают не всегда достаточными для ее устранения.

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

- first multicenter experience of focal impulse and rotor modulation (FIRM) ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2012;23:1277-85.
4. Sawhney N, Anousheh R, Chen W, Feld GK. Circumferential pulmonary vein ablation with additional linear ablation results in an increased incidence of left atrial flutter compared with segmental pulmonary vein isolation as an initial approach to ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010;3:243-48.

Этапный хирургический и катетерный подход к лечению длительно-персистирующей фибрилляции предсердий

Артюхина Е. А., Дедух Е. В., Яшков М. В.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):96–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-96-98>

Ключевые слова: катетерный подход, фибрилляция предсердий, длительность.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Москва, Россия.

Артюхина Е. А. — д.м.н., рук. отделения электрофизиологических рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения аритмий, ORCID: 0000-0001-7065-0250, Дедух Е. В.* — ординатор по специальности сердечно-сосудистая

хирургия, ORCID: 0000-0002-4799-7456, Яшков М. В. — аспирант по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ORCID: 0000-0003-3997-8252.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 Lizavettta11@mail.ru

ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ЛВ — легочные вены, ТП — трепетание предсердий, ДЦ — длина цикла, КТИ — кава-трикуспидальный истмус.

Рукопись получена 21.05.2019

Рецензия получена 06.06.2019

Принята к публикации 21.06.2019



Stage surgical and catheter approach to the treatment of long-persistent atrial fibrillation

Artyukhina E. A., Dedukh E. V., Yashkov M. V.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):96–98
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-96-98>

Key words: catheter approach, atrial fibrillation, duration.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

A. V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Artyukhina E. A. ORCID: 0000-0001-7065-0250, Dedukh E. V. ORCID: 0000-0002-4799-7456, Yashkov M. V. ORCID: 0000-0003-3997-8252.

Received: 21.05.2019 **Revision Received:** 06.06.2019 **Accepted:** 21.06.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая часто встречающаяся в клинической практике аритмия, течение которой сопряжено с высоким риском развития инсульта, возникновением сердечной недостаточности. Наиболее трудно поддаются лечению персистирующие формы ФП, так как они сопряжены как со структурным (фиброз), так и с электрическим ремоделированием миокарда предсердий [1]. Данный процесс является причиной возникновения сложных механизмов поддержания ФП, что осложняет лечение [2]. Это определяет совершенствование и комбинирование методов лечения ФП.

На протяжении двух десятилетий “золотым стандартом” хирургического лечения ФП является операция “Лабиринт”, разработанная J. Cox. Эта операция сопровождается травматичными разрезами на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. В настоящее время появились модификации с использованием альтернативных источников энергии и мининвазивных или торакоскопических доступов на работающем сердце. Однако, в ряде случаев, невозможно добиться трансмуральности воздействий. Также вмешательство на сердце может приводить к аритмиям, связанным с послеоперационными рубцами, что требует проведения вторым этапом эндокардиальной катетерной абляции [3].

Данный клинический случай — пример этапного хирургического и интервенционного лечения длительно-персистирующей формы ФП, включающего высокоплотное электроанатомическое картирование.

Клинический случай. Пациент Г., 48 лет, обратился с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, утомляемость, постоянное учащенное неритмичное сердцебиение.

Анамнез заболевания: В течение 5 лет регистрируется ФП неизвестной давности. Антиаритмическая терапия без эффекта.

По данным ЭхоКГ: Фракция выброса по Симпсону — 69%. Увеличены размеры всех камер сердца. Левое предсердие (ЛП) — 51x70 мм, 32 см², 126 мл. Правое предсердие (ПП) — 48x66 мм, 29 см², 110 мл.

По данным МСКТ-АГ ЛП и легочных вен (ЛВ): Объем ЛП: 162 см³. Объем ушка: 4 см³. В просвете ушка ЛП тромбов не определяется.

Учитывая форму ФП и объем ЛП, пациенту выполнена мининвазивная биатриальная криомодификация операции “Лабиринт IV” с лигированием ушка ЛП. В течение 1 месяца после операции жалобы на сердцебиение до 120 в мин, на ЭКГ — атипичное трепетание предсердий (ТП).



Рис. 1 (А, Б, В). Интраоперационная электрограмма, где I-III, aVL, aVR, aVF, V1-V6 — отведения ЭКГ, NAV (1-4) — запись электрограмм абляционного электрода, ORIO (1-16) — электрограммы, регистрируемые на катетере Orion, CS (1-10) — запись электрограмм с электрода, размещенного в коронарном синусе. **А** — атипичное ТП с ДЦ — 235 мс; **Б** — удлинение ДЦ атипичного ТП с 235 мс до 266 мс; **В** — восстановление синусового ритма.

Через 3 месяца после проведенного вмешательства, пациент госпитализирован для выполнения катетерного лечения атипичного ТП (рис. 1-4).

В электро-физиологической лаборатории, после позиционирования электрода в коронарный синус, отмечается атипичное ТП с длиной цикла (ДЦ) 235 мс и правосторонним фронтом активации (рис. 1 А).

Выполнен трансептальный доступ и анатомическая реконструкция ЛП с использованием катетера “Orion” навигационной системы “Rhythmia” (Boston Scientific). Постороена биполярная карта для верификации компетности изоляции ЛВ и задней стенки ЛП. Верифицирована активность в отдельных сегментах ЛВ (рис. 3 А).

Следующим этапом построена вольтажная карта ПП с визуализацией большого рубца по передней стенке ПП и рубцами по задне-латеральной стенке (рис. 2 А, Б). При визуализации в режиме “распространения возбуждения” область замедленного про-

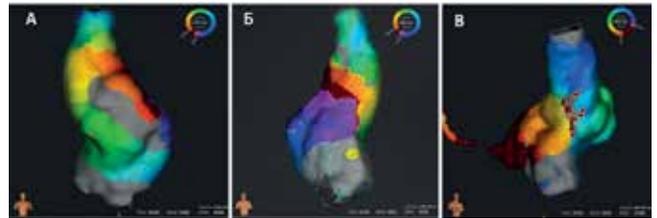


Рис. 2 (А, Б, В). Трехмерная электроанатомическая активационная карта ПП, построенная во время атипичного ТП (желтым цветом обозначена зона ранней активации круга re-entry, синим — зона поздней активации, серым — область отсутствия предсердной активности, красные точки — места радиочастотных аппликаций). **А** — визуализация большого рубца по передней стенке ПП; **Б** — область замедленного проведения — с участием рубцовых полей по задне-латеральной стенке ПП; **В** — места абляции в зоне замедленного проведения.

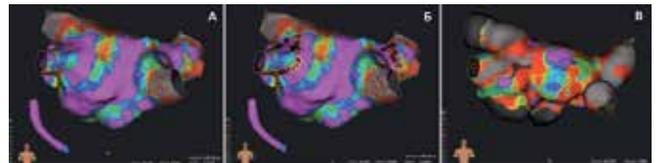


Рис. 3 (А, Б, В). Вольтажная карта ЛП (фиолетовым цветом окрашены зоны, где амплитуда сигнала выше 0,5 мВ; красным — амплитуда сигнала от 0,5 до 0,2 мВ; серым — амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; красные точки — места радиочастотных аппликаций). **А** — сегментарная активность в ЛВ; **Б** — сегментарная изоляция активности в ЛВ; **В** — ге-тар ЛП, компетентная изоляция ЛВ.

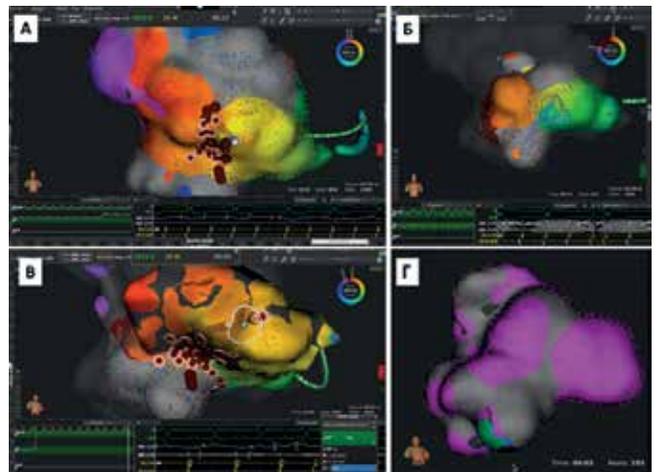


Рис. 4 (А, Б, В, Г). Трехмерная электроанатомическая активационная карта ПП, построенная во время атипичного ТП (желтым цветом обозначена зона ранней активации круга re-entry, синим — зона поздней активации, серым — область отсутствия предсердной активности, красные точки — места радиочастотных аппликаций). **А** — РЧА в области замедленного проведения между рубцом на передней стенке и нижней полой веной; **Б** — ге-тар после РЧ-воздействия, прорыв возбуждения (“gar”) на передней стенке ПП; **В** — РЧА в области КТИ с восстановлением синусового ритма; **Г** — верификация блока проведения в зоне РЧА.

ведения — с участием рубцовых полей по задне-латеральной стенке (рис. 2 Б). Здесь отмечается положительная стимуляция “entrainment” и выполнены РЧ-воздействия с удлинением ДЦ с 235 до 266 мс (рис. 1 Б). Повторное построение карты на ДЦ 266

мс — зона замедленного проведения между рубцом на передней стенке и нижней полой веной (рис. 2 В). РЧА в этой области — с эффектом удлинения ДЦ с 266 до 290 мс (рис. 4 А). При повторном картировании — отмечается прорыв возбуждения (“gap”) (рис. 4 Б). В этой области выполнены РЧ-воздействия с восстановлением синусового ритма (рис. 1 В, рис. 4 В). Выполнен ге-тар в этой зоне с построением дополнительного объема в области кава-трикуспидального истмуса (КТИ) (рис. 4 Г).

Следующим этапом выполнена сегментарная изоляция активности с верификацией блока проведения (рис. 3 Б). После выполнения ге-тар ЛП верифицирована компетентная изоляция ЛВ (рис. 3 В).

При динамическом наблюдении, которое составило 9 месяцев, — без нарушений ритма.

Обсуждение

Неоднородность миокарда, связанная с послеоперационными повреждениями, приводит к формированию “каналов” замедленного проведения, что и является условием для возникновения тахикардий по механизму ге-entry. Обнаружение и устранение проведения по таким “каналам” стало возможным благодаря использованию высокоплотного электроанатомического картирования.

Литература/References

1. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):943-59.
2. De Bakker JM, Van Dessel PF. Long-standing persistent atrial fibrillation: can we distinguish ectopic activity from reentry by epicardial mapping? *Circulation*. 2015;132(22):2103-5.
3. Ong CS, Kofidis T. Hybrid approach to treatment of atrial fibrillation. *Continuing Cardiology Education*. 2015;1(1):19-24.
4. Anter E, Tschabrunn CM, Contreras-Valdes FM, et al. Pulmonary vein isolation using the Rhythmia mapping system: Verification of intracardiac signals using the Orion mini-basket catheter. *Heart Rhythm*. 2015;12:1927-34.
5. Bun SS, Latcu DG, Delassi T. Ultra-High-Definition Mapping of Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 2016;80(12):579-85.

Современные системы навигации, такие как Rhythmia (BostonScientific), позволяют быстро автоматически получить большое количество точек с помощью применения катетера “Orion” (Boston Scientific), который содержит 64 электрода (расстояние между центрами электродов 2,5 мм), что помогает минимизировать отдаленные сигналы и фоновый шум [4]. Автоматические фильтры системы позволяют точно обнаруживать низкоамплитудные сигналы для верификации зон фиброза. Система позволяет реализовать геометрию камеры с одновременным построением активационной и вольтажной карт. Главное преимущество системы в том, что в большинстве случаев не требуется вмешательство оператора для ручной коррекции и проверки полученных точек [5].

Заключение

Представленный случай демонстрирует этапный хирургический эпикардиальный и катетерный эндокардиальный подход к лечению длительно-персистирующей ФП, включая устранение атипичного ТП с использованием высокоточного картирования.

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

Значимая положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда у молодых пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне модуляции сердечной сократимости

Вандер М. А., Лясникова Е. А., Ким И. М., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н.

Представлены три клинических случая 2-летнего наблюдения за молодыми пациентами с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка некоронарогенного генеза после имплантации системы модуляции сердечной сократимости. Показана выраженная положительная динамика клинического течения и обратного ремоделирования миокарда по данным двухмерной эхокардиографии и 2D speckle tracking эхокардиографии (STE). Методика 2D STE позволила наглядно продемонстрировать улучшение локальной сократимости межжелудочковой перегородки в зоне имплантированных электродов и отдаленный эффект улучшения глобальной сократимости в течение 1 года наблюдения на фоне модуляции сердечной сократимости.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):99–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-99-102>

Ключевые слова: модуляция сердечной сократимости, хроническая сердечная недостаточность, 2D-speckle tracking эхокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вандер М. А.* — кардиолог, отделение сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9708-7541, Лясникова Е. А. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Ким И. М. — врач специалист по ультразвуковой

и функциональной диагностике, ORCID: 0000-0002-0438-0499, Лелявина Т. А. — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Лебедев Д. С. — д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры хирургических болезней, профессор РАН, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Михайлов Е. Н. — д.м.н., доцент, г.н.с. НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-6553-9141.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
marianna.vander@gmail.com

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, VO2 peak — максимальное потребление кислорода миокардом, МСС — модуляция сердечной сократимости, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФК — функциональный класс,

ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СНФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, 2D STE — 2D speckle tracking эхокардиография.

Рукопись получена 27.05.2019

Рецензия получена 06.06.2019

Принята к публикации 19.06.2019



Significant improvement of clinical course and reverse myocardial remodeling in young patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation

Vander M. A., Lyasnikova E. A., Kim I. M., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Lebedev D. S., Mikhailov E. N.

Three clinical cases of 2-year follow-up of young patients with chronic heart failure with a low left ventricular ejection fraction of non-coronaryogenic genesis after implantation of the cardiac contractility modulation system are presented. Significant positive dynamics of clinical course and reverse myocardial remodeling according to two-dimensional echocardiography and 2D speckle tracking echocardiography (STE) is shown. The 2D STE technique allowed us to demonstrate the improvement in local contractility of the interventricular septum in the area of implanted electrodes and the remote effect of global contractility improving during 1 year of observation with cardiac contractility modulation.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):99–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-99-102>

Key words: modulation of cardiac contractility, chronic heart failure, 2D-speckle tracking echocardiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia.

Vander M. A. ORCID: 0000-0001-9708-7541, Lyasnikova E. A. ORCID: 0000-0003-0613-829X, Kim I. M. ORCID: 0000-0002-0438-0499, Lelyavina T. A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141.

Received: 27.05.2019 **Revision Received:** 06.06.2019 **Accepted:** 19.06.2019

Терапия модуляции сердечной сократимости (МСС) заключается в электрической стимуляции межжелудочковой перегородки в абсолютный рефрактерный период желудочков и направлена на улучшение насосной функции левого желудочка [1, 2].

Мы представляем описание улучшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и обратное ремоделирование миокарда по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), включая показатели 2D speckle tracking эхокардиографии

(STE), у молодых пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) на фоне 2-летней МСС.

Представлены результаты наблюдения у троих пациентов с СНнФВ II-III ФК некоронарогенного генеза, получавших оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) ХСН более 3 месяцев до имплантации устройств МСС “Optimizer” (Impulse Dynamics, Германия) в рамках клинической апробации Минздрава России. Исходные данные представлены в таблице 1, рисунках 1-2.

Пациентка 1, 42 года, с наследственной дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), ХСН II ФК.

Пациент 2, 39 лет, с некомпактным миокардом, постмиокардитическим кардиосклерозом с исходом в дилатацию сердца, ХСН II ФК. Отмечалась тенден-

ция к симптомной гипотонии, затруднявшая титрование доз основных препаратов.

Пациент 3, 27 лет, в 2012г выявлен некомпактный миокард, постмиокардитический кардиосклероз с исходом в дилатацию сердца, ХСН II ФК. В 2014г в целях первичной профилактики ВСС имплантирован однокамерный дефибриллятор. В 2015г — 2 пароксизма желудочковой тахикардии, купированных антитахикардитической стимуляцией. В течение 2015-2016гг — снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), неоднократные госпитализации с декомпенсацией ХСН до III ФК.

Через 12 месяцев после имплантации МСС у пациентов 1 и 2 снизился функциональный класс ХСН до I, нормализовался уровень NT-proBNP, что позволило пациентке 1 отменить терапию спиронолактоном

Таблица 1

Динамика терапии, лабораторных и инструментальных данных: наблюдение 24 месяца

Терапия			
Пациент	Исходно	12 месяцев	24 месяца
1	Бисопролол 10 мг Периндоприл 5 мг Торасемид 1, 25 мг Спиронолактон 25 мг	Бисопролол 10 мг Периндоприл 5 мг	Бисопролол 10 мг Периндоприл 5 мг
2	Бисопролол 3,75 мг Ивабрадин 5 мг Периндоприл 2,5 мг Торасемид 1, 25 мг Спиронолактон 25 мг	Бисопролол 8,75 мг Периндоприл 2,5 мг Торасемид 1, 25 мг Спиронолактон 25 мг	Бисопролол 12,5 мг Периндоприл 2,5 мг Торасемид 1,25 мг Спиронолактон 25 мг
3	Метопролола сукцинат 50 мг Амиодарон 200 мг Периндоприл 1 мг Торасемид 10 мг Спиронолактон 50 мг Варфарин 3,75 мг	Метопролола сукцинат 62,5 мг Периндоприл 2 мг Торасемид 7,5 мг Спиронолактон 50 мг Варфарин 3,75 мг	Метопролола сукцинат 125 мг Ивабрадин 15 мг Лозартан 50 мг Торасемид 20 мг Фуросемид 20 мг Эплеренон 25 мг Варфарин 3,75 мг
NT pro BNP, пг/мл			
1	316	105	41
2	459	94	59
3	1290	1639	1639
Peak O ₂ , мл/кг/мин			
1	20,9	28,2	24
2	20,8	38,6	29,8
3	31,2	35,6	27,7

Таблица 2

Динамика показателей 2D STE: 12 месяцев МСС

	Пациентка 1		Пациент 2		Пациент 3	
Региональные показатели продольного глобального стрейна (GPS), %						
	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев	Исходно	12 месяцев
GPS LAX, %*	14	18,9	8	11,8	6	8,4
GPS A4C, %*	13,7	16,6	8,3	13,2	8,6	10,4
GPS A2C, %*	14,4	18,8	8,9	11,1	9	7,7
GPS Avg, %*	13,9	17,4	8,4	13	7,9	8,8

Примечание: * — значения максимального продольного стрейна ЛЖ: GPL LAX — по длинной оси ЛЖ, GLP A4C — в 4-х камерной позиции ЛЖ, GLP A2C — в 2-х камерной позиции ЛЖ, GPSAvg — максимальный продольный стрейн по сумме 17 сегментов.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

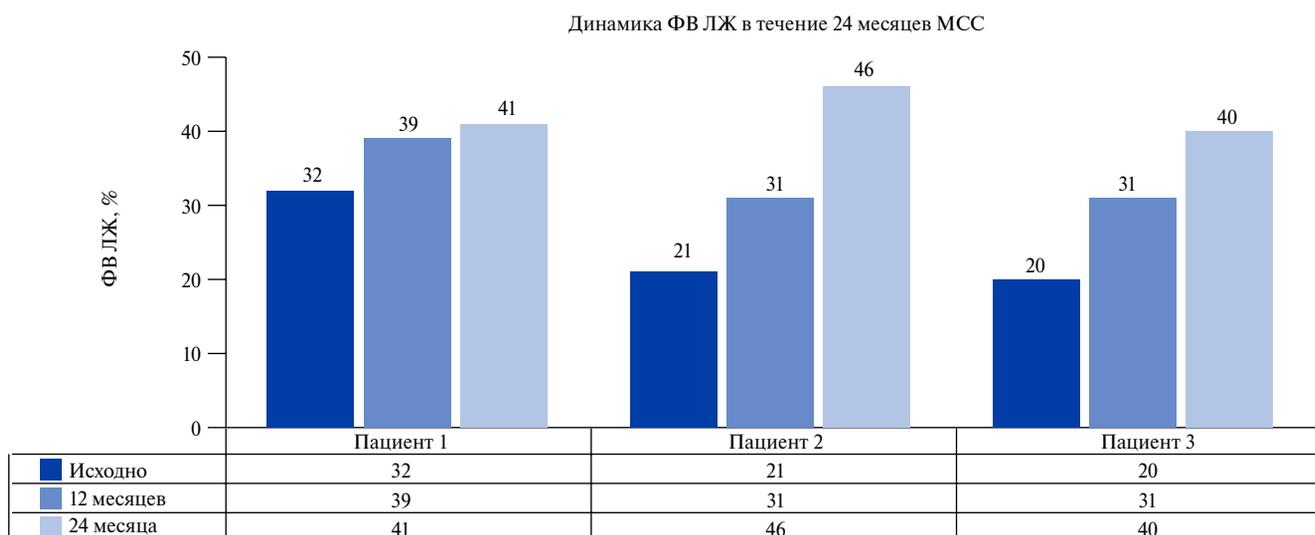
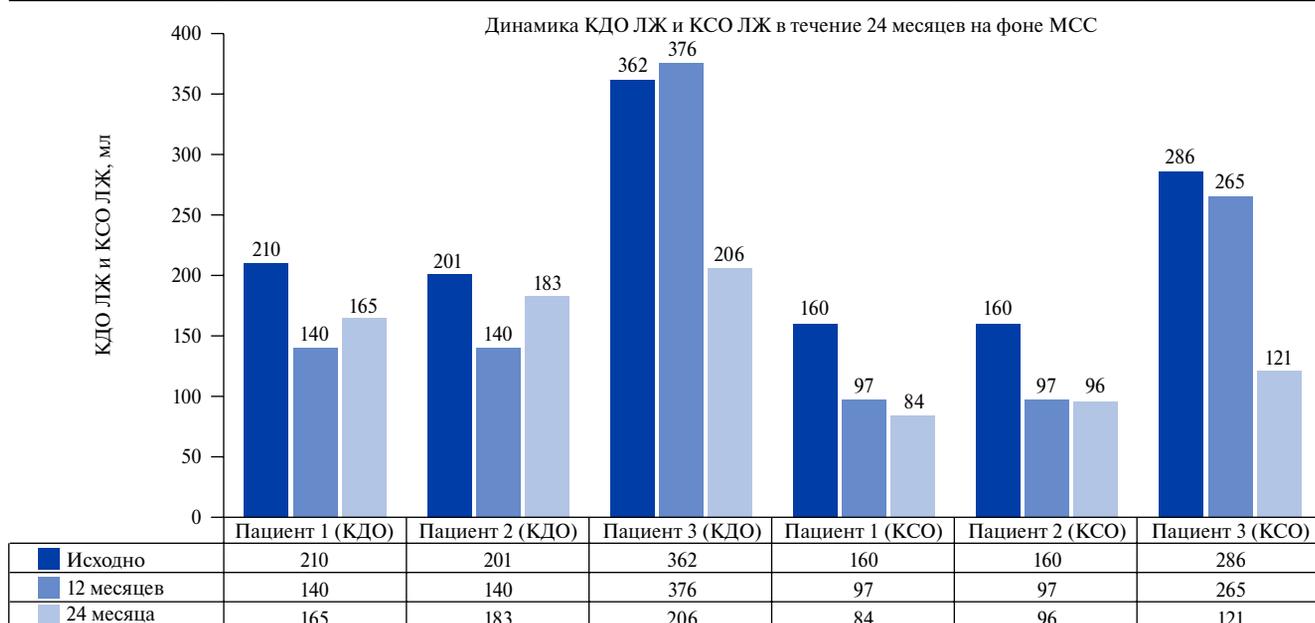
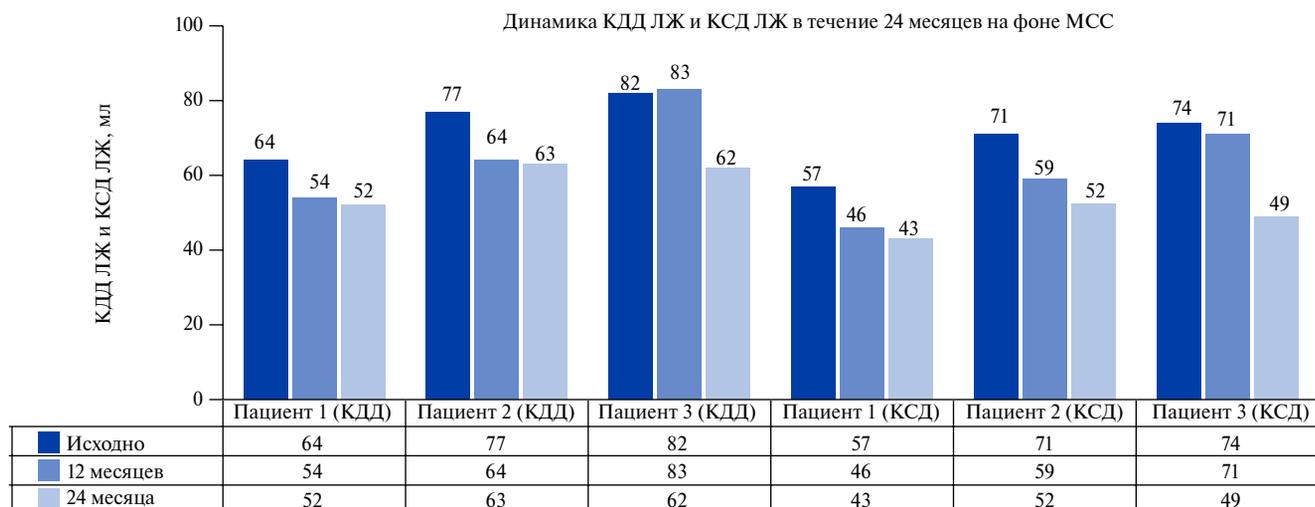
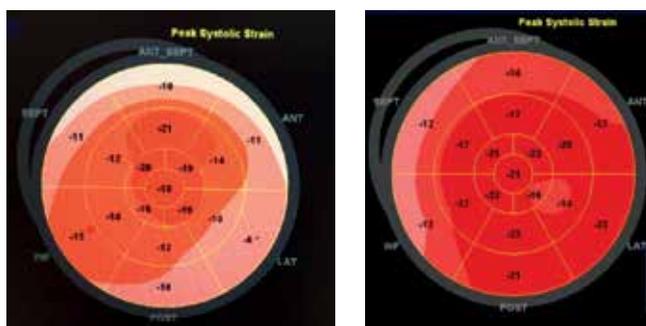
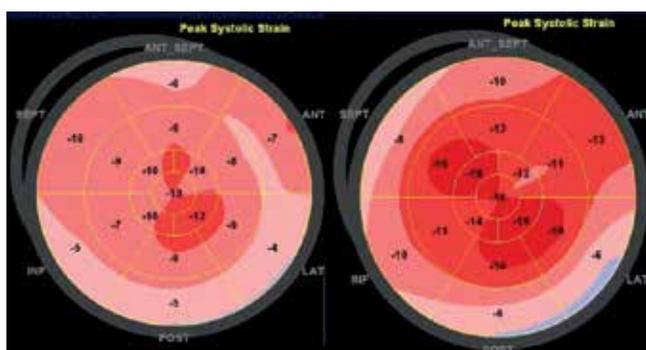


Рис. 1. Динамика параметров ЭхоКГ.

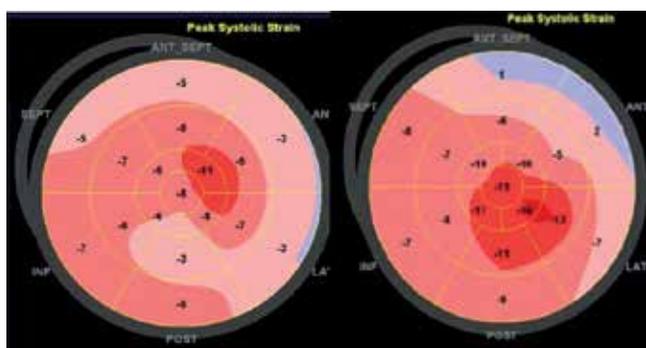
Сокращения: КДД ЛЖ — конечно-диастолический диаметр ЛЖ, КСД ЛЖ — конечно-систолический диаметр ЛЖ, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем ЛЖ, ЛЖ — левый желудочек, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.



A



B



C

Рис. 2 (А, В, С). Динамика региональных показателей продольного стрейна ЛЖ на диаграмме в виде “бычьего глаза”: 12 месяцев МСС (2D STE). (Vivid S9, GE, США). **А** — пациент 1, **В** — пациент 2, **С** — пациент 3).

Литература/References

1. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail.* 2018;6:10:874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010.
2. Artukhina EA, Revishvili AS. Implantable devices for cardiomodulation-a new approach in the treatment of heart failure. *Niznij Novgorod: Medicinskij al'manach.* 2017;3(48):218-20.

и торасемидом. На фоне стабилизации АД и отсутствия ортостатической гипотонии у пациента 2 увеличена доза β -адреноблокатора. По данным кардиореспираторного теста зарегистрировано увеличение значения максимального потребления кислорода (VO_2 peak), отмечена положительная динамика показателей ЭхоКГ и 2D STE (табл. 1, табл. 2; рис. 1, рис. 2А, 2В).

За период 2-летнего наблюдения у пациентов 1 и 2 госпитализаций по сердечно-сосудистым или иным причинам не было.

В течение первого года наблюдения у пациента 3 наблюдалась положительная динамика клинического состояния (снижение ХСН до I ФК NYHA), показателей ЭхоКГ и 2D-STE. В связи с отсутствием желудочковых нарушений ритма амиодарон был отменен, снижена доза диуретиков. С ноября 2017г отмечена стимуляция ложа устройства МСС из-за нарушения изоляции обоих желудочковых электродов, МСС временно инактивирован. В апреле 2018г замена обоих желудочковых электродов. С мая 2018г нерегулярный прием лекарственной терапии, самостоятельная отмена спиронолактона. В июне 2018г декомпенсация ХСН до IV ФК с госпитализацией, проведением инотропной поддержки. На фоне комплексной терапии и продолжения МСС состояние стабилизировалось, явления ХСН компенсированы до II ФК. Терапия представлена в таблице 1. Через 5 месяцев зарегистрировано увеличение ТФН, ХСН I ФК, позитивная динамика ЭхоКГ (табл. 1, рис. 1).

Заключение

У представленных молодых пациентов с СНнФВ некоронарогенного генеза на фоне 2-летней МСС наблюдалось улучшение клинического течения ХСН, лабораторных и инструментальных показателей. Методика STE позволяет наглядно продемонстрировать улучшение локальной сократимости в зоне имплантированных электродов и других сегментов ЛЖ.

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

(In Russ.) Артюхина Е.А., Ревিশвили А.Ш. Имплантируемые кардиомодулирующие устройства — новый подход в лечении сердечной недостаточности. *Нижний Новгород: Медицинский альманах.* 2017;3(48):218-20.

Фибрилляция предсердий и гастроэзофагеальная болезнь: механизмы взаимосвязи, подходы к лечению

Антропова О. Н., Пырикова Н. В., Осипова И. В.

Статья посвящена оценке взаимосвязей фибрилляции предсердий (ФП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Рассмотрены возможные анатомические взаимодействия, общность факторов риска и механизмы возникновения ФП у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом. Промонстрированы сложности лечения таких больных, поскольку ряд исследований доказали возможность применения ингибиторов протонной помпы при лечении ФП, в других наблюдениях получен аритмогенный эффект данной группы препаратов. Лечение ФП методом катетерной абляции, как правило, усугубляет течение ГЭРБ и может привести к развитию смертельных осложнений. Необходимы крупномасштабные проспективные исследования для дальнейшего и более детального изучения ассоциации ФП и ГЭРБ, а также тактики ведения таких пациентов.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):103–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ингибиторы протонной помпы, радиочастотная абляция, фибрилляция предсердий.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Антропова О. Н.* — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Пырикова Н. В. — профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4387-7737, Осипова И. В. — зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 antropovaon@mail.ru

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ЛП — левое предсердие, РЧА — радиочастотная абляция, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, RELY — Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy.

Рукопись получена 16.04.2019

Рецензия получена 29.05.2019

Принята к публикации 06.06.2019



Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: association mechanisms, treatment approaches

Antropova O. N., Pyrikova N. V., Osipova I. V.

The article is devoted to assessing the relationship of atrial fibrillation (AF) and gastroesophageal reflux disease (GERD). We studied possible anatomical correlations, common risk factors and mechanisms of AF development in patients with gastroesophageal reflux. We demonstrated the problems of the treatment of such patients, since a number of studies have proved the possibility of using proton pump inhibitors in the treatment of AF. In other cases the arrhythmogenic effect of these drugs was obtained. Treatment of AF by catheter ablation most commonly worsens the course of GORD and can lead to the development of fatal complications. Large-scale prospective researches are needed for further detailed study of AF and GERD associations, as well as tactics for management of these patients.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):103–109
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-103-109>

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, radiofrequency ablation, atrial fibrillation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Antropova O. N. ORCID: 0000-0002-6233-7202, Pyrikova N. V. ORCID: 0000-0003-4387-7737, Osipova I. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173.

Received: 16.04.2019 **Revision Received:** 29.05.2019 **Accepted:** 06.06.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным нарушением ритма, ее частота составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [1, 2]. К 2030г в странах Европейского союза распространенность ФП может достигнуть 14–17 млн пациентов [3]. ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и 1,5-кратным — среди мужчин [4].

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология и многие другие коморбидные состояния часто являются предрасполагающими факторами для развития ФП, повышают риск рецидивов аритмии, а также увеличивают частоту осложнений. Выявление подобных факторов, их профилактика и свое-

временная коррекция являются необходимым условием для выбора оптимальной стратегии в плане успешного контроля ФП и предотвращения осложнений [5].

В последнее десятилетие возобновился интерес к функциональным взаимоотношениям между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), в частности пищеводом, и сердечно-сосудистой системой. В прошлом предполагаемая связь между заболеваниями верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системой определялась как Ремхельд гастрокардиальный синдром, при котором раздражающий эзофаго-желудочный стимул способен вызывать не только боль в груди, но и сердечные аритмии, повышение артериального

давления. В настоящее время исследователи уделяют все больше внимания закономерностям развития аритмий, связанных с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом, а также вопросам их фармакологической коррекции [6].

Несколько исследований сообщили о корреляции между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и ФП. Показано совпадение кислотного рефлюкса с пароксизмом ФП при одновременной рН-метрии и холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ЭКГ) [7]. Обнаружено, что при ряде аритмий вегетативный дисбаланс у пациентов был вызван гастро-эзофагеальным рефлюксом [8]. После коррекции на другие факторы риска продемонстрирована сильная корреляция между ГЭРБ и ФП [9, 10]. В то же время в ретроспективном исследовании с участием 5288 жителей округа Олмстед, Миннесота показало отсутствие корреляции между ГЭРБ и ФП [11].

Таким образом, вопросы взаимосвязи ФП и ГЭРБ нельзя считать изученными из-за ограниченного числа исследований и размеров выборки, но они представляют научный и практический интерес.

Потенциальные общие механизмы между ГЭРБ и ФП

Анатомические взаимодействия. Воспалительные и инфильтративные изменения левого предсердия (ЛП) могут быть связаны с патогенезом ГЭРБ или ФП, особенно когда ЛП находится в контакте с нижним отделом пищевода. Предсердная воспалительная реакция, связанная с хронической ФП, теоретически определяет механизм инициации ГЭРБ через анатомическую связь между пищеводом и ЛП. Задняя стенка ЛП и пищевод разделены слоем ткани толщиной около 5 мм. Точные анатомические отношения между пищеводом и ЛП недостаточно изучены. Данные компьютерной томографии перед процедурой и во время контрастной эзофагограммы показали, что расположение пищевода может отличаться. У некоторых пациентов пищевод близок к левой легочной вене, в то время как у других расположен ближе к правой легочной вене. Параэзофагеальное нервное сплетение, регулирующее моторику желудка, может ветвиться выше или ниже уровня ЛП [12].

При изучении распространенности ФП у пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы с 1976 по 2006гг в клинике Майо в Рочестере, авторы пришли к выводу, что развитие ФП часто, особенно у молодых пациентов, указывает на хроническую механическую компрессию ЛП, которая лежит в основе будущей ФП [13]. У пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы аритмии могут быть следствием механической компрессии передней стенки ЛП проходящей по пищеводу пищей. Если это происходит регулярно и продолжается длительно,

на протяжении многих лет, то может привести к хронической ишемии данной зоны с последующим формированием патологических путей возбуждения миокарда по типу re-entry [14].

Автономная активация. Возникновение аритмий у пациентов с ГЭРБ связано с дисбалансом вегетативных влияний на сердце. Процесс может быть запущен воздействием рефлюктанта на рефлексогенные зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, опосредуемых через *nervus vagus*.

Химическая, электрическая и механическая стимуляция пищевода изменяет симпатовагальный баланс. Несколько наблюдений подтверждают важную роль автономной нервной системы для инициации и поддержания ФП. Влияние вагусной стимуляции на предсердную рефрактерность неоднородно, поскольку распределение парасимпатических нервных окончаний и/или мускариновых рецепторов различно. Повышенная активация блуждающего нерва, присутствующая у пациентов с ГЭРБ, создает аритмогенный субстрат для механизма re-entry, и, тем самым, увеличивает риск ФП.

Стимуляция соляной кислотой связана с увеличением активности блуждающего нерва [15]. Гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает местный воспалительный процесс, который может непосредственно изменить вегетативную иннервацию слизистой оболочки пищевода и стимулировать соседние блуждающие нервы. Такая чрезмерная стимуляция блуждающего нерва создает основу для возникновения и поддержания ФП [16, 17].

Хотя и симпатические и парасимпатические компоненты могут играть роль в развитии ФП, холинергический компонент, по-видимому, является наиболее важным для начала ФП. Электрическая стимуляция ганглиозных сплетений ЛП (расположены на задней стенке ЛП, близко к пищеводу) или вегетативных нервных окончаний вызывают спонтанную стимуляцию легочных вен с последующим развитием ФП [18]. Желудочно-пищеводный рефлюкс может быть триггером для ФП при пароксизмальной ФП.

Холинергические мускариновые рецепторы являются первичными медиаторами парасимпатического контроля сердца. Стимуляция мускаринового рецептора ацетилхолином активирует G-белок-зависимые токи калия, приводящие к сокращению продолжительности и эффективности рефрактерного периода миокарда предсердий [16].

Менее известно, что и ФП может определить возникновение ГЭРБ, поскольку увеличенное ЛП может сдавливать или раздражать соседние нижние отделы пищевода [19].

Воспаление. Еще одно предположение состоит в том, что в результате рефлюкс-эзофагита в стенке пищевода развивается воспалительный процесс,

который способен переходить на близко расположенную стенку ЛП, что может индуцировать развитие ФП. Наблюдательные исследования также предполагают, что не симптомы ГЭРБ в целом, а конкретно эндоскопические признаки эзофагита связаны с повышенным риском для ФП и могут вызывать и поддерживать аритмию [15]. Распространение местного воспалительного процесса через пищеводную стенку может также вызвать местный перикардит или миокардит предсердия из-за близости пищевода к ЛП.

У пациентов с ФП без структурной болезни сердца миокардит может быть выявлен у 66% пациентов. Было показано, что цитокины играют важную роль в патофизиологии ФП [16, 20]. Воспаление слизистой оболочки пищевода влияет на местные рецепторы, которые могут вызывать афферентно-эфферентные рефлекторные механизмы. Известно, что воспалительные факторы, включая окислительный стресс, лейкоциты и цитокины, такие как интерлейкин (IL)-6, IL-8, могут определять возникновение ГЭРБ [21].

Таким образом, ФП и ГЭРБ могут рассматриваться как комплементарные партнеры, имеющие общие воспалительные медиаторы, которые поддерживают и приводят к прогрессированию этих болезней.

Общие факторы риска

Многие клинические и эпидемиологические исследования выяснили, что значительный процент пациентов с ФП имеют сосуществующие заболевания, такие как метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, апноэ сна [5].

С развитием ГЭРБ соотносятся эти же распространенные заболевания: ожирение [22], метаболический синдром [23], апноэ сна [24]; ожирение повышает градиент гастроэзофагеального давления [25].

Эти заболевания, связанные с образом жизни, ускоряются провоспалительными, прокоагулянтными и профибротическими медиаторами, изменяющими также предсердную электрофизиологию и микроструктуру, способствующие структурному ремоделированию при ФП.

Подходы к лечению пациентов с ГЭРБ и ФП

Тактика ведения пациентов, имеющих ассоциацию ГЭРБ и ФП, представляет важную нерешенную до конца проблему [15]. Доказано, что коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ожирения, предотвращает рецидивирование и прогрессирование ФП и улучшает исход аблации [26, 27]. Вместе с этим, изменение образа жизни и снижение массы тела следует считать обязательной предпосылкой эффективного антирефлюксного лечения [28].

Влияние антисекреторной терапии на ФП. Ряд авторов считают, что кислотосупрессивная терапия, применяемая для лечения ГЭРБ, оказывает положительные эффекты при ФП [29]. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) могут представлять собой дополнение к стандартному антиаритмическому лечению за счет улучшения симптомов, связанных с ФП [7, 8, 30] (табл. 1), и облегчения восстановления синусового ритма, с тем преимуществом, что они менее дороги и имеют меньше побочных эффектов [31].

Эти исследования показывают, что терапевтические эффекты ИПП при ФП опосредуются устранением триггера кардиогастрального рефлекса, вызванного кислотным рефлюксом. Помимо кислотосупрессии путем блокирования протонного насоса (K⁺/H⁺-АТФазы) в слизистой оболочке желудка, ИПП оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие [32], *in vitro* блокируют выработку оксида азота и уменьшают секрецию провоспалительных цитокинов [33]. Сканирующая электронная микроскопия выявила лейкоцитарную инфильтрацию в эндотелии ЛП у пациентов с клапанными ФП после операции на открытом сердце по замене клапана [34]. ИПП способны подавлять активность лейкоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, которые опосредованно активируются при изменении внутриклеточного уровня pH и гомеостаза [29]. Участие K⁺/H⁺-АТФазы в регуляции функции сердца было подтверждено в лабораторных условиях: желудочные изоформы K⁺/H⁺-АТФазы и рецепторы для связывания ИПП присутствуют в клетках сердца млекопитающих. Ученые пришли к заключению, что ИПП могут иметь антиаритмический и кардиопротективный эффекты [35].

Однако не во всех исследованиях четко доказан положительный эффект ИПП при сочетании ГЭРБ и ФП [36, 37] (табл. 1), высказываются предположения по поводу потенциального проаритмического эффекта ИПП [38]. Возможный механизм связан с тем, что они вызывают гипомагниемия и сопутствующие электролитные нарушения, включая гипокальциемия и гипокалиемия, провоцируя опасные для жизни аритмии [39, 40].

Точный патогенез гипомагниемии до сих пор неясен, в нескольких сообщениях было предложено индуцированное ИПП нарушение всасывания магния в ЖКТ. Хотя большинство перорального магния абсорбируется пассивно через парацеллюлярные пути между энтероцитами, ИПП влияют на работу второй транспортной системы магния — трансклеточных катионных каналов, которые позволяют адаптироваться к низкому потреблению магния путем увеличения фракционного поглощения магния. Считается, что хроническое использование ИПП ухудшает этот адаптивный кишечный ответ на низкое потребление магния с пищей [41-44].

Таблица 1

Исследования по применению ИПП у пациентов с ГЭРБ и ФП

Год	Авторы	Дизайн исследования	Основные результаты
Исследования, в которых получен положительный эффект от применения ИПП			
2006	Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, et al.	Обсервационное проспективное контрольное исследование. 32 пациента с ГЭРБ и аритмией и 9 пациентов только с ГЭРБ. Для установления ГЭРБ использовались валидированные анкеты и эндоскопия; проводили холтеровское мониторирование ЭКГ, манометрию пищевода, кислотную перфузию пищевода и 24-часовой мониторинг pH. В течение 3 мес. назначали максимальную дозу ИПП.	Терапия ИПП была эффективна у 56% пациентов со значительным снижением кардиальных симптомов.
2006	Gerson LB, Friday K, Triadafilopoulos G.	Обсервационное проспективное. У 3 пациентов была ассоциация изжоги, кислотной регургитации и учащенного сердцебиения. Пациенты прошли одновременно амбулаторную 24-часовую пищеводную pH-метрию и холтеровское мониторирование. Антирефлюксная терапия — не менее 7 дней.	Симптомы ГЭРБ и ФП уменьшились на фоне терапии омепразолом.
2015	Chen KP, Lee J, Mark RG, et al.	Многопараметрический мониторинг Базы данных по интенсивной терапии (MIMIC-II). 8457 пациентов, принимающих ИПП или блокаторы H2-гистаминовых рецепторов.	Использование ИПП и блокаторов H2-гистаминовых рецепторов не было связано с повышенным риском аритмии (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,72-1,01, p=0,07; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,66-1,18, p=0,40, соответственно).
Исследования, в которых не получен положительный эффект ИПП			
2010	Marcus GM, Smith MM, Scheinman MM, et al.	“Случай-контроль”, применение ИПП у 80 пациентов с фокальной тахикардией, контрольная группа — пациенты с рецидивирующими нарушениями ритма, обусловленными анатомическими аномалиями. ЭКГ в 12 отведениях и электрофизиологические исследования.	Доля пациентов с фокальными предсердными тахикардиями на ИПП была значительно выше, чем в контрольной группе (p=0,009). После поправки использование ИПП было связано с большей вероятностью фокальной аритмии (ОШ 3,6; 95% ДИ 1,2-11,1, p=0,025) и фокальной предсердной аритмии (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,3-15,7, p=0,018).
2012	Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al.	Проспективное. 29688 пациентов с ГЭРБ из тайваньской Национальной базы данных медицинского страхования. Контрольная группа — 29597 человек без ГЭРБ или аритмий в анамнезе. ГЭРБ диагностировали с помощью кодов МКБ-9, а ФП — МКБ-9, ЭКГ и Холтеровского мониторирования. Прием ИПП и наблюдение в течение трех лет.	У получавших терапию ИПП был повышенный риск развития ФП (ОР=1,46; 95% ДИ 1,15-1,86, p=0,002). Пациенты с ГЭРБ, не получавшие ИПП, не имели повышенного риска развития ФП.
2015	Odashiro K, Yasuda S, Yokoyama T, et al.	Одноцентровое. Пациенты с ФП и ГЭРБ (n=27). Опросники по симптомам ГЭРБ и ФП до и после терапии ИПП в течение 3 мес. Из этой группы отобраны 5 пациентов с кардиостимуляторами на фоне продолжающейся терапии ИПП 6 мес.	Общие симптомы ГЭРБ (p<0,001), рефлюкс (p<0,001) и регургитация (p=0,013) были значительно снижены на фоне ИПП. Также уменьшилась субъективная частота и продолжительность (p=0,001), тяжесть (p<0,001) симптомов ФП. Анализ данных устройства не подтвердил значительных изменений, касающихся количества (p=0,138) и максимальной продолжительности (p=0,345) пароксизмов ФП.

Феномен гипокальциемии, вторичной по отношению к гипомагниемии, развивается из-за функционального гипопаратиреоза [45], а также из-за снижения биодоступности кальция в условиях ахлоргидрии желудка [46].

Влияние терапии ФП на ГЭРБ. К немедикаментозным методам лечения ФП относится радиочастотная абляция (РЧА). Выделяют три основных механизма негативного влияния РЧА на течение ГЭРБ: 1) перизофагеальное повреждение блуждающего нерва, 2) прямое термическое повреждение слизистой пищевода и 3) формирование кардио-эзофагеального свища [18, 47] (табл. 2). Сама процедура РЧА может привести к увеличению числа новых случаев ГЭРБ на 19%, поскольку появление рефлюкса связано с прямой стимуляцией блуждающего нерва

и снижением тонуса сфинктера пищевода, а также с длительным лежачим положением пациентов во время процедуры. При этом “вагальный ответ” может быть вызван как прямым стимулом к блуждающему нерву, который прилегает к сердцу, так и термическим повреждением блуждающих нервных волокон пищевода, создающим дисбаланс в пользу возбуждающей иннервации, вызывая характерные изменения моторики пищевода [48].

Еще одним пищеводным поражением, вызванным процедурой абляции, считается термическая травма, варьирующая по тяжести от эритемы, эзофагита, изъязвления до некроза и зависит от техники РЧА, а также от максимальной энергии, поступающей на заднюю стенку ЛП. Некоторые авторы полагают, что изъязвление пищевода может быть

Таблица 2

Результаты применения и осложнения РЧА у пациентов с ФП

Год	Авторы	Дизайн исследования	Основные результаты
2013	Reddy YM, Singh D, Nagarajan D, et al.	Проспективное исследование случай-контроль. 30 пациентов с ФП с ГЭРБ и/или СРК (1 группа), 30 пациентов с ФП без ГЭРБ или СРК (2 группа).	Во время РЧА больше пациентов в 1 группе имели "вагальный ответ" (60 против 13%; $p < 0,001$). Через 1 год 93% пациентов не имели признаков ФП без различий между обеими группами.
2014	Knopp H, Halm U, Lamberts R.	Когортное. 425 пациентов с симптоматической ФП, перенесших РЧА левого предсердия. Всем выполнена ФГДС через 1-3 дня после процедуры. Пациенты не имели симптомов заболевания ЖКТ.	Патологические признаки наблюдались у 77% пациентов и включали эрозию желудка (22%), эритему пищевода (21%), гастропарез (17%), грыжу пищевода (16%), рефлюкс-эзофагит (12%), термическое пищеводное поражение (11%) и подозрение на пищевод Барретта (5%).
2015	Tolone S, Savarino E, Docimo L.	Клинический случай. 65-летний мужчина с резистентной к лекарственным средствам пароксизмальной ФП. Перед процедурой РЧА прошел манометрию высокого разрешения и импеданс-рН. Патологии не выявлено.	Через 8 недель манометрия показала спастические гиперконтрактивные сокращения, в то время как мониторинг импеданс-рН дал отрицательный результат на ГЭРБ.
2015	Chavez P, Messerli FH, Dominguez AC, et al.	Систематический обзор наблюдательных случаев АЭФ после процедур абляции в соответствии с протоколом PRISMA, 53 случая.	Средний интервал между процедурой и осложнением составлял 20 ± 12 дней. АЭФ наблюдалась у 12 пациентов, которым была проведена хирургическая РЧА, и у 41 пациента с чрескожной РЧА. Лихорадка ($n=44$), неврологические нарушения ($n=27$) и гематома ($n=19$). Компьютерная томография грудной клетки ($n=27$) была предпочтительным диагностическим тестом. Пациенты, которым не выполнена операция, чаще имели смертельный исход (34% против 83%; $p < 0,05$).
2017	Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al.	Обзор литературы в PubMed и Embase. Из 628 ссылок были идентифицированы 120 случаев ФП с использованием катетерной абляции.	Клиническая картина АЭФ возникла на 21 день: лихорадка (73%), неврологические (72%), желудочно-кишечные (41%) и сердечные (40%) симптомы.
2017	Orosey M, Garg L, Agrawal S, et al.	Два клинических случая. 1) 46-летний мужчина с постоянной ФП и множественной кардиоверсией перенес катетерную абляцию. 2) 63-летняя женщина с пароксизмальной ФП перенесла абляцию с легочной изоляцией вен.	1) Постабляционная ЭГД выявила язву пищевода 1,3 см. 21 день спустя появились неврологические симптомы, ФГДС подтвердила наличие АЭФ. 2) Через 1 мес. по ФГДС — язва пищевода, во время экстренной операции — дефект левого предсердия.

Сокращения: АЭФ — атрио-эзофагеальная фистула, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СРК — синдром раздраженного кишечника, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия.

потенциальным предшественником угрожающего жизни состояния — атрио-пищеводного свища [49, 50] с долей осложнений 0,03-1,5% в год [51, 52]. Смерть, как правило, неизбежна, хотя возможно выживание при своевременной диагностике и экстренной хирургии.

Клиническим проявлением ГЭРБ является боль в груди, в связи с чем врачи общей практики ошибочно могут назначать этим пациентам сердечные препараты. Хотя блокаторы кальциевых каналов и нитраты могут быть эффективными при болях в грудной клетке за счет устранения спастической моторики пищевода [53], эти препараты являются причиной расслабления нижнего пищеводного сфинктера и увеличения кислотного рефлюкса [54].

Ряд авторов показали, что прием антикоагулянтов, в частности варфарина, является независимым фактором риска симптоматических ГЭРБ [54]. Исследование RELY продемонстрировало, что на фоне дабигатрана отмечено повышение частоты гастроэнтерологических симптомов, таких как диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения моторики

верхних отделов ЖКТ, повреждения гастродуоденальной слизистой оболочки [55]. Данные проблемы возникли у 16,9% больных, а 4% вообще пришлось прекратить терапию дабигатраном. Аналогичные результаты получили японские врачи: дабигатран-индуцированный эзофагит выявлялся в ходе 20% эндоскопических исследований [56].

Причины гастроэнтерологических побочных эффектов дабигатрана до конца неясны. Предполагалось, что это связано с выходом из капсулы винной кислоты и раздражением слизистой оболочки. Считается, что если дабигатран принимать в соответствии с рекомендациями (в вертикальном положении, вместе с пищей, запивая достаточным количеством воды), то можно значительно минимизировать неблагоприятные эффекты. Также к терапии следует добавлять ИПП, хотя их влияние на уменьшение побочных явлений не доказано [57].

Заключение

Клиницисты должны знать о возможном кардиогастральном взаимодействии ГЭРБ и ФП. Перспективы связаны с необходимостью дальнейших иссле-

дований, чтобы определить, существуют ли истинные (независимые от сопутствующих заболеваний) причинно-следственные связи, может ли помочь идентификация и лечение ГЭРБ, особенно эзофагита, в восстановлении и удержании синусового ритма. Важно установить, играет ли фармакологический или нефармакологический потенциал лечения ГЭРБ роль для долгосрочного управления ФП

у пациентов. Требуется крупномасштабные проспективные исследования для определения показаний к применению ИПП для определенной группы пациентов с ФП.

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

Литература/References

- Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, et al. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-08. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
- Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol*. 2013;112:1142-47. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-67. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Shapovalova MM. Gastroesophageal reflux disease and neurogenic cardiac arrhythmias (literature review). *Young scientist*. 2014;5:165-7. (In Russ.) Шановалова М.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нейрогенные аритмии сердца (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014;5:165-7.
- Gerson LB, Friday K, Triadafilopoulos G. Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:828-32. doi:10.1097/O1.mcg.0000225571.42890.a5.
- Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, et al. Esophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2006;24:361-70. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02987.x.
- Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, et al. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin Cardiol*. 2009;32:584-7. doi:10.1002/clc.20660.
- Shimazu H, Nakaji G, Fukata M, et al. Relationship between atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: a multicenter questionnaire survey. *Cardiology*. 2011;119:217-23. doi:10.1159/000331497.
- Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, et al. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol*. 2008;102:1207-11. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.048.
- Daoud EG, Hummel JD, Houmsse M, et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:975-80. doi:10.1016/j.hrthm.2008.03.058.
- Roy RR, Sagar S, Bunch TJ, et al. Hiatal hernia is associated with associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *J Atr Fibrillation*. 2013;6:894. doi:10.4022/jafib.894.
- Samsonov AA, Yureneva-Tkhorzhhevskaya TV. A modern view on the cardiac manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9. (In Russ.) Самсонов А.А., Юренина-Тхоржевская Т.В. Современный взгляд на кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2015;12:44-9.
- Linz D, Hohl V, Vollmar J, et al. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace*. 2017;19:16-20. doi:10.1093/europace/euw092.
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
- Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79:495-502. doi:10.1253/circj.CJ-15-0138.
- Reddy YM, Singh D, Nagarajan D, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with gastroesophageal reflux disease or irritable bowel syndrome: the heart to gut connection! *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:259-65. doi:10.1007/s10840-013-9807-5.
- Floria M, Drug VL. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3154-56. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3154 6.
- Aldhoun B, Melenovsky V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res*. 2010;59:1-12.
- Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:523-9. doi:10.1097/FJC.0000000000000313.
- Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2111-22. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01946.x.
- Moki F, Kusano M, Mizuide M, et al. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2007;26:1069-75. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03454.x.
- Shepherd KL, James AL, Musk AW, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011;20:241-9. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00843.x.
- Ayazi S, Tamhankar A, DeMeester SR, et al. The impact of gastric distension on the lower esophageal sphincter and its exposure to acid gastric juice. *Ann Surg*. 2010;252:57-62. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e3e411/.
- Fioravanti F, Brisinda D, Sorbo AR, et al. Compliance in weight control reduces atrial fibrillation worsening: a retrospective cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:711-6. doi:10.1016/j.numecd.2017.04.007.
- Miller JD, Aronis KN, Chrispin J, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2899-906. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.047.
- Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *RJGGK*. 2017;27(4):75-95. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017;27(4):75-95. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.
- Lin K, Chen X, Zhang L, et al. Proton pump inhibitors as also inhibitors of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2013;718:435-40. doi:10.1016/j.ejphar.2013.07.043.
- Chen KP, Lee J, Mark RG, et al. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Cardiac Arrhythmia in Critically Ill Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(7):774-9. doi:10.1002/jcph.479.
- Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L, et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9592-99. doi:12.3748/wjg.v20.i28.9592.
- Alshekhami M. PPI: Non-Classical Uses. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;6(4):00205. doi:10.15406/ghoa.2017.06.00205.
- Min JY, Ocampo CJ, Kernet RC, et al. Omeprazole Has Anti-Inflammatory Effects on Type 2 Cytokine-Stimulated Human Airway Epithelial Cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):AB81. doi:10.1016/j.jaci.2014.12.1197.
- Sonoda Y, Teshima Y, Abe I, et al. Macrophage infiltration into the endothelium of atrial tissue in atrial fibrillation. *Circ J*. 2017;81:1742-44. doi:10.1253/circj.CJ-16-1072.
- Jeremic N, Petkovic A, Srejovic I, et al. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2015;30:266-75. doi:10.5935/1678-9741.20150020.
- Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2012;7:e47575. doi:10.1371/journal.pone.0047575.
- Odashiro K, Yasuda S, Yokoyama T, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disorder in arrhythmic patients and adjunctive effects of proton pump inhibitors on comorbid atrial fibrillation. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2015;4:644-50. doi:10.18203/2319-2003.ijbcp20150365.
- Marcus GM, Smith LM, Scheinman MM, et al. Proton pump inhibitors are associated with focal arrhythmias. *J Innovations Card Rhythm Manage*. 2010;1:85-9. doi:10.19102/icrm.2010.011206.
- Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2016;8(4):169-74. doi:10.6065/apem.2012.174.249.

40. William JH, Danziger J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: a clinical review. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:660-8. doi:10.1002/jcph.672.
41. Mikolasevic I, Milic S, Stimac D, et al. Is there a relationship between hypomagnesemia and proton-pump inhibitors in patients on chronic hemodialysis? *Eur J Intern Med*. 2016;30:99-103. doi:10.1016/j.ejim.2016.01.026.
42. Ayuk J, Gittoes NJ. Treatment of hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:691-5. doi:10.1053/j.ajkd.2013.07.025.
43. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol*. 2016;5:152-7. doi:10.5527/wjn.v5.i2.152.
44. Atkinson NS, Reynolds DJ, Travis SP. "Lemonade legs": why do some patients get profound hypomagnesaemia on proton-pump inhibitors? *Intest Res*. 2015;13:227-32. doi:10.5217/ir.2015.13.3.227.
45. Diniotis B, Sternberg E, Shakuntala S, et al. Hypocalcemia in malignancy-unexpected but common. *Cureus*. 2015;7:e442. doi:10.7759/cureus.442.
46. Toh JW, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015;3:243-53. doi:10.1093/gastro/gou054.
47. Knopp H, Halm U, Lamberts R. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients. *Heart Rhythm*. 2014;11:574-8. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.010.
48. Tolone S, Savarino E, Docimo L. Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Elicited "Jackhammer Esophagus": A New Complication Due to Vagal Nerve Stimulation? *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(4):612-5. doi:10.5056/jnm15034.
49. Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm*. 2018;35(1):43-51. doi:10.1002/joa3.12125.
50. Chavez P, Messerli FH, Dominguez AC, et al. Atrioesophageal fistula following ablation procedures for atrial fibrillation: systematic review of case reports. *Open Heart*. 2015;2(1):e000257. doi:10.1136/openhrt-2015-000257.
51. Orosey M, Garg L, Agrawal S, et al. Atrioesophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Rev Cardiovasc Med*. 2017;18:115-22. doi:10.3909/ricm0883.
52. Han HC, Ha FJ, Sanders P, et al. Atrioesophageal fistula: clinical presentation, procedural characteristics, diagnostic investigations, and treatment outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10:pii:e005579. doi:10.1161/circep.117.005579.
53. Maradey-Romero C, Fass R. New therapies for non-cardiac chest pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16:390. doi:10.1007/s11894-014-0390-4.
54. Nakaji G, Fujihara M, Fukata M, et al. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49:555-62. doi:10.5414/CP201558.
55. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, et al. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:246-52. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.021.
56. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, et al. Dabigatrn-induced esophagitis: the prevalence and endoscopic characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:610-4. doi:10.1111/jgh.13024.
57. Novikova NA, Volovchenko AN, Aldakovskiy VI. Gastroenterological complications of anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;118(6):57-63. (In Russ.) Новикова Н. А., Воловченко А. Н., Олдаковский В. И. Гастроэнтерологические осложнения антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;118(6):57-63.

Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердийДавтян К. В.¹, Калемберг А. А.¹, Царева Е. Н.¹, Благова О. В.², Харлап М. С.¹

На основании данных, имеющихся в литературе, очевидно, что воспаление играет значимую роль в инициации, поддержании и прогрессировании ФП. Однако, немаловажными представляются данные и о том, что сама по себе фибрилляция является фактором, провоцирующим развитие воспаления в миокарде предсердия, что, соответственно, приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу "ФП порождает ФП". К настоящему моменту остается не до конца изученным вопрос о первичности возникновения и взаимосвязи звеньев данного процесса: воспаление порождает фибрилляцию или фибрилляция порождает воспаление, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию заболевания?

Авторы статьи, проанализировав данные мировой литературы, попытались описать основные концепции воспалительной теории ФП и практические аспекты ее применения.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):110–114<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, воспаление, легочные вены, биопсия миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Калемберг А. А. — к.м.н., м.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Царева Е. Н.* — соискатель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1, кардиолог, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Elena.n.tsareva@gmail.com

ИЛ — интерлейкин, ЛВ — легочные вены, РЧ — радиочастотный, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фактор Виллебранда, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий.

Рукопись получена 30.05.2019

Рецензия получена 13.06.2019

Принята к публикации 19.06.2019

**The role of inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation**Davtyan K. V.¹, Kalemberg A. A.¹, Tsareva E. N.¹, Blagova O. V.², Harlap M. S.¹

Based on the data available in the literature, it is obvious that inflammation plays a significant role in the initiation, support and progression of AF. However, it is important that AF by itself is a factor provoking the development of inflammation in the atrial myocardium, which leads to the further progression of the disease according to the principle of "AF produces AF." The question of the primacy of the development and correlations of process links is still not fully understood: does inflammation leads to fibrillation or does fibrillation leads to inflammation?

The authors analyzed the data of the world literature and tried to describe the main concepts of the inflammatory theory of AF and the practical aspects of its application.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(7):110–114<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-110-114>

Key words: atrial fibrillation, inflammation markers, inflammation, pulmonary veins, myocardial biopsy.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹National Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Tsareva E. N. ORCID: 0000-0001-7199-0353, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Harlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857.

Received: 30.05.2019 **Revision Received:** 13.06.2019 **Accepted:** 19.06.2019

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся вид нарушений ритма сердца в популяции, с распространенностью 0,9% среди населения в целом. Заболеваемость драматически увеличивается с возрастом, встречаясь у 1% людей в возрасте до 60 лет и более чем в 9% у лиц старше 80. Длительное время не было понимания этиологических механизмов развития данного заболевания и только к концу XX века была показана важная роль эктопической активности муфт легочных вен (ЛВ) и их триггерной активности в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей форм ФП [1]. Исходя из этого, были предложены различные методы кате-

терного лечения ФП, основанные, в первую очередь, на электрической изоляции муфт легочных вен (но не только). Данные многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов показали, что радиочастотная (РЧ) изоляция ЛВ в качестве терапии первой линии является более эффективным методом удержания синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП в сравнении с медикаментозным лечением [2]. Однако данная теория не объясняет механизм происхождения очагов триггерной активности, т.е. причин появления клеток с патологической электрической функцией. Очевидно, что упуская пусковой фактор заболевания,

полноценно лечить и предотвращать ФП будет невозможно, и даже радикальное (хирургическое) лечение не сможет препятствовать дальнейшему прогрессированию заболевания, что подтверждается длительным наблюдением за пациентами и выявлением рецидивов аритмии годы спустя [3].

Одной из ведущих теорий, стремящейся объяснить происхождение аритмогенных клеток за пределами муфт легочных вен, стало наличие воспалительных изменений в миокарде, что в свою очередь приводит к структурной перестройке и, как следствие, формированию новых множественных диффузно расположенных аритмогенных очагов в левом предсердии. За длительное время своего существования эта теория получила ряд прямых и косвенных подтверждений. В течение последних 30 лет проводились попытки установить корреляционную связь между маркерами воспаления и риском развития ФП, электрическим и структурным ремоделированием предсердий, а также клиническими эффектами от проводимого медикаментозного и хирургического лечения. С годами количество включенных в исследования медиаторов воспаления, цитокинов и хемокинов и качество их анализа возрастало (табл. 1), что с одной

стороны выявляло все больше опосредованных механизмов развития структурного и электрического ремоделирования предсердий, проясняя взаимосвязи воспалительных реакций и ФП, но в то же время сильно усложняло этиологическую и патогенетическую модель прогрессирования заболевания и, конечно же, отдаляло практическое звено здравоохранения от возможности прицельно влиять на лечение конкретного пациента.

Еще одним весомым аргументом, демонстрирующим связанность ФП и воспаления, является то, что клинические состояния, определяемые как факторы риска для развития ФП, например, ожирение, диабет, метаболический синдром и другие, также ассоциированы с воспалением. Дополнительным, достаточно ярким доводом в пользу воспалительной теории происхождения ФП может стать связь заболевания с острыми респираторными инфекциями и увеличением числа пациентов, обращающихся за медицинской помощью из-за аритмии в зимний период [4].

Стоит отметить, что помимо изучения корреляция воспаления с ФП, в мировой литературе появляется все больше доказательств участия воспаления в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 1

Сводные данные роли медиаторов воспаления в патогенезе ФП

Белок	Уровень в сыворотке*	Уровень в предсердном миокарде*	Предикторы ФП [†]	Предикторы ФП после хирургических вмешательств [‡]	Предикторы ФП после кардиоверсии [‡]	Предикторы ФП после абляции	Предрасположенность к ФП на животных моделях [§]	Механизм ремоделирования [§]
CD36	+	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND
СРБ	#	ND	#	Сыворотка (#)	#	+	ND	ND
HSP 27	+	+	ND	4Ткань (+)	ND	+	+	Электрический и структурный
HSP 70	-	-	ND	Ткань (+) Сыворотка (-)	ND	ND	+	Электрический и структурный
ИЛ-1	#	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ИЛ-2	ND	ND	ND	Сыворотка (+)	+	ND	ND	Электрический
ИЛ-6	#	+	-	Сыворотка (#)	+	+	ND	ND
ИЛ-8	+	+	ND	Сыворотка (+)	ND	ND	ND	ND
ИЛ-10	#	+	ND	Сыворотка (+)	ND	ND	ND	ND
ИЛ-18	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND
MCP1	+	+	-	ND	ND	ND	ND	ND
MPO	ND	+	-	ND	ND	+	+	Структурный
ФРТ	ND	ND	ND	ND	ND	ND	+	Электрический и структурный
ТФР-β	#	+	-	ND	+	+	+	Электрический и структурный
ФНО	#	+	-	Сыворотка (-)	-	ND	+	Электрический и структурный

Примечания: [§] — базовое исследование, * — поперечное исследование, [†] — проспективное исследование, “+” — уровни белка отличаются между при отсутствии и наличии ФП (предиктор рецидивирования ФП), “-” — уровни белка не отличаются между при отсутствии и наличии ФП (не предиктор рецидивирования ФП), “#” — противоречивые результаты.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, MPO — миелопероксидаза, СРБ — С-реактивный белок, ТФР-β — трансформирующий фактор роста-β, ФНО — фактор некроза опухоли, ФП — фибрилляция предсердий, ФРТ — фактор роста тромбоцитов, HSP — heat shock protein, белок теплового шока, MCP1 — monocyte chemoattractant protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, ND — not determinate, не определялся.

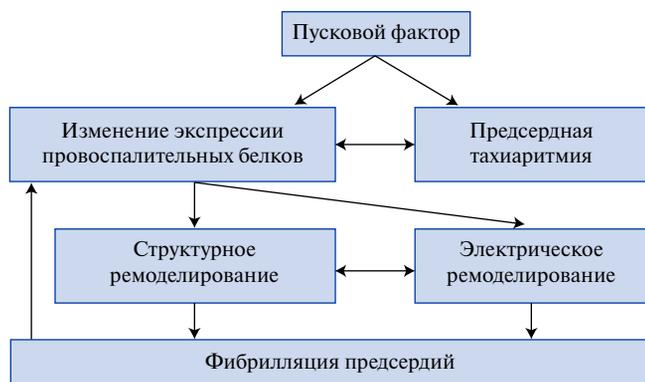


Рис. 1. Взаимопровоцирующие факторы ФП.

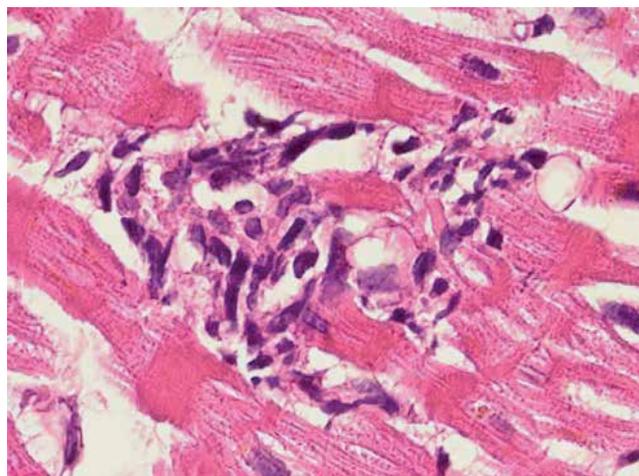


Рис. 2. Лимфоноуклеарная инфильтрация и очаги некроза в миокарде предсердий.

(ССЗ) в принципе. К таковым относятся гипертония, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. При этом было отмечено, что многие группы препаратов, принятые к использованию для лечения ССЗ, а именно, фармакологические агенты, блокирующие ренин-ангиотензиновую систему, статины, бета-адреноблокаторы, антиагреганты, также имеют опосредованные противовоспалительные влияния, что, вероятно, является объяснением их эффективности.

Таким образом, теория участия воспаления в патогенезе ФП не вызывает сомнений в своей правомерности. Однако, к настоящему моменту остается не до конца изученным вопрос о первичности возникновения и взаимосвязи звеньев данного процесса: воспаление порождает фибрилляцию или фибрилляция порождает воспаление, которое в дальнейшем приводит к прогрессированию заболевания?

Авторы статьи, проанализировав данные мировой литературы, попытались описать основные концепции воспалительной теории ФП и практические аспекты ее применения.

1. Фибрилляция порождает фибрилляцию

В процессе неуклонного прогрессирования ФП могут лежать циклические взаимопровоцирующие реакции между провоспалительными генами и медиаторами воспаления, которые подобно цепному взаимодействию запускают патологический круг в условиях непрерывной тахикардии. Так Tsai FC, et al. показали разную экспрессию провоспалительных генов *STAT1*, *RHOA* и *PDGFA* в условиях синусового ритма и ФП [5], тем самым подтвердив наличие замкнутого круга (рис. 1), который непрерывно “разгоняет” сам себя, подобно пожару.

Иными словами, это можно описать как: “фибрилляция порождает фибрилляцию”. Эта теория косвенно подтверждается также тем фактом, что при длительной сверхчастой стимуляции предсердий происходит запуск устойчивой фибрилляции даже в здоровом миокарде [6].

2. Воспаление приводит к фибрилляции, фибрилляция приводит к воспалению

У пациентов с идиопатической формой ФП патологоанатомические исследования показали наличие лимфоноуклеарной инфильтрации (рис. 2) и очагов некроза в миокарде предсердий [7], которые отсутствовали у лиц без анамнеза аритмии.

Многочисленные данные регистров и исследований показали повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) у пациентов с ФП, а для некоторых из них доказана предикторная связь с последующим развитием заболевания [8]. Вместе с тем, включение противовоспалительной терапии как у пациентов с наличием в анамнезе ФП, так и без нее, снижает риск не только рецидивирования пароксизмов [9], но и возникновения заболевания в целом [10].

Если посмотреть на этот процесс с обратной стороны, то окажется что у пациентов с анамнезом ФП повышение медиаторов воспаления будет отчетливо превалировать в группе непрерывного рецидивирования аритмии в сравнении с пациентами на синусовом ритме [8]. Также следует отметить, что восстановление синусового ритма (в результате кардиоверсии или радиочастотной аблации) приводит к постепенному снижению уровня СРБ в сравнении с исходным значением, в то время как уровень СРБ не снижается у пациентов с ранним рецидивированием аритмии [8]. В экспериментальной модели на животных непрерывная сверхчастая стимуляция предсердий приводила к повышению уровня СРБ и индуцируемости ФП, а параллельное назначение глюкокортикостероидов нивелировало эти эффекты [6].

3. Воспаление и электрическое ремоделирование

Различные медиаторы воспаления влияют на ионные токи в каналах и АТФ-регулируемых помпах, тем самым могут приводить к перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, что является ключевым звеном в инициации ФП. В ходе эксперимента было показано, что введение PGDF приводит к укорочению потенциала действия, а ИЛ-2 изменяет амплитуду электрически стимулированного миоцита (схожие эффекты доказаны для CD36, HSP27 и СРБ) [11]. Суммарно эти эффекты можно представить себе на примере снижения амплитуды и повышении частоты f_f волн как на поверхностной ЭКГ, так и в ходе электрофизиологического исследования (регистрация низкоамплитудных хаотичных предсердных потенциалов), что является объективным негативным предиктором относительно удержания синусового ритма после проведения кардиоверсии.

Однако, следует отметить, что воспаление не только влияет на электрическую активность клетки, но и на передачу импульса к соседней клетке. Было показано, что неоднородность электрического проведения коррелировала с активностью предсердной миелопероксидазы и также может быть искусственно продемонстрирована при введении арахидоновой кислоты в миокард левого предсердия [12]. Ключевую роль внутрисердечного проведения электрического импульса играет система коннексинов (Cx40 и Cx43), которые в норме располагаются преимущественно в эндокарде, что обуславливает быстрое распространение электрического импульса по миокарду вдоль полостей, а затем изнутри к наружу. В ходе эксперимента с моделью стерильного перикардита было показано снижение экспрессии коннексинов и нарушение их распределения в миокарде, что приводило к нарушению проводимости электрического импульса и повышало индуцируемость и устойчивость ФП [13]. Также следует отметить, что схожий эффект доказан и для ФНО- α [14]. Таким образом, косвенно подтверждается, к примеру, единый патологический механизм для феномена, который длительное время описывается как тахи-бради синдром и включает в себя нарушение предсердной проводимости и ФП.

4. Воспаление и структурное ремоделирование

Дилатация предсердий является независимым предиктором не только прогрессирования ФП, но и риска заболевания. Известно, что замещение кардиомиоцитов фиброзными волокнами является ключевым механизмом структурного изменения при ФП, что было неоднократно показано в гистологических (биопсийных и аутопсийных) исследованиях [7]. То, что любой воспалительный процесс может приводить к фиброзу, доподлинно известно, тем не менее, взаимосвязь вышеперечисленных механизмов в мио-

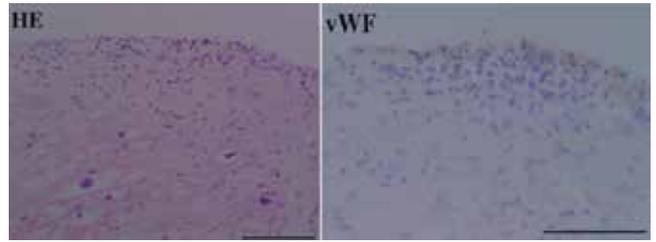


Рис. 3. Предсердная лимфомонуклеарная инфильтрация и повышенная экспрессия фактора Виллебранда и тканевого фактора.

карде предсердий требовала более детального изучения. Так, было показано, что ФНО- α активирует миофибробласты и их секрецию MMP2 и MMP9, что в свою очередь активирует продукцию коллагена [15], а введение антител к ФНО ингибирует данный процесс [16]. Схожий эффект наблюдался при введении кромолина (стабилизатора тучных клеток) и антител к рецептору PGDF, которые замедляют экспрессию и пролиферацию коллагена в фибробластах [17]. При этом было выявлено, что селективное ингибирование PGDF приводит к селективному ингибированию фиброза в предсердиях в сравнении с желудочками, и снижению восприимчивости миокарда к фибрилляции [18]. Роль остальных медиаторов воспаления в генезе ремоделирования недостаточно изучена, однако повышение СРБ, HSP27 и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением левого предсердия [19, 20].

5. Воспаление и тромбогенность

Неоднократно проведенные проспективные исследования показали, что повышенный уровень СРБ и ИЛ-6 является независимым предиктором инсульта у пациентов ФП [21, 22]. Также было выявлено, что у пациентов с ФП предсердная лимфомонуклеарная инфильтрация ассоциировалась с повышенной экспрессией фактора Виллебранда (ФВ) и тканевого фактора [23], (рис. 3). При этом повышение ФВ, ADMA и маркеров эндотелиальной дисфункции в крови являются независимыми предикторами инсульта у пациентов с ФП при проспективном наблюдении [24, 25], а эндокардиальный уровень экспрессии ФВ ожидаемо связан с адгезией тромбоцитов и образованием тромба на предсердном эндокарде [26].

Повышенный уровень ИЛ-6 связан активацией тромбоцитов и ассоциирован с повышенным уровнем сигнала эхоконтрастирования в левом предсердии [27], что в свою очередь является предиктором тромбообразования и скорой тромбоэмболии, в частности.

Заключение

На основании данных, имеющихся в литературе, очевидно, что воспаление играет значимую роль

в инициации, поддержании и прогрессировании ФП. Однако немаловажными представляются данные и о том, что сама по себе фибрилляция является фактором, провоцирующим развитие воспаления в миокарде предсердия, что, соответственно, приводит к дальнейшему прогрессированию заболевания по принципу “ФП порождает ФП”. Таким образом, в настоящее время не имеет смысла выделение какого-либо из этих звеньев как первичного, и вопрос “яйца или курицы” не актуален. С этим связано и то, что практические рекомендации по лечению ФП не затрагивают напрямую компонент воспаления в патогенезе заболевания. Детальная оценка воспалительного процесса в миокарде конкретного пациента на сегодняшний день многокомпонентна, включает в себя технически сложные инструментальные и лабораторные исследования. Отсутствие выявленных достоверных лабораторных/инструментальных предикторов, указывающих на воспалительный генез заболевания, затрудняет обследование таких больных, в том числе

и с экономической точки зрения. Тем не менее, имеющиеся данные показывают необходимость выявления таких предикторов, а также оценки и лечения сопутствующих заболеваний и коррекции факторов риска (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение), которые косвенно или напрямую могут участвовать в воспалительной реакции в миокарде предсердий. Также нужно отметить важность временного фактора, суть которого заключается в том, что заболевание неуклонно прогрессирует по принципу “ФП порождает ФП” и отсутствие своевременного лечения в большинстве случаев приводит к постоянной форме аритмии. Разработка воспалительной теории ФП требует дальнейших исследований, в первую очередь — поиска точки приложения для внедрения новых методов диагностики и лечения.

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

Литература/References

- Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2015;17(3):370-8. doi:10.1093/eurpace/euu376.
- Heeger C-H, Kuck K-H, Ouyang F. Pulmonary vein isolation bei Vorhofflimmern. *Herz.* 2017;42(4):343-51. doi:10.1007/s00059-017-4565-2.
- Frost L, Johnsen SP, Pedersen L, et al. Seasonal variation in hospital discharge diagnosis of atrial fibrillation: a population-based study. *Epidemiology.* 2002;13(2):211-5. doi:10.1097/00001648-200203000-00017.
- Tsai F-C, Chang G-J, Hsu Y-J, et al. Proinflammatory gene expression in patients undergoing mitral valve surgery and maze ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(6):1673-82.e5. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.12.003.
- Shiroshimatatake A, Brundel B, Lavoie J, et al. Prednisone prevents atrial fibrillation promotion by atrial tachycardia remodeling in dogs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(4):865-75. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.028.
- Frustaci A, Caldarulo M, Buffon A, et al. Cardiac biopsy in patients with “primary” atrial fibrillation: Histologic evidence of occult myocardial diseases. *Chest.* 1991;100(2):303-6. doi.org/10.1378/chest.100.2.303.
- Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007;120(2):193-7. doi:10.1016/j.ijcard.2006.09.015.
- Dernellis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2004;25:1100-107. doi:10.1016/j.ehj.2004.04.035.
- Viviano A, Kanagasabay R, Zakkar M. Is perioperative corticosteroid administration associated with a reduced incidence of postoperative atrial fibrillation in adult cardiac surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2014;18:225-9. doi:10.1093/icvts/ivt486.
- Musa H, Kaur K, O'connell R, et al. Inhibition of Platelet-Derived Growth Factor-AB Signaling Prevents Electromechanical Remodeling of Adult Atrial Myocytes that Contact Myofibroblasts. *Heart Rhythm.* 2013;10(7):1044-51. doi:10.1016/j.hrthm.2013.03.014.
- Tselentakis EV, Woodford E, Chandy J, et al. Inflammation Effects on the Electrical Properties of Atrial Tissue and Inducibility of Postoperative Atrial Fibrillation. *Journal of Surgical Research.* 2006;135:68-75. doi:10.1016/j.jss.2006.03.024.
- Ryu K, Li L, Khrestian CM, et al. Effects of sterile pericarditis on connexins 40 and 43 in the atria: correlation with abnormal conduction and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2007;293:1231-41. doi:10.1152/ajpheart.00607.2006.
- Sawaya SE, Rajawat YS, Rami TG, et al. Downregulation of connexin40 and increased prevalence of atrial arrhythmias in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2007;292:1561-7. doi:10.1152/ajpheart.00285.2006.
- Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J.* 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.CJ-12-1155.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(23):12746-51. doi:10.1073/pnas.97.23.12746.
- Liao C-H, Akazawa H, Tamagawa M, et al. Cardiac mast cells cause atrial fibrillation through PDGF-A-mediated fibrosis in pressure-overloaded mouse hearts. *J Clin Invest.* 2010;120. doi:10.1172/JCI39942.
- Burstein B, Libby E, Calderone A, et al. Differential Behaviors of Atrial Versus Ventricular Fibroblasts A Potential Role for Platelet-Derived Growth Factor in Atrial-Ventricular Remodeling Differences. *Circulation.* 2008; 117:1630-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107748053.
- Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace.* 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/eurpace/euq321.
- Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):764-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
- Roldán V, Marín F, Díaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1500-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
- Lip GYH, Patel J V., Hughes E, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Soluble CD40 Ligand as Indices of Inflammation and Platelet Activation in 880 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2007;38(4):1229-37. doi:10.1161/01.STR.0000260090.90508.3e.
- Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thrombosis Research.* 2003;111:137-42. doi:10.1016/S0049-3848(03)00405-5.
- Lu T-F, Lin T-M, Tsao Y-J, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Adverse Events in Patients with Atrial Fibrillation Referred for Coronary Angiogram. *PLoS One.* 2013;8(8):71675. doi:10.1371/journal.pone.0071675.
- Roldán V, Marín F, Muñia B, et al. Atrial Fibrillation Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients. *JAC.* 2011;57:2496-504. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.033.
- Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Increased von Willebrand Factor in the Endocardium as a Local Predisposing Factor for Thrombogenesis in Overloaded Human Atrial Appendage. *JACC.* 2001;5:1436-42. doi:10.1016/S0735-1097(01)01125-1.
- Conway DSG, Buggins P, Hughes E, et al. Relation of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and the Prothrombotic State to Transesophageal Echocardiographic Findings in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2004;93. doi:10.1016/j.amjcard.2004.02.032.

К юбилею Оксаны Михайловны Драпкиной

30 июня 2019г свой юбилей отмечает Оксана Михайловна Драпкина, директор ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, профессор, член-корреспондент РАН.

Обладая огромным многолетним опытом в изучении внутренних болезней, профессор О.М. Драпкина сочетает управленческую и организационно-методическую работу с научной деятельностью, преподавательской работой и медицинской практикой. Ее вклад в развитие терапевтических наук высоко оценен РАН.

При ее непосредственном участии профилактика хронических неинфекционных заболеваний и здоровый образ жизни стали стратегически важным направлением государственной политики в стране, а ФГБУ “НМИЦ профилактической медицины” Минздрава России укрепляет и развивает позиции флагмана в борьбе с факторами риска многих внутренних болезней и является методическим центром реализации нескольких федеральных проектов в рамках национальных проектов “Здравоохранение” и “Демография”.

Сегодня под руководством профессора О.М. Драпкиной в Центре активно ведется научная, образовательная и лечебная деятельность, расширяется международное сотрудничество, в том числе с ВОЗ, Японией, Норвегией, странами СНГ.

Молекулярно-генетические исследования, изучение микробиоты, биобанкирование, изучение различных нюансов артериального давления, профилактическая фармакология, уникальные методики лечения легочной гипертензии и многие другие направления научной и клинической работы находят свое отражение в научных публикациях и патентах Центра.

О.М. Драпкина была инициатором создания и возглавила Национальную ассоциацию биобанков и специалистов по биобанкированию. Создан Центр персонализированной медицины, который ставит задачей объединение усилий врачей, молекулярных биологов, генетиков и биоинформатиков с целью внедрения генетических технологий в профилактическую медицину.

По инициативе профессора О.М. Драпкиной и при ее непосредственном участии создан Аритмологический центр ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, специалисты которого пользуются заслуженным авторитетом среди коллег и пациентов и являются лидерами в хирургическом лечении нарушений сердечного ритма.



Огромное внимание профессор О.М. Драпкина уделяет подготовке молодых специалистов и повышению квалификации действующих врачей. Очные и телемедицинские образовательные мероприятия для врачей различных специальностей, среднего персонала регулярно проходят на базе Центра, ежегодно проводится набор в ординатуру и аспирантуру Центра.

Под научным руководством профессора О.М. Драпкиной защищено 19 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и одна диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, опубликовано более 700 работ в отечественных и зарубежных изданиях, в соавторстве выпущено 8 монографий, 12 учебников.

Профессор О.М. Драпкина — лауреат премии Правительства Российской Федерации в области образования, член правления Общероссийской общественной организации “Общество специалистов по сердечной недостаточности”, член Секции “Доказательная кардиология” Российского кардиологического общества, член научного совета Национального Общества “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация”, член Европейского общества кардиологов, Европейского общества атеросклероза, Европейского общества по профилактике и реабилитации, Европейского общества по изучению печени, президент Национального общества усовершенствования врачей им. С.П. Боткина.

Редакция Российского кардиологического журнала, члены редакционной коллегии и редакционного совета присоединяются к поздравлениям и желают Оксане Михайловне новых свершений в реализации всех проектов, которые развиваются под ее руководством.

Таблица 1

Сводные данные отбора вопросов согласно критериям классической и современной теории тестирования

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	СВВ_ b1	СВВ_ b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_RHY_1	1,01	0,94	1,08	27,2	24,8	29,5	-6,00	1,50	0,25	0,15	0,41	3	5	✓	практическая значимость
HTN_RHY_2	1,02	0,95	1,08	27,8	25,6	30,0	-6,50	1,40	0,27	0,21	0,44	3	5	✓	практическая значимость
HTN_RHY_3	1,04	0,97	1,10	27,9	25,7	30,1	-8,30	1,50	0,24	0,06	0,30	3	5	✓	практическая значимость
HTN_RHY_4	1,13	1,06	1,20	31,8	29,2	34,3	-3,80	1,00	0,63	0,40	0,55	6	2	✓	
HTN_RHY_5	1,21	1,11	1,30	32,6	29,1	36,0	-4,50	0,72	0,39	0,32	0,30	4	4	✗	практическая незначимость
HTN_RHY_6	0,68	0,57	0,77	14,8	12,3	17,1	0,90	0,72	0,46	0,20	0,44	1	7	✗	
HTN_RHY_7	0,99	0,91	1,08	24,1	21,4	26,6	-2,23	0,09	1,01	0,44	0,57	5	3	✓	
HTN_RHY_8	0,98	0,91	1,05	24,5	22,3	26,8	-3,00	0,30	0,93	0,46	0,62	4	4	✓	практическая значимость
HTN_RHY_9	1,10	0,98	1,20	28,2	25,0	31,2	-2,86	0,43	0,85	0,47	0,61	6	2	✓	
HTN_RHY_10	1,09	1,01	1,16	34,9	32,0	37,8	-1,10	1,30	1,30	0,51	0,67	8	0	✓	
HTN_RHY_12	1,06	0,99	1,13	39,4	36,2	42,7	0,56	3,20	0,89	0,37	0,50	4	4	✓	практическая значимость
HTN_RHY_13	0,94	0,85	1,03	23,7	21,1	26,3	-1,90	0,70	0,33	0,30	0,41	3	5	✗	
HTN_RHY_14	0,91	0,85	0,97	24,4	22,6	26,2	-4,60	1,14	0,36	0,29	0,35	2	6	✗	
Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	СВВ_ b1	СВВ_ b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_PSY_1	1,14	1,05	1,21	29,8	27,0	32,5	-4,50	-1,70	0,16	0,20	0,44	4	4	✓	практическая значимость
HTN_PSY_2	1,42	1,35	1,49	42,5	39,1	45,9	-2,52	2,80	0,08	0,20	0,74	2	6	✗	практическая незначимость
HTN_PSY_3	1,32	1,25	1,39	45,1	41,8	48,4	-0,63	1,75	0,67	0,38	0,82	7	1	✓	
HTN_PSY_4	1,35	1,29	1,42	43,6	40,5	46,9	-1,49	1,12	0,54	0,50	0,43	7	1	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_ b1	ССВ_ b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_SOC_1	0,97	0,89	1,06	25,1	22,4	27,6	-4,30	1,98	0,43	0,49	0,54	3	5	✗	
HTN_SOC_2	0,97	0,89	1,04	26,1	23,5	28,5	-3,38	1,64	0,37	0,44	0,68	3	5	✗	
HTN_SOC_3	0,90	0,81	0,98	22,6	20,0	25,0	-4,14	1,40	0,37	0,36	0,55	3	5	✓	практическая значимость
HTN_SOC_4	1,30	1,21	1,38	35,3	31,9	38,7	-3,30	0,88	0,20	0,17	0,43	5	3	✗	практическая незначимость
HTN_SOC_5	1,11	1,03	1,18	29,7	27,0	32,3	-1,36	0,57	2,58	0,50	0,66	8	0	✓	
HTN_SOC_7	1,03	0,96	1,11	30,0	27,4	32,6	-1,29	1,06	2,99	0,52	0,68	6	2	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_ b1	ССВ_ b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_THER_1	0,82	0,76	0,89	21,9	20,0	23,8	-3,34	2,08	0,48	0,43	0,52	3	5	✓	практическая значимость
HTN_THER_2	0,90	0,79	0,99	21,5	18,7	24,2	-4,14	0,08	0,18	0,14	0,65	2	6	✓	практическая значимость
HTN_THER_3	0,85	0,77	0,92	22,3	20,2	24,5	-3,04	2,59	0,29	0,24	0,57	3	5	✓	практическая значимость
HTN_THER_4	1,05	0,92	1,15	24,7	21,3	27,9	-1,55	3,66	0,19	0,24	0,71	4	4	✓	практическая значимость
HTN_THER_5	1,01	0,91	1,10	24,9	21,9	27,6	-3,46	-0,40	0,23	0,33	0,65	4	4	✓	практическая значимость
HTN_THER_6	1,11	1,01	1,19	27,4	24,3	30,2	-4,97	-0,84	0,31	0,34	0,35	4	4	✗	практическая незначимость
HTN_THER_7	0,96	0,88	1,03	24,0	21,7	26,2	-5,85	0,64	0,46	0,39	0,43	2	6	✗	
HTN_THER_9	1,23	1,13	1,31	33,4	29,8	36,7	-3,30	2,66	0,17	0,10	0,24	4	4	✗	практическая незначимость
HTN_THER_10	1,25	1,14	1,34	59,2	56,0	62,6	2,40	2,80	0,12	0,03	0,30	5	3	✗	практическая незначимость
HTN_THER_11	1,09	0,99	1,19	27,3	24,0	30,5	-2,82	-0,87	0,17	0,22	0,29	5	3	✗	практическая незначимость
HTN_THER_12	1,16	1,09	1,23	34,4	31,9	36,9	-5,40	4,80	0,28	0,35	0,48	4	4	✗	практическая незначимость
HTN_THER_13	1,02	0,93	1,10	26,5	23,8	29,1	-5,37	1,64	0,19	0,13	0,45	3	5	✗	практическая незначимость
HTN_THER_14	0,73	0,66	0,80	16,4	14,6	18,2	-5,80	2,20	0,25	0,03	0,12	0	8	✗	

Сокращения: SD — стандартное отклонение, CV — коэффициент вариации, Pearson's r — коэффициент корреляции "элемент-итог" Пирсона, ДИ — доверительный интервал, ССВ_b1, ССВ_b4 — степени сложности вопроса (b1<b4).

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PHY_1_1	0,94	0,85	1,01	25,8	23,1	28,3	-8	2,3	0,39	0,44	0,56	3	5	x	
PHY_1_2	1,03	0,92	1,12	26,5	23,3	29,7	-3	0,2	0,75	0,59	0,67	7	1	✓	
PHY_1_3	0,99	0,87	1,04	24,4	21,6	26,8	-4,4	-0,4	1,00	0,59	0,68	5	3	x	расхождение с концептом АГ
PHY_1_4	0,99	0,91	1,06	24,5	22,0	26,8	-4,1	-0,8	1,18	0,64	0,73	5	3	✓	
PHY_1_5	1,19	1,11	1,26	34,9	32,0	37,7	-3	7,9	0,62	0,54	0,64	7	1	x	расхождение с концептом АГ
PHY_1_6	1,17	1,05	1,23	30,4	26,8	33,1	-1,9	-0,4	0,60	0,54	0,62	8	0	✓	
PHY_1_7	1,33	1,24	1,42	45	41	48	-1,5	6,5	0,73	0,69	0,71	7	1	x	расхождение с концептом АГ
PHY_1_9	0,77	0,67	0,86	16,7	14,6	18,2	-3,6	1,77	1,10	0,51	0,59	3	5	x	
PHY_1_10	1,15	1,03	1,25	29,0	25,4	32,5	-2	-0,72	0,86	0,63	0,70	8	0	✓	
PHY_1_11	1,21	1,12	1,27	31,9	29,1	34,7	-3,4	-0,6	0,72	0,61	0,63	7	1	✓	
PHY_1_13	1,15	1,06	1,23	32,3	29,0	35,5	-2,5	0,56	0,65	0,53	0,62	8	0	✓	
PHY_1_16	1,10	1,02	1,18	27,2	23,6	30,4	-2,3	0,6	0,79	0,54	0,62	8	0	✓	
PHY_1_20	0,76	0,66	0,84	17,6	15,1	19,8	-3,3	-0,1	0,53	0,46	0,55	2	6	x	
PHY_1_21	0,91	0,83	1,00	22,1	20,0	24,5	-4,43	-0,23	0,68	0,57	0,63	4	4	x	
PHY_1_25	1,04	0,90	1,09	26,7	23,9	30,4	-3,76	-0,27	0,53	0,48	0,55	6	2	x	низкая надежность

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PHY_2_1	1,07	0,98	1,15	32,0	29,1	35,0	-2,6	1,47	0,89	0,69	0,80	7	1	✓	
PHY_2_2	1,10	1,02	1,18	35,0	32,1	38,15	-3,20	2,0	0,60	0,61	0,82	7	1	✓	
PHY_2_7	1,32	1,24	1,42	40,4	35,9	43,1	-2,65	0,80	0,60	0,60	0,72	8	0	✓	
PHY_2_9	0,90	0,82	0,99	22,0	20,0	25,0	-6,10	0,01	0,47	0,46	0,59	3	5	x	
PHY_2_10	1,03	0,95	1,11	31,0	28,1	33,9	-5,05	4,60	0,24	0,37	0,59	4	4	x	
PHY_2_12	0,97	0,84	1,07	24,1	21,3	26,3	-4,54	-0,16	0,60	0,51	0,62	4	4	x	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PHY_3_3	1,35	1,24	1,42	41,7	39,8	46,2	-2,70	0,58	0,77	0,629	0,79	8	0	✓	
PHY_3_4	1,05	0,97	1,14	34,5	31,6	37,5	-2,63	0,99	1,11	0,657	0,82	7	1	x	схожий вопрос в НГН-части
PHY_3_5	1,19	1,10	1,28	45,8	42,7	49,1	-1,81	1,58	1,00	0,686	0,83	8	0	✓	
PHY_3_6	1,03	0,95	1,11	36,2	32,7	39,5	-2,30	2,45	0,72	0,567	0,76	7	1	x	практическая незначимость
PHY_3_8	1,20	1,13	1,28	44,4	41,3	47,8	-1,63	1,56	1,21	0,735	0,88	8	0	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CSB_b1	CSB_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reason's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PHY_4_2	1,25	1,17	1,32	32,9	30,0	35,7	-2,9	-0,88	1,24	0,74	0,80	8	0	✓	
PHY_4_3	1,18	1,10	1,26	32,1	29,0	34,9	-2,73	-0,7	1,11	0,65	0,72	8	0	✗	практическая незначимость
PHY_4_4	1,07	0,96	1,16	25,4	22,2	28,3	-2,47	-2,19	1,00	0,62	0,70	7	1	✗	практическая незначимость
PHY_4_5	1,22	1,11	1,32	30,9	27,2	34,2	-2,26	-1,58	0,94	0,63	0,71	8	0	✗	практическая незначимость
PHY_4_7	1,26	1,16	1,36	32,4	28,9	35,9	-2,28	-1,44	1,07	0,68	0,76	8	0	✓	
PHY_4_8	1,20	1,10	1,29	30,0	26,5	33,2	-2,47	-1,6	1,14	0,69	0,78	8	0	✗	практическая незначимость
PHY_4_9	1,33	1,25	1,42	38,1	34,7	41,4	-1,93	-0,05	1,79	0,80	0,85	8	0	✓	
PHY_4_10	1,32	1,24	1,39	40,1	36,8	43,3	-2,14	0,626	1,40	0,78	0,82	8	0	✗	дублирующий вопрос
PHY_4_12	1,26	1,18	1,34	35,2	32,1	38,4	-2,2	0,05	1,64	0,75	0,82	8	0	✗	дублирующий вопрос
PHY_4_13	1,20	1,12	1,28	36,6	33,4	39,7	-2,26	0,64	1,16	0,75	0,75	8	0	✓	
PHY_4_14	1,22	1,14	1,28	33,2	30,6	36,0	-2,41	-0,17	1,85	0,80	0,84	8	0	✗	схожий вопрос в НТН-части
PHY_4_15	0,80	0,65	0,83	17,1	14,8	20,0	-4,67	-3,09	0,75	0,42	0,54	2	6	✗	схожий вопрос в НТН-части
PHY_4_17	1,17	1,07	1,27	29,2	25,7	32,4	-2,3	-0,8	2,00	0,73	0,81	8	0	✗	схожий вопрос в НТН-части
PHY_4_19	0,96	0,86	1,05	22,5	20,0	25,1	-2,13	-1,12	1,20	0,57	0,67	5	3	✓	
PHY_4_20	1,16	1,05	1,25	29,1	25,6	32,2	-2,66	-0,7	1,16	0,61	0,71	8	0	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CSB_b1	CSB_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reason's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PHY_5_1	1,10	0,98	1,15	32,3	28,8	35,7	-5,46	6,11	0,10	0,03	0,03	4	4	✗	
PHY_5_2	1,05	0,91	1,10	40,9	35,9	43,1	-2,74	3,5	0,40	0,44	0,44	4	4	✗	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент а	а Кронбаха	Reapson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PSY_1_1	1,12	1,03	1,21	34,5	31,1	37,8	-3,10	1,68	0,68	0,61	0,75	7	1	✓	
PSY_1_2	1,02	0,91	1,11	24,4	21,2	27,4	-3,87	-0,76	0,80	0,61	0,75	6	2	✓	
PSY_1_3	1,07	0,97	1,16	27,5	24,1	30,7	-4,48	0,17	0,78	0,65	0,73	6	2	✓	
PSY_1_5	1,09	0,99	1,19	28,7	25,3	32,0	-3,48	0,95	0,89	0,68	0,80	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_1_6	1,04	0,92	1,15	24,9	21,4	28,1	-6,30	-1,94	0,58	0,55	0,69	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_1_8	0,88	0,75	0,98	19,8	16,5	22,7	-4,49	-2,69	0,55	0,49	0,53	2	6	✗	
PSY_1_13	1,32	1,18	1,45	34,0	28,9	38,8	-1,26	-0,12	0,48	0,53	0,61	7	1	✗	практическая незначимость
PSY_1_14	1,06	0,98	1,15	30,7	27,6	33,6	-3,97	1,84	0,68	0,62	0,68	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_1_20	0,97	0,84	1,08	22,5	19,0	25,9	-2,90	-1,77	0,75	0,58	0,71	5	3	✗	практическая незначимость
PSY_1_23	1,07	0,96	1,17	27,1	23,6	30,4	-4,14	0,05	0,98	0,67	0,78	6	2	✓	
PSY_1_24	0,95	0,84	1,05	24,8	21,5	28,0	-3,08	0,77	0,96	0,64	0,66	5	3	✗	практическая незначимость
PSY_1_25	1,05	0,94	1,15	27,7	24,1	31,2	-3,07	0,58	0,99	0,69	0,77	6	2	✓	
PSY_1_28	1,09	1,00	1,17	28,7	25,6	31,7	-3,84	0,40	1,21	0,75	0,75	7	1	✓	
PSY_1_29	1,09	0,99	1,18	27,2	23,9	30,4	-3,53	-0,49	0,76	0,61	0,59	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_1_30	1,26	1,15	1,35	35,2	31,3	39,1	-2,31	0,32	0,92	0,70	0,63	8	0	✓	
PSY_1_33	1,16	1,05	1,26	30,5	26,7	34,1	-2,66	0,19	1,36	0,78	0,86	8	0	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент а	а Кронбаха	Reapson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PSY_2_1	1,08	0,99	1,17	31,6	28,2	34,9	-3,10	1,85	0,95	0,66	0,85	6	2	✓	
PSY_2_2	1,13	1,05	1,21	32,4	29,4	35,3	-3,48	0,43	1,01	0,70	0,88	7	1	✓	
PSY_2_5	1,04	0,95	1,13	28,3	25,0	31,5	-2,99	0,65	1,44	0,76	0,89	7	1	✓	
PSY_2_7	1,13	1,04	1,21	30,8	27,7	33,8	-3,31	0,33	1,52	0,78	0,87	7	1	✓	
PSY_2_12	0,99	0,90	1,08	24,7	21,7	25,7	-3,45	-0,04	1,32	0,71	0,80	5	3	✗	практическая незначимость

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PSY_4_2	1,09	1,01	1,17	31,8	28,8	34,7	-2,90	1,42	1,33	0,74	0,81	8	0	✓	
PSY_4_3	1,01	0,93	1,09	26,5	23,8	29,1	-4,11	0,28	1,54	0,72	0,78	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_4_5	1,10	1,01	1,19	32,8	29,7	36,0	-2,59	1,53	1,51	0,74	0,79	8	0	✓	
PSY_4_6	1,02	0,92	1,11	26,1	23,0	29,0	-3,53	0,26	1,33	0,71	0,80	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_4_7	1,08	1,00	1,15	29,2	26,4	32,0	-3,64	0,58	1,44	0,76	0,85	7	1	✗	практическая незначимость
PSY_4_8	1,01	0,92	1,09	25,6	22,8	28,2	-4,08	0,10	1,48	0,72	0,81	6	2	✓	
PSY_4_9	1,08	1,00	1,16	30,9	28,1	33,6	-3,33	1,21	1,56	0,75	0,80	7	1	✓	
PSY_4_10	0,96	0,88	1,04	23,9	21,3	26,3	-2,12	0,61	1,21	0,70	0,77	6	2	✗	практическая незначимость
PSY_4_11	1,07	0,96	1,17	26,9	23,3	30,3	-3,17	0,03	1,19	0,68	0,78	6	2	✓	
PSY_4_13	0,96	0,86	1,05	22,9	19,9	25,6	-4,98	-0,67	0,81	0,58	0,71	4	4	✗	
PSY_4_14	1,04	0,93	1,14	25,6	22,2	28,9	-4,03	0,42	0,78	0,59	0,77	6	2	✓	
PSY_4_18	0,99	0,89	1,09	22,4	21,1	27,2	-3,50	-0,27	1,82	0,76	0,83	5	3	✗	
PSY_4_21	0,91	0,81	1,01	21,5	18,5	24,3	-3,44	-0,26	1,58	0,73	0,81	4	4	✗	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
PSY_5_4	0,94	0,85	1,03	34,3	30,8	37,8	-5,59	3,82	0,33	0,34	0,92	3	5	✗	
PSY_5_5	0,95	0,85	1,04	33,1	29,6	36,7	-5,88	3,83	0,31	0,35	0,93	3	5	✓	практическая значимость
PSY_5_6	0,84	0,74	0,94	30,6	27,0	34,1	-4,96	1,84	0,50	0,46	0,87	4	4	✓	практическая значимость

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент a	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
SOC_1_1	1,17	1,09	1,25	39,5	35,9	43,1	-3,15	5,43	0,30	0,40	0,68	3	5	✓	практическая значимость
SOC_1_2	0,85	0,75	0,95	20,4	17,5	23,1	-0,80	0,34	0,86	0,52	0,63	4	4	✗	
SOC_1_7	1,08	0,98	1,17	29,2	25,7	32,6	-3,04	1,73	0,75	0,60	0,72	6	2	✗	практическая незначимость
SOC_1_8	1,14	1,06	1,23	33,8	30,3	37,2	-2,30	1,91	0,82	0,65	0,81	8	0	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
SOC_2_1	0,77	0,65	0,88	17,6	14,7	20,6	-3,69	0,35	0,83	0,43	0,67	2	6	×	
SOC_2_3	0,91	0,82	0,98	21,9	19,4	24,2	-1,92	0,42	1,08	0,60	0,76	5	3	✓	
SOC_2_5	0,90	0,82	0,97	23,3	20,8	25,7	-3,75	1,27	1,08	0,58	0,75	5	3	✓	
SOC_2_8	0,90	0,79	0,99	21,2	18,3	23,9	-1,10	0,08	1,19	0,56	0,76	5	3	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
SOC_3_1	0,85	0,76	0,94	20,9	18,2	23,5	-4,00	1,07	0,89	0,53	0,66	3	5	×	
SOC_3_3	1,06	0,96	1,16	28,0	24,6	31,3	-2,75	1,33	0,74	0,57	0,71	7	1	✓	
SOC_3_4	0,87	0,78	0,96	22,4	19,7	24,9	-3,31	1,72	0,60	0,42	0,65	3	5	×	
SOC_3_5	0,82	0,70	0,92	19,2	16,1	22,1	-2,67	0,25	0,80	0,50	0,62	4	4	×	
SOC_3_7	0,99	0,86	1,11	23,8	20,0	27,3	-3,80	-0,05	0,49	0,42	0,50	2	6	×	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
SOC_4_1	0,99	0,92	1,07	26,0	23,6	28,3	-6,43	0,27	0,52	0,51	0,96	5	3	×	схожий вопрос в HTN-части
SOC_4_2	0,98	0,90	1,04	24,9	22,4	27,0	-2,12	0,26	0,65	0,55	0,96	6	2	×	схожий вопрос в HTN-части

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_1_1	0,77	0,67	0,92	20	16	23	-2,1	0,5	1,7	0,57	0,82	5	3	✓	
THER_1_2	0,72	0,68	0,85	20	17	22	-2,8	0,9	1,5	0,57	0,85	5	3	×	схожий вопрос в HTN-части
THER_1_3	0,58	0,61	0,80	16	14	19	-2,0	0,0	2,3	0,61	0,82	4	4	×	схожий вопрос в HTN-части

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_2_1	0,88	0,78	0,99	25	21	28	-3,10	1,80	0,80	0,47	0,70	4	4	✓	практическая значимость
THER_2_2	0,78	0,68	0,91	21	17	24	-1,10	1,43	1,13	0,52	0,65	5	3	✓	
THER_2_3	1,01	0,82	1,04	25	22	29	-3,90	1,50	0,74	0,54	0,63	7	1	✓	
THER_2_7	0,78	0,59	0,90	25,1	19,3	30,1	-2,45	3,10	0,45	0,35	0,56	2	6	×	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_3_1	0,65	0,56	0,74	19,1	16,7	21,4	-2,60	2,60	1,35	0,51	0,82	4	4	✓	практическая значимость
THER_3_2	0,65	0,49	0,70	19,1	16,0	22,1	-5,00	4,80	0,48	0,33	0,76	1	7	✗	
THER_3_4	0,70	0,63	0,86	22,2	18,3	25,6	-0,67	3,08	0,81	0,41	0,84	3	5	✗	практическая значимость

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_5_1	0,89	0,79	0,98	22,3	19,5	25,3	-2,14	0,57	1,12	0,58	0,61	5	3	✓	
THER_5_2	0,73	0,63	0,83	18,2	15,3	20,8	-2,11	0,87	1,89	0,67	0,67	4	4	✓	практическая значимость
THER_5_3	0,79	0,63	0,93	18,8	14,7	22,6	-2,35	-0,04	1,81	0,69	0,66	4	4	✓	практическая значимость
THER_5_5	1,09	0,97	1,20	30	26	34	-4,80	0,73	0,62	0,57	0,60	6	2	✗	практическая значимость
THER_5_6	0,95	0,84	1,05	23,3	19,9	26,4	-1,64	-0,50	0,72	0,51	0,62	5	3	✓	
THER_5_7	1,06	0,93	1,17	27,0	22,8	30,8	-4,76	-0,27	0,54	0,47	0,55	5	3	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_6_1	0,63	0,54	0,72	15,0	12,6	17,3	-4,60	1,45	0,45	0,37	0,58	1	7	✗	
THER_6_2	0,78	0,64	0,91	20	16	23	-5,67	3,37	0,29	0,33	0,46	1	7	✗	
THER_6_3	0,79	0,63	0,93	19	14	22	-4,65	0,34	0,35	0,34	0,52	1	7	✗	
THER_6_4	0,95	0,76	1,11	23	18	28	-1,60	-0,05	0,47	0,43	0,65	3	5	✗	
THER_6_6	0,70	0,55	0,81	15	12	18	-2,08	-0,98	0,92	0,54	0,57	4	4	✓	практическая значимость
THER_6_7	0,77	0,63	0,90	17	14	21	-6,90	-0,23	0,35	0,32	0,42	0	8	✗	
THER_6_8	0,85	0,66	1,02	19,1	14,2	23,3	-8,30	-5,27	0,16	0,33	0,59	1	7	✗	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCV_b1	SCV_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Pearson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
THER_7_1	0,71	0,60	0,80	16,1	13,2	18,4	-6,70	-1,17	0,31	0,29	0,34	0	8	✗	
THER_7_2	1,17	1,07	1,28	34,7	30,6	38,8	-6,26	1,65	0,39	0,53	0,78	6	2	✓	
THER_7_3	1,09	0,97	1,21	31,9	27,4	36,3	-5,55	2,85	0,39	0,50	0,80	5	3	✓	
THER_7_5	1,19	1,01	1,33	31,1	25,2	36,3	-4,47	0,23	0,14	0,22	0,57	5	3	✗	практическая значимость

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reagon's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_PHY_1	1,01	0,94	1,08	272	24,8	29,5	-6,00	1,50	0,25	0,15	0,41	3	5	✓	практическая значимость
HTN_PHY_2	1,02	0,95	1,08	278	25,6	30,0	-6,50	1,40	0,27	0,21	0,44	3	5	✓	практическая значимость
HTN_PHY_3	1,04	0,97	1,10	279	25,7	30,1	-8,30	1,50	0,24	0,06	0,30	3	5	✓	практическая значимость
HTN_PHY_4	1,13	1,06	1,20	31,8	29,2	34,3	-3,80	1,00	0,63	0,40	0,55	6	2	✓	
HTN_PHY_5	1,21	1,11	1,30	32,6	29,1	36,0	-4,50	0,72	0,39	0,32	0,30	4	4	✗	практическая незначимость
HTN_PHY_6	0,68	0,57	0,77	14,8	12,3	17,1	0,90	0,72	0,46	0,20	0,44	1	7	✗	
HTN_PHY_7	0,99	0,91	1,08	24,1	21,4	26,6	-2,23	0,09	1,01	0,44	0,57	5	3	✓	
HTN_PHY_8	0,98	0,91	1,05	24,5	22,3	26,8	-3,00	0,30	0,93	0,46	0,62	4	4	✓	практическая значимость
HTN_PHY_9	1,10	0,98	1,20	28,2	25,0	31,2	-2,86	0,43	0,85	0,47	0,61	6	2	✓	
HTN_PHY_10	1,09	1,01	1,16	34,9	32,0	37,8	-1,10	1,30	1,30	0,51	0,67	8	0	✓	
HTN_PHY_12	1,06	0,99	1,13	39,4	36,2	42,7	0,56	3,20	0,89	0,37	0,50	4	4	✓	практическая значимость
HTN_PHY_13	0,94	0,85	1,03	23,7	21,1	26,3	-1,90	0,70	0,33	0,30	0,41	3	5	✗	
HTN_PHY_14	0,91	0,85	0,97	24,4	22,6	26,2	-4,60	1,14	0,36	0,29	0,35	2	6	✗	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	ССВ_b1	ССВ_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reagon's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_PSY_1	1,14	1,05	1,21	29,8	27,0	32,5	-4,50	-1,70	0,16	0,20	0,44	4	4	✓	практическая значимость
HTN_PSY_2	1,42	1,35	1,49	42,5	39,1	45,9	-2,52	2,80	0,08	0,20	0,74	2	6	✗	практическая незначимость
HTN_PSY_3	1,32	1,25	1,39	45,1	41,8	48,4	-0,63	1,75	0,67	0,38	0,82	7	1	✓	
HTN_PSY_4	1,35	1,29	1,42	43,6	40,5	46,9	-1,49	1,12	0,54	0,50	0,43	7	1	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCB_b1	SCB_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reagson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_SOC_1	0,97	0,89	1,06	25,1	22,4	27,6	-4,30	1,98	0,43	0,49	0,54	3	5	x	
HTN_SOC_2	0,97	0,89	1,04	26,1	23,5	28,5	-3,38	1,64	0,37	0,44	0,68	3	5	x	
HTN_SOC_3	0,90	0,81	0,98	22,6	20,0	25,0	-4,14	1,40	0,37	0,36	0,55	3	5	✓	практическая значимость
HTN_SOC_4	1,30	1,21	1,38	35,3	31,9	38,7	-3,30	0,88	0,20	0,17	0,43	5	3	x	практическая незначимость
HTN_SOC_5	1,11	1,03	1,18	29,7	27,0	32,3	-1,36	0,57	2,58	0,50	0,66	8	0	✓	
HTN_SOC_7	1,03	0,96	1,11	30,0	27,4	32,6	-1,29	1,06	2,99	0,52	0,68	6	2	✓	

Вопрос	SD	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	CV	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	SCB_b1	SCB_b4	коэффициент а	α Кронбаха	Reagson's r	Соответствие критериям	Несоответствие критериям	Выбран	Комментарии
HTN_THER_1	0,82	0,76	0,89	21,9	20,0	23,8	-3,34	2,08	0,48	0,43	0,52	3	5	✓	практическая значимость
HTN_THER_2	0,90	0,79	0,99	21,5	18,7	24,2	-4,14	0,08	0,18	0,14	0,65	2	6	✓	практическая значимость
HTN_THER_3	0,85	0,77	0,92	22,3	20,2	24,5	-3,04	2,59	0,29	0,24	0,57	3	5	✓	практическая значимость
HTN_THER_4	1,05	0,92	1,15	24,7	21,3	27,9	-1,55	3,66	0,19	0,24	0,71	4	4	✓	практическая значимость
HTN_THER_5	1,01	0,91	1,10	24,9	21,9	27,6	-3,46	-0,40	0,23	0,33	0,65	4	4	✓	практическая значимость
HTN_THER_6	1,11	1,01	1,19	27,4	24,3	30,2	-4,97	-0,84	0,31	0,34	0,35	4	4	x	практическая незначимость
HTN_THER_7	0,96	0,88	1,03	24,0	21,7	26,2	-5,85	0,64	0,46	0,39	0,43	2	6	x	
HTN_THER_9	1,23	1,13	1,31	33,4	29,8	36,7	-3,30	2,66	0,17	0,10	0,24	4	4	x	практическая незначимость
HTN_THER_10	1,25	1,14	1,34	59,2	56,0	62,6	2,40	2,80	0,12	0,03	0,30	5	3	x	практическая незначимость
HTN_THER_11	1,09	0,99	1,19	27,3	24,0	30,5	-2,82	-0,87	0,17	0,22	0,29	5	3	x	практическая незначимость
HTN_THER_12	1,16	1,09	1,23	34,4	31,9	36,9	-5,40	4,80	0,28	0,35	0,48	4	4	x	практическая незначимость
HTN_THER_13	1,02	0,93	1,10	26,5	23,8	29,1	-5,37	1,64	0,19	0,13	0,45	3	5	x	практическая незначимость
HTN_THER_14	0,73	0,66	0,80	16,4	14,6	18,2	-5,80	2,20	0,25	0,03	0,12	0	8	x	

Опросник по качеству жизни, связанному со здоровьем для пациентов с артериальной гипертензией

Уважаемый(ая) господин (госпожа),

Пожалуйста, ответьте на вопросы, касающиеся Вашего самочувствия, настроения и лечения. Ваши ответы помогут врачу работать над повышением качества медицинской помощи. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

COMBINED_PHY

Как часто ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ Вы отмечали у себя следующие недомогания?		5	4	3	2	1
HTN_PHY_1	Пulsации в голове	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_2	Тупую давящую или ноющую боль в затылке или другой части головы	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_3	Приливы к лицу, ощущение "жара"	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_4	Мелькание мушек, рябь перед глазами	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_7	Тошноту при повышении давления	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_8	Чувство сдавления головы (как будто обручем)	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_9	Ощущение дрожи в руках и/или ногах	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_PHY_10	Насколько сильно Вас беспокоили симптомы повышенного артериального давления?	Совсем не беспокоили	Слабо	Умеренно	Сильно	Очень беспокоили
HTN_PHY_12	Как часто Вы отмечали повышенное артериальное давление?	Никогда	Очень редко (1-2 раза в месяц)	Периодически (1-2 раза в неделю)	Больше 3 раз в неделю	Каждый день
PHY_1_2	Головокружение	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно

PHY_1_4	Чувство стеснения, давления в грудной клетке	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_1_6	Чувство онемения в конечностях	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_1_10	Отёки ног	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_1_11	Частые ночные позывы к мочеиспусканию	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_1_13	Повышенная потливость	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_1_16	Внезапная нечеткость, размытость зрения, потемнение в глазах	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно

Как часто ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ Вы отмечали у себя следующие состояния?		5	4	3	2	1
PHY_2_1	Плохое общее самочувствие	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_2_2	Ощущение слабости, вялости	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY_2_7	Частые пробуждения ночью	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы о том, как Вы в целом оцениваете состояние своего здоровья сейчас.

		5	4	3	2	1
PHY_3_3	Испытываете ли Вы тревогу или подавленность из-за Вашего здоровья?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
		1	2	3	4	5
PHY_3_5	Удовлетворены ли Вы своим физическим состоянием, работоспособностью?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
PHY_3_8	Чувствуете ли Вы себя здоровым?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да

В какой степени **ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ** Ваше физическое состояние и самочувствие ограничивало Вас в выполнении перечисленных ниже нагрузок?

		5	4	3	2	1
PHY_4_2	Поднять и/или нести сумку с продуктами, тяжестями	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно
PHY_4_7	Пройти расстояние в несколько кварталов	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ влияло ли Ваше физическое состояние на Вашу повседневную деятельность таким образом, что:

ПРИЛОЖЕНИЕ

		5	4	3	2	1
PHY 4_9	Пришлось сократить количество времени затрачиваемого на работу или другие дела	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PHY 4_13	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ в какой мере Ваше физическое состояние ограничивало Вас в следующих видах деятельности:						
		5	4	3	2	1
PHY 4_19	В любимых Вами занятиях	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно
PHY 4_20	В интимной жизни	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Чрезвычайно

COMBINED_PSY

Как часто ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ Вы отмечали у себя следующие эмоциональные состояния?						
		5	4	3	2	1
PSY 1_1	Тревога, эмоциональное напряжение	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_2	Неожиданный и беспричинный страх	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_3	Слезливость, подавленное настроение	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_23	Частые и беспричинные смены настроения	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_25	Постоянное беспокойство	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_28	Потеря удовольствия от того, что раньше его приносило	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_30	Чувство, что Вы стали делать всё очень медленно	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 1_33	Чувство эмоциональной опустошенности	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
Как часто ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ Вы отмечали у себя следующие проявления?						
		5	4	3	2	1
PSY 2_1	Забывчивость	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно

PSY 2_2	Трудности запоминания нового	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 2_5	Рассеянность, трудности сосредоточения	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 2_7	Ощущение, что Вы стали мыслить медленнее	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы о том, как Вы в целом оцениваете удовлетворенностью собой и жизнью сейчас.						
		1	2	3	4	5
PSY 3_2	Чувствуете ли Вы, что Ваша жизнь наполнена смыслом?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
PSY 3_9	Чувствуете ли Вы, что управляете событиями собственной жизни?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да

ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ как часто Ваше эмоциональное состояние влияло на Вашу повседневную деятельность таким образом, что:						
		5	4	3	2	1
PSY 4_2	Выполнили меньше, чем хотели	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 4_5	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ случалось ли, что проблемы с памятью, концентрацией внимания или быстрое умственное утомление влияли на Вашу повседневную деятельность таким образом, что:						
		5	4	3	2	1
PSY 4_8	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
PSY 4_9	Выполнение работы потребовало дополнительных усилий или дополнительного времени	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ в какой мере Ваше эмоциональное состояние ограничивало Вас в следующих видах деятельности:						
		5	4	3	2	1
PSY 4_11	В работе (в профессиональной деятельности, обучении или делах по дому)	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Очень
PSY 4_14	В Вашем хобби, любимых занятиях	Совсем нет	Немного	Умеренно	В значительной степени	Очень

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы о том, как Вы оцениваете изменение своего настроения и умственной работоспособности.						
		1	2	3	4	5
PSY_5_5	Как Вы оцениваете Вашу удовлетворенность собой и жизнью сейчас по сравнению с тем, что было годом ранее?	Существенно хуже	Несколько хуже	Без изменений	Несколько лучше	Существенно лучше
PSY_5_6	Как Вы оцениваете Вашу память, внимание и умственную работоспособность сейчас по сравнению с годом ранее?	Существенно хуже	Несколько хуже	Без изменений	Несколько лучше	Существенно лучше

Отметьте, пожалуйста, насколько соответствуют Вашей точке зрения следующие утверждения						
		1	2	3	4	5
а.						
HTN_PSY_1	Я считаю, что здоров, а повышенное давление - не болезнь и не может являться поводом для беспокойства	Определенно да	Скорее, да	Трудно сказать	Скорее, нет	Определенно нет
б.						
HTN_PSY_3	Я постоянно думаю о том, как справиться с гипертонией (повышенным давлением)	Определенно да	Скорее, да	Трудно сказать	Скорее, нет	Определенно нет
HTN_PSY_4	Меня угнетает и тревожит мысль о том, что лечение гипертонии (повышенного давления) нужно проводить постоянно	Определенно да	Скорее, да	Трудно сказать	Скорее, нет	Определенно нет

COMBINED_SOC

Отметьте, пожалуйста, насколько в настоящее время Вы удовлетворены...						
		5	4	3	2	1
SOC_1_1	...своим материальным положением	Удовлетворён полностью	Скорее удовлетворён	Трудно сказать	Скорее не удовлетворён	Совершенно не удовлетворён
SOC_1_8	...возможностями для отдыха и развлечений	Удовлетворён полностью	Скорее удовлетворён	Трудно сказать	Скорее не удовлетворён	Совершенно не удовлетворён

Отметьте, пожалуйста, ответы на вопросы, касающиеся Вашего окружения.						
		1	2	3	4	5
SOC_2_3	Всегда ли у Вас есть возможность получить информацию, которая необходима Вам в повседневной жизни?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
SOC_2_5	Часто ли Вы получаете информацию, полезную для повседневной жизни, от Ваших знакомых, друзей, близких (например, о хорошем враче, об интересном фильме и т.п.)?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
SOC_2_8	Чувствуете ли Вы, что в Вашей жизни достаточно людей, с которыми у Вас хорошие отношения?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да

а. Отметьте, пожалуйста, ответы на вопросы, касающиеся доступности для Вас медицинской помощи.						
		1	2	3	4	5
SOC_3_3	Доступна ли для Вас необходимая Вам медицинская помощь?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
HTN_SOC_3	Вы удовлетворены тем, как Ваш врач проводит лечение гипертонии (повышенного давления)?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
Отметьте, пожалуйста, подходящий ответ, характеризующий ситуацию ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ						
б.						
HTN_SOC_5	Как часто повышение давление мешало Вам продолжить обычный семейный, дружеский разговор или профессиональный?	Совсем не мешало	Редко	Время от времени	Часто	Очень часто
HTN_SOC_7	Как часто Вам приходилось отложить Ваши домашние или рабочие обязанности на некоторое время, чтобы справиться с повышением давления?	Совсем не мешало	Редко	Время от времени	Часто	Очень часто

COMBINED_THER

а. Отметьте, пожалуйста, подходящий ответ на следующие вопросы, касающиеся Вашей удовлетворенности лечением.						
		1	2	3	4	5
THER_1_1	Удовлетворены ли Вы проводимым лечением?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да
HTN_THER_1	Как Вы считаете, назначенное Вам лечение гипертонии (повышенного давления) на данном этапе эффективно?	Определенно нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определенно да

ПРИЛОЖЕНИЕ

HTN_THER_2	На Ваш взгляд, сейчас назначенное Вам лечение гипертензии (повышенного давления) необходимо?	Определено нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определено да
		1	2	3	4	5
THER_2_1	Как изменилась Ваша работоспособность в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилась	Несколько ухудшилась	Не изменилась	Несколько улучшилась	Значительно улучшилась
THER_2_2	Как изменилось Ваше самочувствие в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилось	Несколько ухудшилось	Не изменилось	Несколько улучшилось	Значительно улучшилось
THER_2_3	Количество и интенсивность симптомов заболевания в процессе/в результате лечения...	Значительно увеличилось	Несколько увеличилось	Не изменилось	Несколько уменьшилось	Значительно уменьшилось
		1	2	3	4	5
THER_3_1	Как изменилось Ваше привычное эмоциональное состояние в процессе/в результате лечения?	Значительно ухудшилось	Несколько ухудшилось	Не изменилось	Несколько улучшилось	Значительно улучшилось
		5	4	3	2	1
THER_5_1	Считаете ли Вы режим назначенного Вам лекарственного лечения слишком сложным?	Определено нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определено да
THER_5_2	Считаете ли Вы рекомендации врача относительно изменения Вашего образа жизни слишком сложными?	Определено нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определено да
THER_5_3	Насколько Вам трудно выполнять рекомендации врача относительно приема лекарств и изменения образа жизни?	Определено легко	Скорее, легко	Трудно сказать	Скорее, трудно	Очень затруднительно
THER_5_6	Как часто у Вас возникали побочные эффекты от приема назначенных врачом лекарственных препаратов?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
THER_5_7	Насколько Вас беспокоят побочные эффекты от приема назначенных лекарственных препаратов?	Совершенно не беспокоят	Немного	Умеренно	Значительно	Чрезвычайно
б.		5	4	3	2	1
HTN_THER_3	Как часто Вы воздерживаетесь от покупки препаратов от гипертензии (повышенного давления), которые Вам рекомендовал врач?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
HTN_THER_4	Как часто Вы пропускали прием препаратов от гипертензии (повышенного давления) из-за боязни проявлений их побочных эффектов?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Очень часто

HTN_THER_5	Можете ли Вы самостоятельно заменить назначенные врачом препараты?	Определено нет	Скорее, нет	Трудно сказать	Скорее, да	Определено да
THER_6_6	Как часто Вы самостоятельно изменяете дозировку назначенного лекарства?	Никогда	Редко	Время от времени	Часто	Постоянно
THER_7_2	Выполняете ли Вы рекомендации врача относительно физических нагрузок и упражнений?	Да, всегда	Как правило, да	Периодически	Редко и избирательно	Нет, никогда
THER_7_3	Выполняете ли Вы рекомендации врача относительно режима и состава питания?	Да, всегда	Как правило, да	Периодически	Редко и избирательно	Нет, никогда

Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению синкопальных состояний

Разработаны при участии Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA)

Одобрено: Европейской академией неврологии (EAN), Европейской федерацией автономных сообществ (EFAS), Европейской федерацией по внутренним болезням (EFIM), Обществом по гериатрической медицине Евросоюза (EUGMS), Европейским обществом экстренной медицинской помощи (EuSEM)

Авторы/члены Рабочей группы: Michele Brignole* (Председатель) (Италия), Angel Moya* (Сопредседатель) (Испания), Frederik J. de Lange (Нидерланды), Jean-Claude Deharo (Франция), Perry M. Elliott (Великобритания), Alessandra Fanciulli (Австрия), Artur Fedorowski (Швеция), Raffaello Furlan (Италия), Rose Anne Kenny (Ирландия), Alfonso Martin (Испания), Vincent Probst (Франция), Matthew J. Reed (Великобритания), Ciara P. Rice (Ирландия), Richard Sutton (Монако), Andrea Ungar (Италия) и J. Gert van Dijk (Нидерланды)

Рецензенты: Adam Torbicki (Координатор рецензирования, Польша), Javier Moreno (Координатор рецензирования, Испания), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Riccardo Asteggiano (Италия), Jean-Jacques Blanc (Франция), Natan Bornstein¹ (Израиль), Serge Boveda (Франция), Hector Bueno (Испания), Haran Burri (Швейцария), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Giorgio Costantino² (Италия), Ernesto Diaz-Infante (Испания), Victoria Delgado (Нидерланды), Faas Dolmans (Нидерланды), Oliver Gaemperli (Швейцария), Jacek Gajek (Польша), Gerhard Hindricks (Германия), Josef Kautzner (Чешская Республика), Juhani Knuuti (Финляндия), Piotr Kulakowski (Польша), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Christophe Leclercq (Франция), Philippe Mabo (Франция), Carlos A. Morillo (Канада), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Win K. Shen (США), Iain A. Simpson (Великобритания), Martin Stockburger (Германия), Peter Vanbrabant³ (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария) и Jose Luis Zamorano (Испания).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов, принимавших участие в разработке данных Рекомендаций, доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Дополнительные материалы, включающие обоснование и подробное обсуждение данных, на основе которых были разработаны данные рекомендации, можно найти по ссылке: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehy037#supplementary-data>

*Адреса для переписки: Michele Brignole, Department of Cardiology, Ospedali Del Tigullio, Via Don Bobbio 25, IT-16033 Lavagna, (GE) Italy. Tel: +39 0185 329 567, Fax: +39 0185 306 506, Email: mbrignole@asl4.liguria.it; Angel Moya, Arrhythmia Unit, Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, ES-08035 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2746166, Fax: +34 93 2746002, Email: amoyamitjans@gmail.com.

ESC Комитет по Практическим Рекомендациям (КПР), Комитет EACTS по подготовке клинических рекомендаций и список рецензентов от национальных кардиологических сообществ представлены в Приложении.

¹Представляет Европейскую академию неврологии (EAN)

²Представляет Европейскую федерацию по внутренним болезням (EFIM)

³Представляет Европейское общество экстренной медицинской помощи (EuSEM)

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: European Heart Rhythm Association (EHRA)

Советы: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care

Рабочие группы: Myocardial and Pericardial Diseases

Содержание данных рекомендаций ЕОК публикуется для персонального использования и в образовательных целях. Ни одна часть рекомендаций ЕОК не может быть переведена и воспроизведена без письменного разрешения от ЕОК. Разрешение может быть получено при обращении к Oxford University Press, издателю European Heart Journal, который действует от имени ЕОК (journals.permissions@oxfordjournals.org).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае проти-

воречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между ESC Рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться ESC Рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. ESC Рекомендации не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское Общество Кардиологов 2018 (European Society of Cardiology, ESC). Все права защищены. Для получения разрешения email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Российский кардиологический журнал. 2019;24(7):130–194

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>

Ключевые слова: рекомендации, синкопе, транзиторная потеря сознания, вазовагальный синкопе, рефлекторный синкопе, ортостатическая гипотензия, кардиальный синкопе, внезапная сердечная смерть, электрофизиологическое исследование длительное мониторирование ЭКГ, тилт-тест, массаж каротидного синуса, кардиостимуляция, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, отделение синкопе, отделение неотложной медицинской помощи.

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2018;39,1883-948.
doi:10.1093/eurheartj/ehy037.

Научное редактирование перевода выполнено: Емельянов И. В., к.м.н., с.н.с. НИЛ Патогенеза и лечения артериальной гипертензии НИО Артериальной гипертензии, ФГБУ НИМЦ им. В. А. Алмазова.

Адаптированный перевод на русский язык: Коростовцева Л. С., Емельянов И. В.



2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope

The Task Force for the diagnosis and management of syncope of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)

Endorsed by: European Academy of Neurology (EAN), European Federation of Autonomic Societies (EFAS), European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society of Emergency Medicine (EuSEM)

Russ J Cardiol. 2019;24(7):130–194
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>

death, electrophysiological study, prolonged ECG monitoring, tilt testing, carotid sinus massage, cardiac pacing, implantable, cardioverter defibrillator, syncope unit, emergency department.

Key words: guidelines, syncope, transient loss of consciousness, vasovagal syncope, reflex syncope, orthostatic hypotension, cardiac syncope, sudden cardiac

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	134
1. Преамбула.....	135
2. Введение.....	136
2.1. Что нового в Рекомендациях пересмотра 2018 года?.....	136
3. Определения, классификация и патофизиология.....	136
3.1. Определения.....	136
3.2. Классификация и патофизиологические механизмы синкопе и транзиторной потери сознания.....	140
3.2.1. Синкопе.....	140
3.2.2. Несинкопальные варианты (истинной или кажущейся) ТПС.....	141
4. Диагностика и лечение в соответствии со стратификацией риска.....	141
4.1. Первичное обследование.....	141
4.1.1. Диагностика синкопальных состояний.....	142
4.1.2. Лечение синкопе в отделении неотложной медицинской помощи с учетом стратификации риска.....	144
4.2. Диагностические мероприятия.....	148
4.2.1. Массаж каротидного синуса.....	148
4.2.2. Ортостатическая проба.....	149
4.2.2.1. Активный ортостаз.....	149
4.2.2.2. Тилт-тест.....	150
4.2.3. Основные пробы оценки вегетативной нервной системы.....	152
4.2.3.1. Проба (маневр) Вальсальвы.....	152
4.2.3.2. Проба с глубоким дыханием (дыхательная проба).....	152
4.2.3.3. Другие тесты оценки вегетативной нервной системы.....	152
4.2.3.4. Суточное мониторирование АД и мониторирование АД в домашних условиях.....	152
4.2.4. Мониторирование электрокардиограммы.....	153
4.2.4.1. Мониторирование ЭКГ в условиях стационара (внутрибольничное).....	153
4.2.4.2. Холтеровское мониторирование ЭКГ.....	153
4.2.4.3. Внешние устройства для длительной регистрации событий.....	153
4.2.4.4. Приложения для смартфонов.....	153
4.2.4.5. Внешние ИПР.....	154
4.2.4.6. Удаленное (в домашних условиях) мониторирование с использованием телеметрии.....	154
4.2.4.7. Имплантируемые под кожу регистраторы ЭКГ.....	154
4.2.4.8. Диагностические критерии.....	154
4.2.5. Видеорегистрация при подозрении на синкопе.....	155
4.2.5.1. Видеорегистрация в условиях стационара.....	155
4.2.5.2. Видеорегистрация в домашних условиях.....	156
4.2.6. Электрофизиологическое исследование.....	156
4.2.6.1. Бессимптомная синусовая брадикардия: подозрение на синкопе, ассоциированное с синус-арестом.....	156

4.2.6.2. Синкопе при двухпучковой БНПГ (с вероятностью АВ-блокады высокой степени)	156
4.2.6.3. Подозрение на тахикардию.....	157
4.2.7. Эндогенный аденозин и другие биомаркеры	158
4.2.7.1. Проба с аденозином (трифосфатом) и концентрации аденозина в плазме крови.....	158
4.2.7.2. Биомаркеры	158
4.2.7.3. Иммунологические биомаркеры	158
4.2.8. Эхокардиография.....	158
4.2.8.1. Стресс-эхокардиография.....	158
4.2.9. Нагрузочные пробы.....	159
4.2.10. Коронарография	159
5. Лечение.....	159
5.1. Общие принципы лечения синкопе.....	159
5.2. Лечение рефлекторного синкопе	160
5.2.1. Обучение и модификация образа жизни	162
5.2.2. Прекращение/уменьшение объема гипотензивной терапии	162
5.2.3. Физические маневры контрдавлением.....	162
5.2.4. Тилт-тренировки	163
5.2.5. Фармакотерапия	163
5.2.5.1. Флудрокортизон	163
5.2.5.2. Альфа-агонисты	163
5.2.5.3. Бета-блокаторы	164
5.2.5.4. Другие лекарственные средства	164
5.2.5.5. Развитие новых вариантов терапий для особых подгрупп пациентов	164
5.2.6. Электрокардиостимуляция	165
5.2.6.1. Результаты исследований у пациентов с подозрением на рефлекторное синкопе или установленным рефлекторным синкопе и подтвержденной по ЭКГ асистолией	165
5.2.6.2. Доказательства, полученные по результатам исследований с участием пациентов с СКС.....	165
5.2.6.3. Доказательства, полученные в исследованиях с участием пациентов с ВВС, спровоцированными при проведении тилт-теста	166
5.2.6.4. Доказательства, полученные в исследованиях с участием пациентов с аденозин-чувствительными синкопе.....	167
5.2.6.5. Выбор режима кардиостимуляции	167
5.2.6.6. Отбор пациентов для электрокардиостимуляции и предлагаемый алгоритм	167
5.3. Лечение ортостатической гипотензии и синдромов непереносимости ортостаза.....	169
5.3.1. Обучение и модификация образа жизни	169
5.3.2. Гидратация и употребление соли.....	169
5.3.3. Отмена/уменьшение доз вазоактивных препаратов.....	169
5.3.4. Контрпрессорные маневры.....	170
5.3.5. Абдоминальный бандаж и/или компрессионные чулки	170
5.3.6. Сон с приподнятым головным концом кровати.....	170
5.3.7. Мидодрин	170
5.3.8. Флудрокортизон	170
5.3.9. Дополнительные методы лечения.....	171
5.3.10. Разработка новых фармакологических методов лечения в особых подгруппах пациентов	171
5.4. Нарушения ритма сердца как первичная причина синкопе.....	171
5.4.1. Синкопе вследствие нарушения нарушения синоатриального или АВ-проведения	171
5.4.1.1. Патология синусового узла.....	171
5.4.1.2. Нарушение АВ-проведения.....	172
5.4.1.3. БНПГ и необъяснимое синкопе	173
5.4.2. Синкопе вследствие тахикартий	174
5.4.2.1. Пароксизмальная СВТ	174
5.4.2.2. Пароксизмальная ЖТ.....	174
5.5. Лечение синкопе, возникающих на фоне структурного поражения сердца, кардиопульмональной патологии или заболеваний крупных сосудов.....	175
5.6. Лечение необъяснимого синкопе у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти	176
5.6.1. Определение	176
5.6.2. Систолическая левожелудочковая дисфункция.....	176
5.6.3. Гипертрофическая кардиомиопатия.....	177
5.6.4. Аритмогенная дисплазия правого желудочка	177
5.6.5. Пациенты с наследственными аритмогенными заболеваниями	177
5.6.5.1. Синдром удлиненного интервала QT	177
5.6.5.2. Синдром Бругада.....	178
5.6.5.3. Другие формы.....	178
6. Особые вопросы.....	179
6.1. Синкопе у пациентов с коморбидными состояниями и астенией.....	179
6.1.1. Коморбидные заболевания и полипрагмазия.....	179
6.1.2. Падения	179
6.1.3. Оценка когнитивных функций и обследования для оценки физического состояния	179

6.2. Синкопе у детей	180
6.2.1. Диагностика	180
6.2.2. Терапия	181
7. Психогенная транзиторная потеря сознания и связанное с ней обследование.....	181
7.1. Диагностика.....	181
7.1.1. Анамнестические критерии	181
7.1.2. Верификация ключевых признаков во время приступа.....	181
7.1.2.1. Лечение психогенных псевдосинкопе	182
8. Неврологические причины синкопе и состояния, мимикрирующие под синкопе.....	182
8.1. Клинические состояния.....	182
8.1.1. Вегетативная дисфункция.....	182
8.1.2. Эпилепсия и асистолия, ассоциированная с эпилептическим припадком	182
8.1.3. Цереброваскулярная патология	183
8.1.4. Мигрень.....	184
8.1.5. Катаплексия	184
8.1.6. Синкопальный вертебральный синдром (“атаки падения”, drop-атаки)	184
8.2. Неврологические тесты	184
8.2.1. Электроэнцефалография.....	184
8.2.2. Компьютерная томография головного мозга и МРТ.....	184
8.2.3. Нейрососудистые исследования	184
8.2.4. Анализы крови.....	184
9. Организационные вопросы.....	186
9.1. Отделение ведения пациентов с синкопальными состояниями (транзиторной потерей сознания)	186
9.1.1. Определение отделения синкопальных состояний.....	186
9.1.2. Определение специалиста по синкопальным состояниям	186
9.1.3. Цель отделения синкопальных состояний.....	186
9.1.4. Модель отделения синкопальных состояний	186
9.1.5. Поступление и направление в отделение синкопальных состояний	186
9.1.6. Исходы и показатели качества	187
9.2. Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний.....	188
9.2.1. Определение	188
9.2.2. Обязанности и навыки медсестры, прошедшей специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний	188
10. Ключевые моменты	189
11. Пробелы в имеющейся доказательной базе и области дальнейших исследований.....	191
12. “Что делать” и “чего не делать” согласно Рекомендациям	192
13. Дополнительные данные и Практические инструкции в электронной версии.....	194
14. Приложение	194

Список сокращений и условных обозначений

AB — атриовентрикулярный	ПНЭС — психогенные неэпилептические припадки
AD — артериальное давление	ППС — психогенное псевдо-синкопе
ADПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка	РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
АТФ — аденозинтрифосфат	СВТ — суправентрикулярная тахикардия
БНПГ — блокада ножек пучка Гиса	СКС — синдром каротидного синуса
ВВС — вазовагальное синкопе	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ВВСУ — время восстановления синусового узла	СПОТ — синдром постнатуральной ортостатической тахикардии
ВСС — внезапная сердечная смерть	СССУ — синдром слабости синусового узла
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия	ТИА — транзиторная ишемическая атака
ДИ — доверительный интервал	ТНГ — тринитроглицерин
ДМАД — мониторирование артериального давления в домашних условиях	ТПС — транзиторная потеря сознания
ЕОК — Европейское общество кардиологов	ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
ЖА — желудочковая аритмия	ФЖ — фибрилляция желудочков
ЖТ — желудочковая тахикардия	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
ИПР — имплантируемый петлевой регистратор	ЭКС — электрокардиостимулятор
КПР — комитет по практическим рекомендациям	ЭФИ — электрофизиологическое исследование
МКС — массаж каротидного синуса	ЭЭГ — видео-электроэнцефалограмма
МРТ — магниторезонансная томография	NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association)
ОГ — ортостатическая гипотензия	RR — относительный риск
ОР — отношение рисков	

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помочь практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Рекомендации призваны помочь врачам-практикам в принятии ежедневных решений; однако конечное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью практика(ов), в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC, ЕОК), как и другими обществами и организациями было выпущено довольно много клинических практических рекомендаций. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ЕОК могут быть найдены на сайте ЕОК (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию ESC по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

В Рабочую Группу были отобраны члены ЕОК с целью представительства профессионалов, вовлечённых в медицинскую работу с данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по веде-

нию данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с критериями Комитета ЕОК по Практическим Рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение риск-польза. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларацию конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ЕОК (www.escardio.org/guidelines). Любые изменения интересов, возникавшие в период написания текста, отмечались ЕОК и обновлялись. Рабочая группа была финансирована ЕОК без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР ЕОК наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочей группой. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. ЕОК Рекомендации проходят серьёзное рецензирование внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР ЕОК для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации были созданы с большой ответственностью и вниманием к доступной на данный момент научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайте ЕОК и European Heart Journal. Национальные общества, входящие в ЕОК, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Медицинские работники побуждаются принимать во внимание Рекомендации ЕОК при принятии решений в клинической практике, как и в определении и внедрении профилактических, диагностических или лечебных стратегий. Рекомендации не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

2. Введение

Первый вариант Рекомендаций Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с синкопальными состояниями был опубликован в 2001г с последующими пересмотрами в 2004 и 2009гг. В марте 2015г комитет ЕОК принял решение о создании новых Рекомендаций ввиду появления новых данных.

Необходимо отметить, что этот документ носит мультидисциплинарный характер. Кардиологи составляют лишь меньшую часть панели экспертов, все аспекты ведения различных вариантов синкопальных состояний и транзиторной потери сознания (ТПС) приводятся с позиции экспертов в областях экстренной медицинской помощи, внутренних болезней и физиологии, неврологии и вегетативных нарушений, гериатрической медицины и медсестринского дела.

По сравнению с предыдущей версией этих Рекомендаций, документ 2018г содержит ряд дополнительных данных. Если печатная версия преимущественно даёт официальные рекомендации, основанные на данных доказательной медицины в соответствии со стандартами ЕОК, электронная версия даёт возможность включить и практические вопросы, что

имеет цель заполнить пробелы в доступных в настоящее время научных доказательствах и ответить на потребность во внедрении этих сведений в клиническую практику (“У нас есть знание, нам необходимо его преподавать”). Благодаря Дополнительным данным появилась возможность дать детальные пояснения по отдельным вопросам, а благодаря “Практическим инструкциям в электронной версии” приведены рекомендации по диагностике случаев потери сознания, рекомендации о том, как проводить и интерпретировать результаты обследований. По возможности приводятся эпизоды записей, видео, блок-схемы и списки контрольных вопросов (чек-листы).

Данное руководство создавалось с учетом требований пациент-ориентированной медицины, основное внимание уделено вопросам терапии и снижению риска рецидивов и жизнеугрожающих последствий синкопальных состояний. С этой целью даже в отсутствие убедительных доказательств по результатам исследований мы привели как можно больше рекомендаций по лечению, основанных на практическом опыте членов Рабочей группы (“Наши пациенты ищут решения, а не только объяснения”). По возможности приведены алгоритмы по выбору метода лечения и принятия решений.

Наконец, мы понимаем, что сложной задачей в лечении синкопальных состояний является снижение количества неуместных (или необоснованных) госпитализаций и проведения ненужных (или в этом месте необоснованных) обследований при соблюдении необходимого уровня безопасности для пациента. Мы уделили достаточно внимания алгоритмам и организационным вопросам (“У нас есть знание, мы должны его применить”). В частности, мы предлагаем алгоритм ведения пациентов с ТПС от момента их поступления в отделение неотложной помощи и приводим практические рекомендации по организации амбулаторных отделений оказания помощи пациентам с синкопальными состояниями, целью которых является снижение частоты госпитализаций, неверных диагнозов и уровня затрат.

2.1. Что нового в Рекомендациях пересмотра 2018 года?

На рисунке 1 суммированы изменения в Рекомендациях пересмотра 2018г по сравнению с документом 2009г, новые рекомендации и наиболее важные новые/пересмотренные идеи.

3. Определения, классификация и патофизиология

3.1. Определения

- *Синкопе* определяется как ТПС вследствие гипоперфузии головного мозга, характеризующаяся внезапным началом, короткой продолжительностью и спонтанным полным восстановлением.

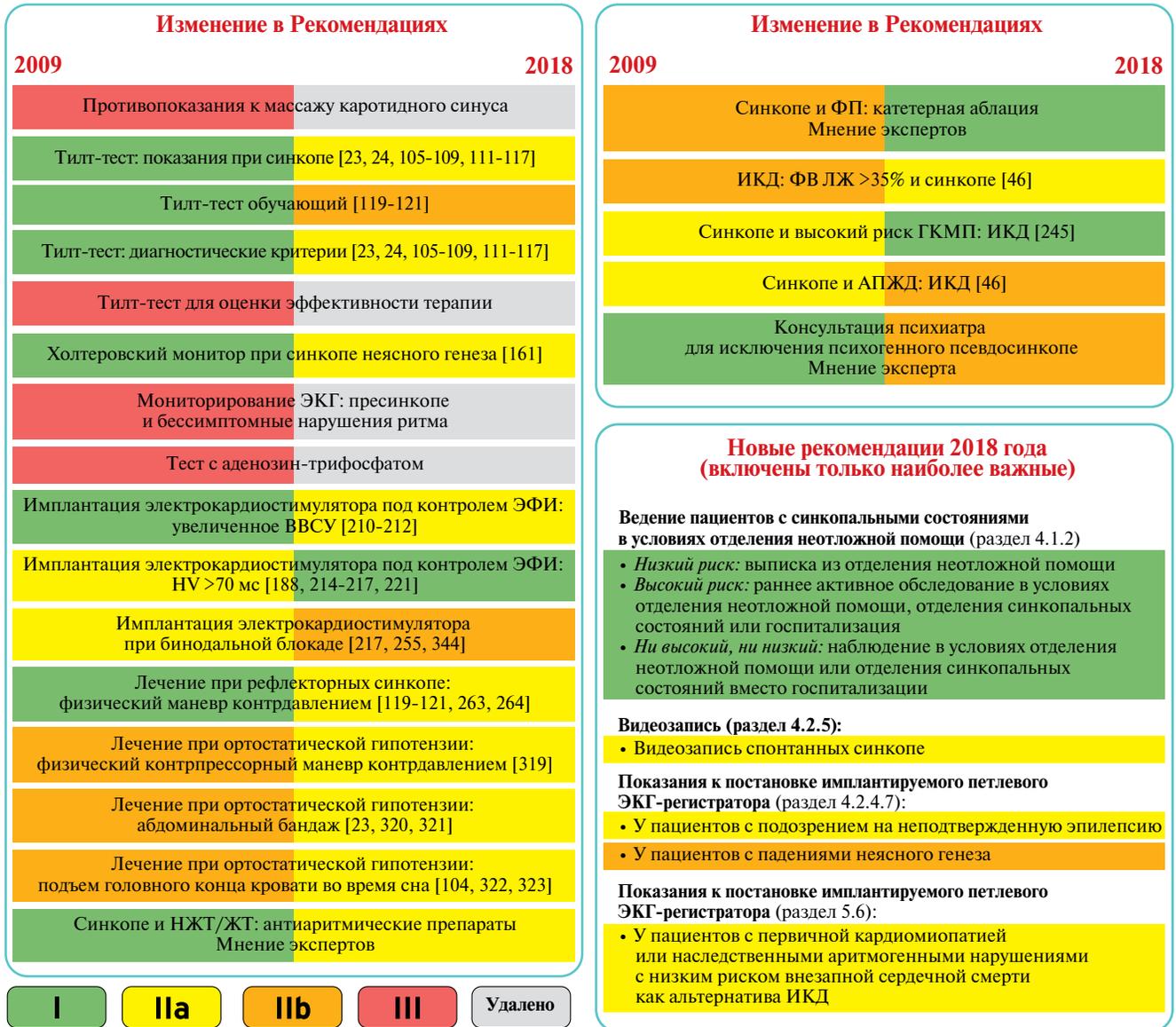


Рис. 1. Что нового в Рекомендациях по ведению пациентов с синкопальными состояниями 2018г?

Сокращения: АПЖД — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВВСУ — время восстановления синусового узла, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

Сходные клинические проявления характерны как для синкопе, так и для других патологических состояний, что обуславливает необходимость проведения дифференциального диагноза с другими расстройствами. Эта группа состояний получила название ТПС.

• *ТПС* определяется как состояние истинной или кажущейся потери сознания, сопровождающейся потерей восприятия, характеризующейся амнезией периода нахождения в бессознательном состоянии, нарушением контроля моторных функций, потерей реактивности и короткой длительностью.

Выделяют две основные группы ТПС — “ТПС вследствие черепно-мозговой травмы” (травматическая ТПС) и “нетравматическая ТПС” (рис. 2). В данном документе травматическая ТПС не будет рассматриваться, поэтому под термином ТПС будет подразумеваться нетравматическая ТПС.

Выяснение характерных для ТПС клинических признаков обычно проводится при сборе анамнеза у пациентов или свидетелей. В разделе 3 “Практических инструкций в электронной версии” приведены специфические признаки, которые могут помочь в постановке диагноза.

Новые / переработанные указания по проведению диагностических обследований и оценке клинического состояния:

- Тилт-тест: концепция *восприимчивости к гипотензии*
- Увеличение роли длительного мониторинга ЭКГ
- Видеомониторинг при подозрении на синкопе
- “Синкопе без продромального состояния, с нормальной ЭКГ и здоровом сердце” (синкопе в условиях аденозин-чувствительности)
- Неврологические причины: “асистолия, связанная с эпилептическим приступом”

Амбулаторное отделение по ведению пациентов с синкопальными состояниями:

- Структура: персонал, оборудование и процедуры
- Обследования и измеряемые показатели
- Подходы и направления
- Роль медсестер
- Исходы и показатели оценки качества

**2018
Новые/переработанные представления о ведении пациентов с синкопальными состояниями**

Новые / переработанные показания по лечебной тактике:

- *Рефлекторный синкопе*: алгоритмы по выбору метода лечения с учетом возраста, тяжести синкопе и клинического варианта течения
- *Рефлекторный синкопе*: алгоритмы по выбору лучшего кандидата для имплантации кардиостимулятора
- *Пациенты с риском внезапной сердечной смерти*: определение синкопе неясного генеза и показания к ИКД
- *Имплантируемый петлевой ЭКГ-регистратор* как альтернатива ИКД, в отдельных случаях

Ведение в отделении оказания неотложной медицинской помощи:

- Список показателей низкого и высокого риска
- Блок-схема по стратификации риска
- Ведение пациентов *в подразделении наблюдения отделения оказания неотложной медицинской помощи и/или неотложный набор для оказания помощи при синкопе*
- Ограниченный список критериев госпитализации
- Ограничения применения шкал стратификации риска

Основной рисунок. Новые/переработанные представления о ведении пациентов с синкопальными состояниями.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

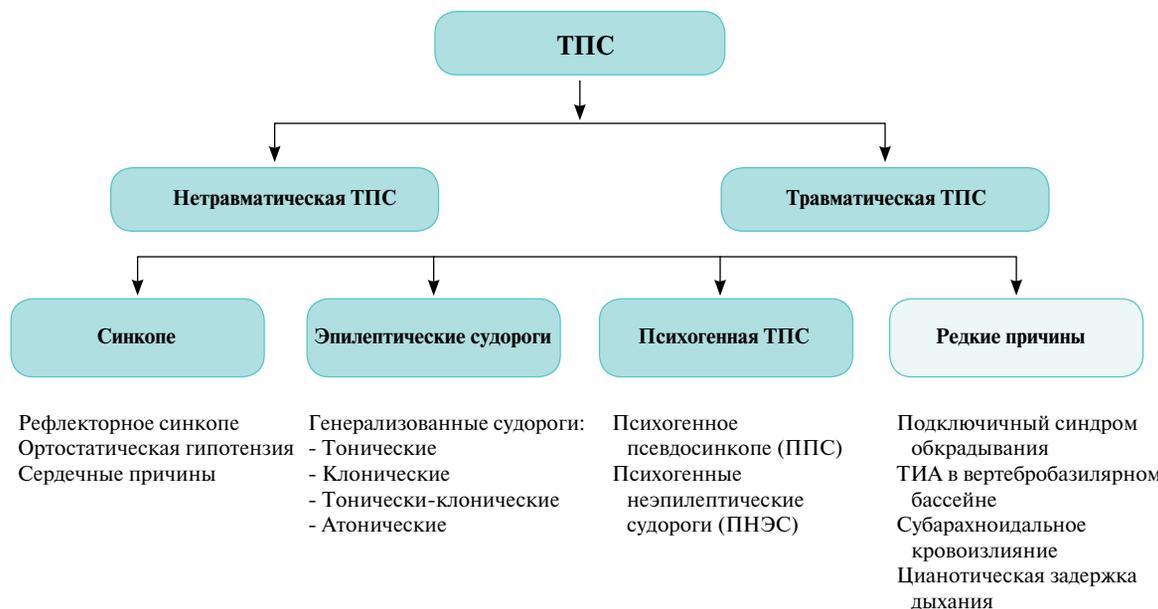


Рис. 2. Синкопе в контексте транзиторной потери сознания.

Примечание: Классификация нетравматической транзиторной потери сознания включает 4 группы: синкопе, эпилептические судороги, психогенную транзиторную потерю сознания и смешанную группу редких причин. Они представлены в порядке уменьшения встречаемости. Встречаются и комбинированные формы, например, нетравматическая транзиторная потеря сознания приводит к падению с сотрясением мозга, в этом случае транзиторная потеря сознания является смешанной — и травматической, и нетравматической.

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТПС — транзиторная потеря сознания.

Определение группы ТПС базируется на патофизиологических особенностях: диагностическим критерием синкопе является гипоперфузия головного мозга; для эпилептического судорожного при-

падка — аномальная активность головного мозга; для психогенной ТПС — психологическая конверсия. В основе определения ТПС лежит патофизиология, потому что ни один набор клинических при-

Классификация синкопе

<p>Рефлекторные синкопе</p> <p>Вазовагальные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ортостатические ВВС: в положении стоя, реже в положении сидя — эмоциональный стресс: страх, боль (соматическая или висцеральная), выполнение инструментальных вмешательств, боязнь крови <p>Ситуационные:</p> <ul style="list-style-type: none"> — мочеиспускание — стимуляция желудочно-кишечного тракта (глотание, акт дефекации) — кашель, чихание — постнагрузочные — другие (например, смех, игра на духовых инструментах) <p>Синдром каротидного синуса</p> <p>Неклассические формы (без продромы, и/или без явных триггеров, и/или атипичные проявления)</p>
<p>Синкопе вследствие ОГ</p> <p>Необходимо помнить, что гипотензия может усиливаться при задержке жидкости в венозной системе на фоне физических нагрузок (нагрузочная), после приема пищи (постпрандиальная гипотензия) и после длительного пребывания в положении лежа (детренированность).</p> <p>Лекарственная ОГ (наиболее частая причина ОГ):</p> <ul style="list-style-type: none"> — например, при приеме вазодилататоров, диуретиков, фенотиазина, антидепрессантов <p>Уменьшение объема циркулирующей крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> — кровотечение, диарея, рвота и др. <p>Первичная вегетативная дисфункция (нейрогенная ОГ):</p> <ul style="list-style-type: none"> — идиопатическая вегетативная дисфункция, мультисистемная атрофия, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви <p>Вторичная вегетативная дисфункция (нейрогенная ОГ):</p> <ul style="list-style-type: none"> — сахарный диабет, амилоидоз, повреждения спинного мозга, аутоиммунная вегетативная нейропатия, паранеопластическая вегетативная нейропатия, почечная недостаточность
<p>Кардиальные синкопе</p> <p>Нарушения ритма как первичная причина:</p> <p>Брадикардии:</p> <ul style="list-style-type: none"> — дисфункция синусового узла (включая синдром тахи-бради) — нарушение атриовентрикулярного проведения <p>Тахикардии:</p> <ul style="list-style-type: none"> — суправентрикулярные — желудочковые <p>Структурное поражение сердца: аортальный стеноз, острый инфаркт миокарда/ишемия миокарда, гипертрофическая кардиомиопатия, внутрисердечные новообразования (миксома сердца, другие опухоли, др.), заболевания перикарда/тампонада сердца, врожденные аномалии коронарных артерий, дисфункция протеза клапана сердца</p> <p>Кардиопульмональная патология и патология сосудов: тромбоз легочной артерии и ее ветвей, острое расслоение аорты, легочная гипертензия</p> <p>Примечания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Все формы синкопе, но прежде всего рефлекторные синкопе и ОГ чаще развиваются и имеют более выраженные проявления при сочетании нескольких факторов: прием препаратов, приводящих к снижению АД (вследствие вазодилатации или гиповолемии), употребление алкоголя, уменьшение объема циркулирующей крови (кровотечение, малое потребление жидкости, диарея, рвота), патология легких, приводящая к снижению поступления кислорода, внешние факторы (тепловой стресс). • Существуют два основных патогенетических механизма рефлекторного синкопе. “Вазодепрессорный тип” относится к состояниям, при которых гипотензия развивается вследствие недостаточной симпатически обусловленной вазоконстрикции [1, 2]. “Кардиоингибиторный тип” имеет место, когда на первый план выходит роль брадикардии или асистолии, отражая смещение вегетативной регуляции в сторону преобладания парасимпатического тонуса. Гемодинамическая реакция, в частности, кардиоингибиторная, вазодепрессорная или обе, не зависит от провоцирующего синкопе триггера. Например, синкопе, связанное с мочеиспусканием, или ортостатическое ВВС могут протекать как кардиоингибиторное или как вазодепрессорное синкопе. • Неклассические формы рефлекторного синкопе включают гетерогенную группу состояний. Термин используется для обозначения рефлекторного синкопе, которое развивается при наличии неясного или в отсутствие четкого триггера и/или характеризуется атипичными проявлениями. Диагноз рефлекторного синкопе возможен при исключении других причин синкопальных состояний (отсутствие структурного поражения сердца) и/или при воспроизведении симптомов при проведении тилт-теста [3]. В настоящее время к этой группе также относят синкопе, ассоциированное с низкими уровнями аденозина в плазме крови [4, 5]. • Сердечно-сосудистые причины непереносимости ортостаза включают классическую ОГ, раннюю ОГ, отсроченную ОГ, СПОТ и ВВС, которое может быть названо ортостатическим ВВС [6, 7]. Синдромы непереносимости ортостаза, которые могут приводить к синкопе, приведены в разделе 2 “Практических инструкций в электронной версии”.
<p>Сокращения: АД — артериальное давление, ВВС — вазовагальное синкопе, ОГ — ортостатическая гипотензия, СПОТ — синдром ортостатической тахикардии.</p>

знаков не учитывает все варианты синкопе, одновременно исключая все эпилептические судороги и психогенные ТПС.

• Термин (прилагательное) “*пресинкопальный*” используется для определения симптомов и призна-

ков, возникающих перед потерей сознания при развитии синкопе. Существительное “*пресинкопе*” часто используется для определения состояния, которое напоминает продромальный период синкопе, но не завершается развитием потери сознания.



Рис. 3. Патофизиологические основы классификации синкопальных состояний.
Сокращение: АД — артериальное давление.

Применяются разнообразные термины, которые, как правило, не совпадают с используемыми в данном документе, но могут использоваться в качестве синонимов. Например, “обморок” приблизительно соответствует термину “синкопе”, но прежде всего применим в отношении вазовагальных синкопе (ВВС). В разделе 1 “Практических инструкций в электронной версии” приведен словарь неясных терминов.

3.2. Классификация и патофизиологические механизмы синкопе и транзиторной потери сознания

3.2.1. Синкопе

В таблице 3 приведена классификация основных причин синкопе, особое внимание уделено группам нарушений, имеющих общие патофизиологические механизмы, клинические проявления и факторы риска. Клинические проявления, эпидемиология, прогноз, влияние на качество жизни и экономические вопросы представлены в разделе 2 “Практических инструкций в электронной версии”.

В основу патофизиологической классификации положено падение системного артериального давления (АД) со снижением общего церебрального кровотока как определяющая характеристика синкопе. На рисунке 3 низкое АД и глобальная гипоперфузия головного мозга отображены как заключительный общий механизм синкопе. Внезапное прекращение церебрального кровотока на 6–8 сек может привести к полной потере сознания. Снижение центрального систолического АД до 50–60 мм рт.ст., что соответствует 30–45 мм рт.ст. на уровне головного мозга в вертикальном положении, приводит к потере сознания [8, 9].

Системное АД — это производное сердечного выброса и общего периферического сопротивления;

Таблица 4

Состояния, которые могут быть неверно расценены как синкопе

Состояние	Характерные отличительные признаки
Генерализованные судороги	См. раздел 8, табл. 10
Комплексные парциальные припадки, абсансы	Отсутствие падения, хотя отсутствует реактивность и отмечается последующая амнезия
ППС или “псевдокома”	Длительность явной потери сознания длится долго, от минут до часов; высокая частота, до нескольких раз в день
Падение без ТПС	Сохранены реакции и отсутствует амнезия
Катаплексия	Падение с пассивным параличом и отсутствие реактивности при отсутствии последующей амнезии
Внутричерепное или субарахноидальное кровоизлияние	Чаще прогрессивное снижение сознания, а не внезапная потеря, в сочетании с выраженной головной болью и другими неврологическими симптомами
ТИА вследствие недостатка кровообращения в вертебробазилярном бассейне	Всегда присутствуют очаговые неврологические симптомы и признаки, обычно без потери сознания. Если сознание отсутствует, то обычно такое состояние длится дольше, чем при ТПС
ТИА в бассейне сонных артерий	Отсутствует потеря сознания, но выявляются очаговые неврологические симптомы и признаки
Подключичный синдром “обкрадывания”	Ассоциирован с очаговой неврологической симптоматикой
Метаболические нарушения, включая гипогликемию, гипоксию, гипервентиляцию с гипоканией	Длительность значительно больше, чем при ТПС; может быть нарушение, а не потеря сознания
Интоксикация	Длительность значительно больше, чем при ТПС; может быть нарушение, а не потеря сознания
Остановка кровообращения	Потеря сознания, но без спонтанного восстановления
Кома	Длительность значительно больше, чем при ТПС

Сокращения: ПС — потеря сознания, ППС — психогенное псевдосинкопе, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТПС — транзиторная потеря сознания.

снижение любого из этих показателей может вызвать синкопе. Однако часто при развитии синкопальных состояний в разной степени участвуют оба механизма.

Выделяют три первичные причины низкого общего периферического сопротивления. Первая причина — это снижение рефлекторной активности, приводящее к вазодилатации вследствие снижения тонуса сосудов, вызванного активностью симпатической нервной системы; в этом случае развивается рефлекторное синкопе “вазодепрессорного типа”, что на рисунке 3 изображено на внешнем кольце. Вторая причина — это

функциональное расстройство, а третья — структурное повреждение вегетативной нервной системы, сопровождающееся развитием лекарственной, первичной или вторичной вегетативной дисфункции, что изображено на внешнем кольце. При автономной дисфункции при переходе в вертикальное положение развивающийся симпатически обусловленный вазоконстрикторный ответ недостаточен.

Снижение сердечного выброса может произойти вследствие 4-х основных причин. Во-первых, вследствие рефлекторной брадикардии, что приводит к развитию кардиоингибиторного рефлекторного синкопе. Во-вторых, это различные сердечно-сосудистые заболевания: нарушения ритма сердца, структурное поражение сердечно-сосудистой системы, включая тромбоэмболию легочной артерии и легочную гипертензию. В-третьих, это неадекватный венозный возврат вследствие уменьшения объема циркулирующей крови или задержки жидкости вследствие венозной недостаточности. Наконец, в-четвертых, изменение сердечного выброса может произойти вследствие хронотропной или инотропной несостоятельности из-за автономной дисфункции.

Важно помнить, что все эти первичные механизмы могут взаимодействовать между собой различными путями: во-первых, задержка жидкости вследствие венозной недостаточности и недостаточный венозный возврат сами по себе являются факторами, способствующими развитию неадекватного рефлекторного ответа и развитию рефлекторного ортостатического синкопе. Во-вторых, низкое общее периферическое сопротивление способствует задержке жидкости в венозной системе на уровне ниже диафрагмы, что в свою очередь снижает венозный возврат, а, следовательно, и сердечный выброс.

На рисунке 3 изображены три основные группы синкопе, включая рефлекторное, кардиоваскулярное и вторичное по отношению к ортостатической гипертензии (ОГ). Как рефлекторное синкопе, так и ОГ охватывают два основных патогенетических механизма.

3.2.2. Несинкопальные варианты (истинной или кажущейся) ТПС

На рисунке 2 показаны только те формы эпилепсии, при которых нарушаются моторные функции, и пациенты могут упасть. Это тонические, клонические, тонико-клонические и атонические генерализованные припадки, которые могут быть классифицированы на первичные и вторичные. Формы эпилепсии, при которых пациент сохраняет вертикальное положение, то есть остается в положении сидя или стоя (например, комплексные парциальные припадки или абсансы) не расцениваются как ТПС, хотя иногда неверно выставляется диагноз синкопе.

Психогенные ТПС включают две формы: одна напоминает эпилептические припадки (психогенные неэпилептические припадки, ПНЭС), а вторая, не спрово-

ждающаяся выраженными движениями, напоминает синкопе (психогенное псевдосинкопе (ППС)).

Редкие причины ТПС нечасто путают с основными формами ТПС, вероятно, в связи с тем, что клиническая картина имеет отличительные от синкопе черты. Неврологическая симптоматика отмечается как при транзиторных ишемических атаках (ТИА), связанных с недостаточностью кровообращения в вертебробазилярном бассейне, так и при подключичном синдроме “обкрадывания”. Короткая потеря сознания может развиваться при субарахноидальном кровоизлиянии, но резкая выраженная головная боль, как правило, указывает на причину. При цианотических остановках дыхания первичным механизмом являются экспираторное апноэ и гипоксия [10]. Так называемые “бледные задержки дыхания” у детей связаны не с первичной патологией респираторной системы, но являются кардиоингибиторными рефлекторными синкопе [11].

В таблице 4 приведены основные клинические признаки, которые позволяют провести дифференциальный диагноз синкопе и других состояний, которые могут быть ошибочно расценены как синкопе.

4. Диагностика и лечение в соответствии со стратификацией риска

4.1. Первичное обследование

Для определения клинических признаков ТПС обычно проводится сбор анамнеза у пациентов и свидетелей синкопе. При впервые возникшей ТПС прежде всего необходимо установить, действительно ли ТПС имела место. Часто это позволяет разделить основные группы ТПС. На рисунке 4 представлена блок-схема для оценки ТПС. Первичное обследование должно дать ответы на следующие ключевые вопросы:

- 1) Явилось ли событие ТПС?
- 2) В случае ТПС имеет ли оно синкопальный или несинкопальный генез?
- 3) В случае подозрения на синкопе ясен ли этиологический диагноз (см. раздел 4.1.1.)?
- 4) Есть ли основания предполагать высокий риск сердечно-сосудистых осложнений или смерти (см. раздел 4.1.2.)?

ТПС характеризуется 4 специфическими признаками: короткой длительностью, нарушением моторных функций, отсутствием реакций и амнезией периода времени потери сознания (объяснения клинических проявлений ТПС представлены в *Web таблице 4* в разделе 4.1. “Практических инструкций в электронной версии”).

При ТПС синкопе является вероятным: (1) при наличии характерных для рефлекторного синкопе признаков и симптомов, синкопе вследствие ОГ или кардиального синкопе и (2) в отсутствие симптомов и признаков, характерных для других вариантов ТПС (черепно-мозговая травма, эпилептические припадки, психогенная ТПС и/или редкие причины).

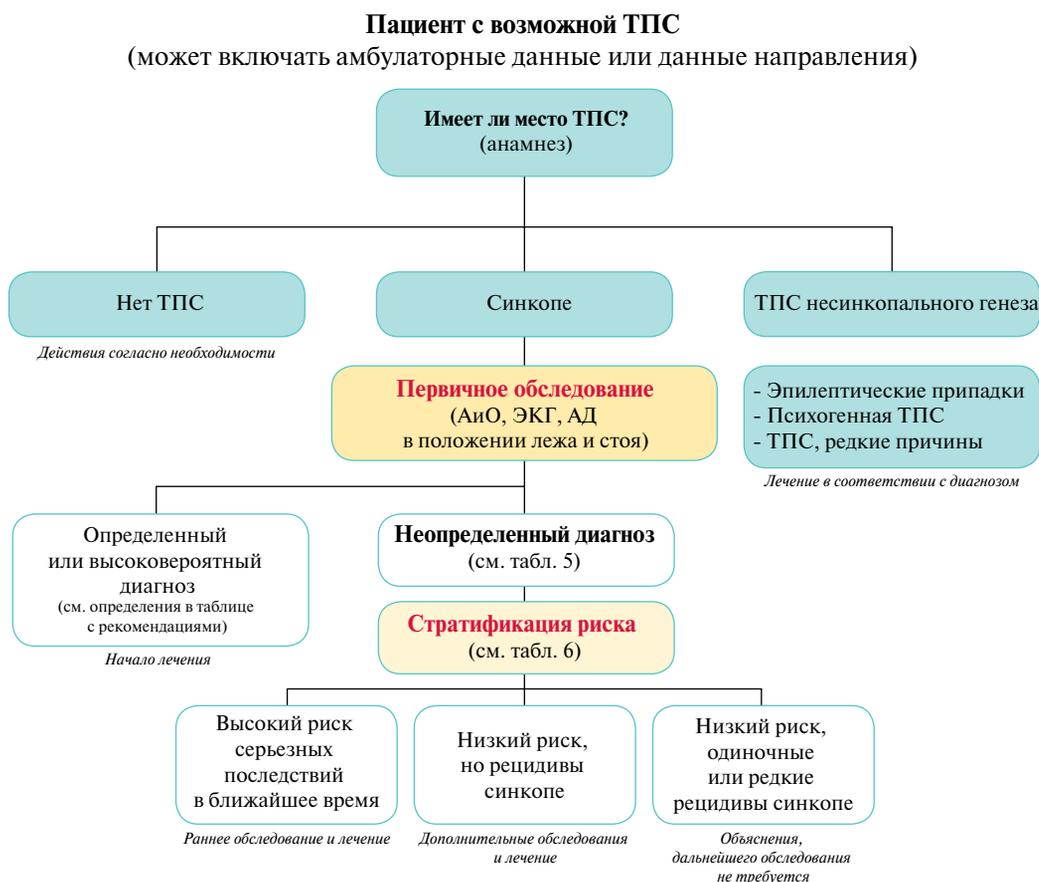


Рис. 4. Блок-схема для первичного обследования и стратификации риска пациентов с синкопе.

Сокращения: АД — артериальное давление, АиО — сбор анамнеза и осмотр, ТПС — транзиторная потеря сознания, ЭКГ — электрокардиограмма.

Практические рекомендации по сбору анамнеза представлены в разделах 3 и 4 “*Практических инструкций в электронной версии*”.

При подозрении на эпилептический припадок или психогенную атаку необходимо предпринять соответствующие действия. Проведя подробный сбор анамнеза, врач может провести дифференциальный диагноз между различными формами ТПС приблизительно в 60% случаев [12]. Для получения информации о несинкопальных ТПС обратитесь в разделы 7 и 8.

4.1.1. Диагностика синкопальных состояний

В случае подозрения на ТПС синкопального генеза в начале диагностического обследования следует провести первичное обследование, включающее:

- Тщательный сбор анамнеза, включая информацию о текущем и предшествующих приступах, а также свидетельства очевидцев или в личной беседе, или в ходе телефонного интервью.
- Осмотр, включая измерение АД в положении лежа и сидя.
- Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ).

На основании этих данных при необходимости может быть проведено дополнительное обследование (см. раздел 4.2.):

- Незамедлительное мониторирование ЭКГ при подозрении на аритмическое синкопе.

- Эхокардиографическое исследование при наличии известной патологии сердца, или подозрении на структурное поражение сердца, или синкопе, вторичное по отношению к сердечно-сосудистому заболеванию.

- Массаж каротидного синуса (МКС) у пациентов >40 лет.

- Тилт-тест при подозрении на синкопе, ассоциированное с ОГ, или рефлекторное синкопе.

- Анализы крови при наличии показаний, например, гематокрит или гемоглобин при подозрении на кровотечение, сатурацию крови кислородом и анализ газов крови при подозрении на гипоксию, тропонин при подозрении на синкопе, ассоциированное с ишемией миокарда, или Д-димер при подозрении на тромбоэмболию ветвей легочной артерии и т.д.

Даже в отсутствие независимого “золотого” стандарта диагностики синкопе, согласно консенсусу, первичное обследование может дать основания для постановки определенного или высоковероятного диагноза при выявлении приведенных в таблице рекомендаций диагностических критериев.

Диагностические критерии по результатам первичного обследования

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рефлекторное синкопе и ОГ		
Вероятность ВВС высока, если синкопе провоцируется болью, страхом, положением стоя и ассоциировано с типичными нарастающими проявлениями продромы (бледность, потливость и/или тошнота) [8, 13-17].	I	C
Вероятность ситуационного рефлекторного синкопе высока, если синкопе развивается во время или непосредственно после действия специфических триггеров, перечисленных в таблице 3 [8, 13-17].	I	C
Синкопе вследствие ОГ подтверждается, если синкопе развивается в положении стоя и при наличии сопутствующей значимой ОГ [18-24].	I	C
В отсутствие вышеперечисленных критериев рефлекторное синкопе и ОГ должны расцениваться как вероятные при наличии признаков, предполагающих рефлекторное синкопе или ОГ, и при отсутствии признаков, предполагающих кардиальное синкопе (см. таблицу 5).	IIa	C
Кардиальное синкопе		
Вероятность аритмического синкопе высока при наличии следующих изменений на ЭКГ [25-39]: — Персистирующая синусовая брадикардия <40 уд./мин или пауз за счет нарушения синоатриального проведения >3 сек во время бодрствования и в отсутствие физических нагрузок; — АВ-блокада II степени Мобитц II и АВ-блокада III степени; — Перемежающаяся левая и правая БЛНПГ; — ЖТ или пароксизмальная СВТ с высокой ЧСС; — Неустойчивые пароксизмы полиморфной ЖТ и удлинённый или короткий QT; или — Дисфункция имплантированного кардиостимулятора или ИКД с развитием нарушений сердечного проведения.	I	C
Синкопе, ассоциированное с ишемией миокарда, подтверждается при наличии доказательств острой ишемии миокарда с развитием или без развития инфаркта миокарда [25-39].	I	C
Синкопе вследствие структурных изменений в кардиопульмональной системе является высоковероятным при наличии у пациента пролабирующей миксомы сердца, тромба в левом предсердии, тяжелого аортального стеноза, эмболии ветвей легочной артерии или острого расслоения аорты.	I	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
Первичное обследование при синкопе, как указано в данном документе, может помочь определить причину синкопе у большинства пациентов. Соответствие приведенным выше определениям ВВС и ситуационного рефлекторного синкопе, и синкопе вследствие ОГ может расцениваться как определенный или высоковероятный диагноз независимо от выявления других изменений. У молодых лиц с синкопе неутонченного генеза вероятность кардиального синкопе является крайне низкой в отсутствие анамнеза сердечно-сосудистой патологии, семейного анамнеза внезапной смерти, в отсутствие синкопе в положении лежа или синкопе во время сна или физических нагрузок, обычных триггеров и при нормальной ЭКГ. Частота ВСС у лиц <35 лет соответствует 1-3/100000.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, БЛНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ВВС — вазовагальное синкопе, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардивертер-дефибрилятор, ОГ — ортостатическая гипотензия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЭКГ — электрокардиограмма.

Когда диагноз практически определен или высоковероятен, дальнейшее обследование не требуется и может быть назначено лечение при наличии показаний. В других случаях по результатам первичного обследования может быть выставлен предварительный диагноз при наличии признаков, указанных в таблице 5, в противном случае диагноз остается неясным.

Таблица 5

Клинические признаки, позволяющие поставить диагноз на основании первичного обследования

<p>Рефлекторное синкопе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Длительный анамнез рецидивирующих синкопе, в частности у лиц в возрасте моложе 40 лет • Возникновение после неприятного визуального образа, звука, запаха или боли • Связь с длительным пребыванием в положении стоя • Связь с приемом пищи • Связь с пребыванием в месте большого скопления людей и/или с высокой температурой окружающей среды • Признаки активации автономной нервной системы перед развитием синкопе: бледность, потливость и/или тошнота/рвота • Связь с поворотом головы или с давлением в области каротидного синуса (как при опухолях, во время бритья, при ношении узких воротничков) • Отсутствие сердечно-сосудистой патологии <p>Синкопе вследствие ОГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Во время или после пребывания в положении стоя • Продолжительное пребывание в положении стоя • Пребывание в положении стоя после напряжения • Постприандиальная гипотензия • Временная связь с началом или изменением дозировки препаратов с вазодепрессорным эффектом или диуретиков, способствующих развитию гипотензии • Наличие вегетативной нейропатии или паркинсонизма <p>Кардиальное синкопе</p> <ul style="list-style-type: none"> • Во время напряжения или при пребывания в положении лежа • Внезапное возникновение перебоев в работе сердца, вслед за которыми развивается синкопе • Семейный анамнез необъяснимой внезапной сердечной смерти в молодом возрасте • Наличие структурных изменений сердца или ишемическая болезнь сердца • Изменения ЭКГ, свидетельствующие о вероятности аритмического синкопе: <ul style="list-style-type: none"> — двухпучковая блокада (определяемая как правосторонняя или левосторонняя БЛНПГ в сочетании с блокадой передне-верхнего или задне-нижнего разветвления) — Другие нарушения внутрисердечного проведения (длительность QRS >0,12 сек) — АВ-блокада II степени Мобитц I и АВ-блокада I степени со значительным удлинением интервала PQ — Бессимптомная выраженная синусовая брадикардия (40-50 уд./мин) или фибрилляция предсердия (40-50 уд./мин) в отсутствие приема лекарств с отрицательным хронотропным действием — неустойчивая ЖТ — предвозбуждение желудочков — удлинённый или укороченный интервал QT — синдром ранней реполяризации — подъем сегмента ST с морфологией 1-го типа в отведениях V1-V3 (тип Бругада) — отрицательные зубцы T в правых прекардиальных отведениях, волны эpsilon, характерные для АДПЖ — гипертрофия левого желудочка, характерная для гипертрофической кардиомиопатии

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, БЛНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ЖТ — желудочковая тахикардия, ОГ — ортостатическая гипотензия, ЭКГ — электрокардиограмма.

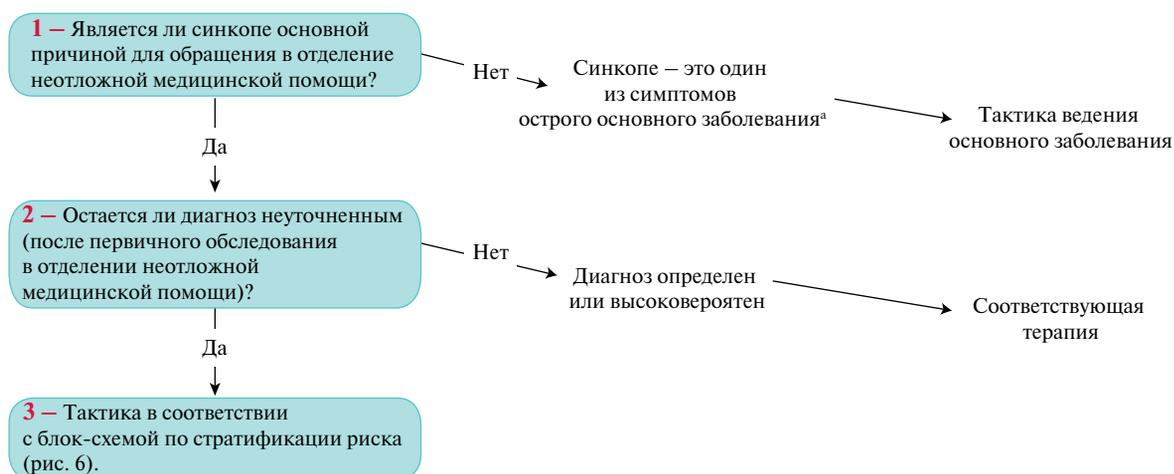


Рис. 5. Лечение пациентов, поступающих в отделение неотложной медицинской помощи в связи с транзиторной потерей сознания с подозрением на синкопе.

Примечания: модифицировано по Casagrande et al. [40]. ^a — например, включает тромбоэмболию ветвей легочной артерии, проявляющуюся одышкой, болью в грудной клетке, характерной для плеврита, и синкопе, но не травму вследствие синкопе.

4.1.2. Лечение синкопе в отделении неотложной медицинской помощи с учетом стратификации риска

Лечение ТПС в отделении неотложной медицинской помощи при подозрении на синкопе должно дать ответы на три ключевых вопроса:

- 1) Существует ли выявляемая серьезная причина, лежащая в основе развившегося синкопе?
- 2) Каков риск неблагоприятных исходов?
- 3) Нуждается ли пациент в госпитализации?

На рисунке 5 представлена блок-схема по лечению и стратификации риска пациентов, направленных в отделение неотложной медицинской помощи в связи с предположительным синкопе при ТПС (модифицировано по Casagrande et al. [40]).

Вопрос 1. Существует ли выявляемая серьезная причина, лежащая в основе развившегося синкопе?

Как правило, жалоба на синкопе может быть установлена. Для врача отделения неотложной медицинской помощи первичной целью является установление диагноза, особенно в случаях с потенциально

быстро развивающимся ухудшением состояния [41, 42]. Наиболее часто именно остро развившееся заболевание обуславливает неблагоприятные события в ранние сроки, нежели чем само синкопе [43]. Дальнейшее лечение должно быть направлено на коррекцию основной причины (рис. 5). Многие (40-45%) некардиоваскулярные и некоторые сердечно-сосудистые жизнеугрожающие состояния становятся очевидны уже при наблюдении в отделении неотложной медицинской помощи [44]. В таблице 6 приведены признаки высокого риска неблагоприятных последствий, которые предполагают наличие серьезных патологических состояний, и признаки низкого риска, которые предполагают роль неопасных причин в развитии синкопе.

Вопрос 2. Каков риск неблагоприятных исходов?

В таблице 6 приведены признаки высокого риска неблагоприятного исхода, а на рисунке 6 приведен алгоритм применения стратификации риска для определения дальнейшего лечения и прогнозирования.

Таблица 6

Признаки высокого (предполагающего тяжелое состояние) и низкого (предполагающего доброкачественное заболевание) риска у пациентов с синкопе при первичном обследовании в условиях отделения неотложной медицинской помощи

СИНКОПАЛЬНОЕ СОБЫТИЕ	
Низкий риск	
•	Связь с продромальными симптомами, характерными для рефлекторного синкопе (например, головокружение, чувство тепла, потливость, тошнота, рвота) [36, 49]
•	Возникновение после неприятного визуального образа, звука, запаха или боли [36, 49, 50]
•	Связь с длительным пребыванием в положении стоя, или в месте большого скопления людей, и/или с высокой температурой окружающей среды [36]
•	Связь с приемом пищи или постпрандиальное синкопе [51]
•	Триггером выступает кашель, акт дефекации или мочеиспускания [52]
•	Связь с поворотом головы или с давлением в области каротидного синуса (например, при опухолях, во время бритья, при ношении узких воротничков) [53]
•	Переход в вертикальное положение из положения лежа/сидя [54]

Высокий риск	
Большие критерии	
<ul style="list-style-type: none"> • Впервые возникший дискомфорт в грудной клетке, одышка, боль в животе или головная боль [26, 44, 55] • Синкопе во время напряжения или в положении лежа на спине [36] • Синкопе, развившееся сразу после внезапно возникшего учащенного сердцебиения [36] 	
Малые критерии (высокий риск только при наличии структурного поражения сердца или изменения на ЭКГ):	
<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие продромальных симптомов или короткая (<10 с) продрома [36, 38, 49, 56] • Семейный анамнез ВСС в молодом возрасте [57] • Синкопе, возникшее в положении сидя [54] 	
АНАМНЕЗ	
Низкий риск	
<ul style="list-style-type: none"> • Длительный анамнез (годы) рецидивирующих синкопе с признаками низкого риска и аналогичные признаки и черты у данного события [58] • Отсутствие структурного поражения сердца [27, 58] 	
Высокий риск	
Большие критерии	
<ul style="list-style-type: none"> • Выраженные структурные изменения сердца или ишемическая болезнь сердца (сердечная недостаточность, низкая ФВ ЛЖ или предшествующий инфаркт миокарда) [26, 27, 35, 55, 59] 	
ОСМОТР	
Низкий риск	
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальные показатели осмотра 	
Высокий риск	
Большие критерии	
<ul style="list-style-type: none"> • Необъяснимое снижение систолического АД <90 мм рт.ст. в отделении неотложной медицинской помощи [26, 55] • Подозрение на желудочно-кишечное кровотечение при ректальном осмотре [44] • Персистирующая брадикардия (<40 уд./мин) в бодрствующем состоянии и в отсутствие физических нагрузок • Систолический шум неуточненного генеза [60] 	
ЭКГ^a	
Низкий риск	
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальная ЭКГ [26, 35, 36, 55] 	
Высокий риск	
Большие критерии	Малые критерии (высокий риск только при анамнезе, характерном для аритмических синкопе)
ЭКГ-признаки острой ишемии миокарда	АВ-блокада II степени Мобиц I или АВ-блокада I степени с выраженным удлинением интервала PQ
АВ-блокада II степени Мобиц II или АВ-блокада III степени	Бессимптомная синусовая брадикардия легкой выраженности (40-50 в мин) или ФП (40-50 в мин) [56]
ФП с низкой ЧСЖ (<40 в мин)	Пароксизмальная СВТ или ФП [50]
Персистирующая синусовая брадикардия (<40 уд./мин) или рецидивирующая синоатриальная блокада или паузы на фоне синусового ритма >3 сек в бодрствующем состоянии или в отсутствие физической тренировки	Предвозбуждение желудочков
Блокада ножек пучка Гиса, нарушение внутрижелудочкового проведения, гипертрофия желудочков или зубцы Q, характерные для ишемической болезни сердца или кардиомиопатии [44, 56]	Короткий интервал QTc (≤340 мс) [46]
Устойчивая или неустойчивая ЖТ	Атипичные варианты ЭКГ типа Бругада [46]
Дисфункция имплантированного внутрисердечного устройства	Отрицательные зубцы Т в правых прекардиальных отведениях, эпсилон волны, характерные для АДПЖ [46]
Синдром Бругада 1 типа	
Поднятие сегмента ST с морфологическим типом 1 в отведениях V1-V3 (синдром Бругада)	
Интервал QTc >460 мс повторяющийся в 12ти отведениях ЭКГ и указывающий на LQTS [46]	

Примечание:^a — некоторые ЭКГ-признаки являются сами по себе диагностическими в отношении синкопе (см. рекомендации “Диагностические критерии”), в таких случаях показана соответствующая терапия без дальнейшего обследования. Мы настоятельно рекомендуем использовать стандартные критерии для определения патологических изменений на ЭКГ с целью точной верификации в условиях отделения неотложной медицинской помощи синдромов, определяемых по ЭКГ [61].

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, LQTS — синдром удлиненного интервала QT.

Стратификация риска важна по крайней мере по двум причинам:

1) Для выявления пациентов с вероятным низким риском, которые могут быть выписаны после получения соответствующего обучения.

2) Для выявления пациентов с вероятным высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний,

нуждающихся в экстренном обследовании, что может потребовать госпитализации.

У пациентов с высоким риском более вероятно развитие кардиальных синкопе. Структурное поражение сердца [25-27, 31, 35, 36, 45] и первичное электрическое заболевание сердца [46] являются основными факторами риска внезапной сердечной смерти

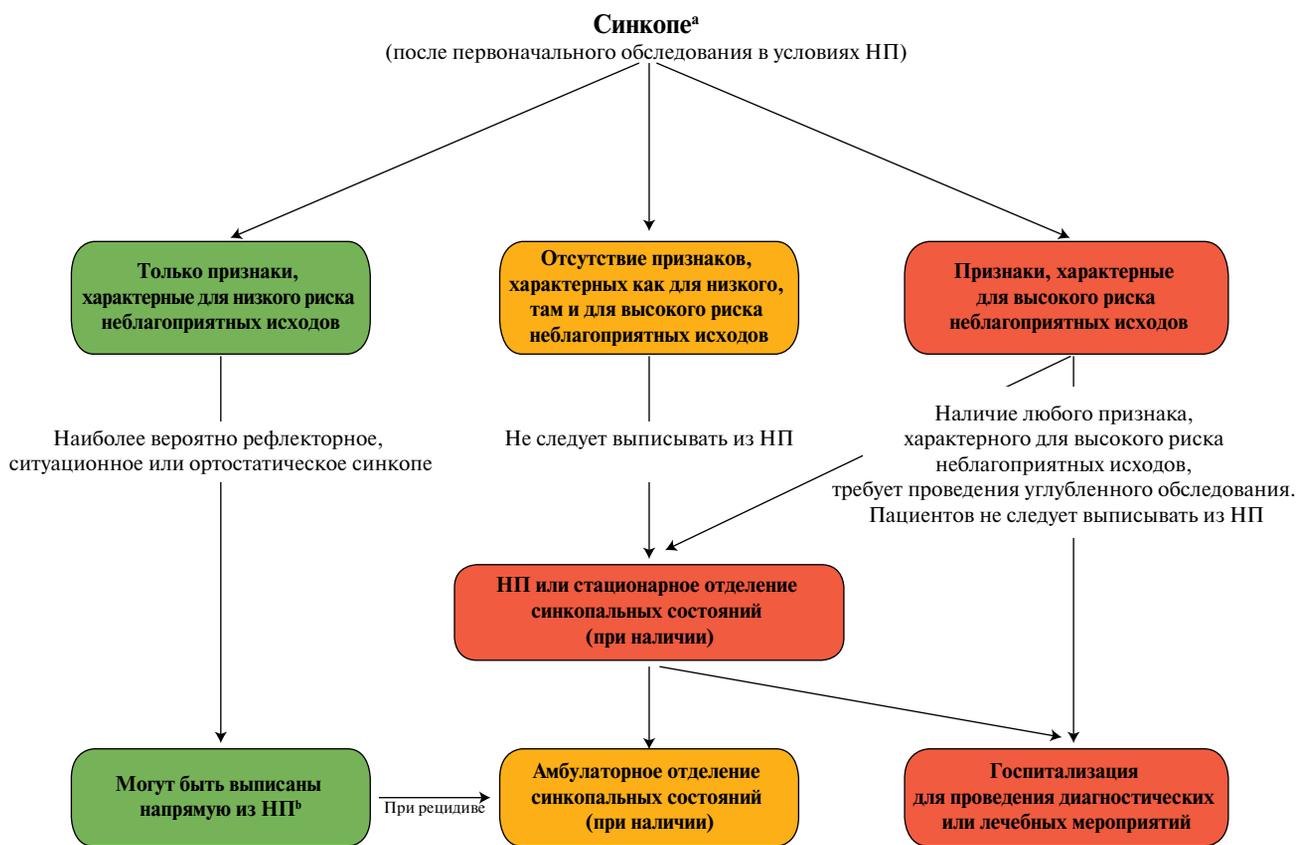


Рис. 6. Блок-схема стратификации риска в условиях отделения неотложной медицинской помощи.

Примечания: Признаки, характерные для пациентов высокого и низкого риска, представлены в таблице 6.

Пациенты с признаками, ассоциированными с низким риском неблагоприятных событий. Данной группе пациентов не требуется проведения дополнительных диагностических процедур в условиях отделения неотложной медицинской помощи, т.к. у них высока вероятность рефлекторного, ситуационного или ортостатического синкопе. Этим пациентам необходимы утешение, подбадривание, консультация (см. “Практические инструкции в электронной версии”, раздел 9.1: Информационный лист для пациентов с рефлекторными синкопе, разработанный ЕОК). Пациенты с признаками, ассоциированными с высоким риском неблагоприятных событий. Эти пациенты должны рассматриваться как группа высокого риска; им необходимо проведение углубленного обследования, им может потребоваться экстренное лечение и госпитализация. Эта группа требует наблюдения (хотя в настоящее время неясно, в течение какого периода времени, согласно данным большинства исследований, наблюдение до 6 часов в условиях отделения неотложной медицинской помощи и до 24 часов в стационаре) в условиях, где при ухудшении состояния могут быть оказаны реанимационные мероприятия [40, 62].

Пациенты с отсутствием признаков, ассоциированных как с высоким, так и с низким риском неблагоприятных событий. Для принятия решения о тактике в данной группе пациентов необходимо мнение экспертов по синкопальным состояниям, возможно, в данном случае медицинская помощь может быть безопасно оказана в амбулаторных условиях [63]. Не получено данных в пользу того, что госпитализация этих пациентов повлияет на их прогноз, в то время как доказано, что при синкопальных состояниях прогностически благоприятны наблюдение и лечение в условиях отделения неотложной медицинской помощи и/или срочный перевод в отделение синкопальных состояний [64, 65].

^а — результаты недавних исследований показали сходные исходы у лиц с пресинкопальными и синкопальными состояниями [66-68]. ^б — этим пациентам может потребоваться госпитализация в связи с наличием сопутствующих заболеваний, травм или общего благосостояния. При необходимости пациенты низкого риска могут быть направлены на лечение в амбулаторное отделение синкопальных состояний.

Сокращение: НП — отделение неотложной медицинской помощи.

(ВСС) и общей смертности среди больных с синкопе. У пациентов с низким риском больше вероятность развития рефлекторного синкопе и выше вероятность благоприятного прогноза [47]. ОГ ассоциирована с двукратным повышением риска фатального исхода вследствие тяжести сопутствующих заболеваний по сравнению с общей популяцией [48].

Вопрос 3. Нуждается ли пациент в госпитализации?

Госпитализируется приблизительно 50% пациентов, поступающих в отделения неотложной медицин-

ской помощи с синкопе (хотя показатели варьируют в пределах 12-86%) (см. “Дополнительные данные”, табл. 4). Внедрение правил принятия клинического решения и стандартных протоколов не привело к значимым изменениям данного показателя. Композитная оценка исходов свидетельствует о том, что в ближайшие 7-30 дней после синкопе фатальный исход регистрируется лишь у 0,8%, а у 6,9% выявляются нефатальные серьезные события во время пребывания в отделении неотложной медицинской помощи. В то же время еще у 3,6% регистрируются неблагопри-

ятные исходы после поступления в отделение неотложной медицинской помощи (см. “Дополнительные данные”, табл. 4). Необоснованная госпитализация у пациентов низкого риска может оказаться вредной

[87]. Хотя выявление пациентов высокого риска для обеспечения раннего, быстрого и углубленного обследования является необходимым, не всем пациентам высокого риска требуется госпитализация [80].

Тактика ведения пациентов с синкопе, поступивших в отделение неотложной медицинской помощи

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентов с низким риском неблагоприятных исходов с вероятным диагнозом рефлекторного или ситуационного синкопе или синкопе вследствие ОГ рекомендовано выписывать из отделения неотложной медицинской помощи [27, 35, 36, 49-54, 58, 62, 69].	I	B
Пациентам с высоким риском неблагоприятных исходов рекомендовано проводить раннее углубленное обследование в отделении синкопальных состояний или в палате наблюдения отделения неотложной медицинской помощи (при наличии) или госпитализация [26, 27, 35, 36, 44-46, 50, 55-57, 59, 60, 70-76].	I	B
Пациентам с промежуточным риском — не высоким и не низким риском неблагоприятных исходов — рекомендовано нахождение под наблюдением в отделении неотложной медицинской помощи или в отделении синкопальных состояний вместо госпитализации [40, 63-65, 77].	I	B
Баллы по шкалам стратификации риска могут использоваться для оценки риска неблагоприятных исходов в отделении неотложной медицинской помощи [78-86].	IIb	B

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- В отделении неотложной медицинской помощи лечение при пресинкопе должно быть таким же, как при синкопе, поскольку у этих состояний прогноз совпадает [66-68].
- Диагностические радиологические и лабораторные методы, такие как рентгенологическое обследование, компьютерная томография, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, Д-димер и маркеры повреждения миокарда обладают низким диагностическим потенциалом и эффективностью в отношении стратификации риска у пациентов с синкопе и не должны использоваться в рутинной практике без дополнительных показаний.
- Примерно у 10% пациентов, поступивших в отделение неотложной медицинской помощи с синкопе, отмечаются неблагоприятные исходы в течение 7-30 дней после обращения, при этом почти в половине случаев — после пребывания в отделении неотложной медицинской помощи (см. “Дополнительные данные”, табл. 4). Крайне важно выявлять пациентов высокого риска для обеспечения раннего, быстрого и полного обследования.
- Поскольку отделения синкопальных состояний являются как эффективными, так и результативными, в большинстве случаев раннее, быстрое и углубленное обследование может быть проведено в амбулаторных условиях (или в рамках отделения синкопальных состояний, или в палате наблюдения отделения неотложной медицинской помощи). Госпитализации подлежат только пациенты с риском развития ранних неблагоприятных исходов.
- Для снижения частоты необоснованных госпитализаций пациентам с синкопе и имплантированными внутрисердечными устройствами необходимо незамедлительно провести оценку функционирования данного устройства.
- Шкалы для стратификации риска не дают более точную информацию по сравнению с хорошим клиническим обследованием и не должны использоваться в качестве самостоятельного подхода для оценки риска в отделении неотложной медицинской помощи.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ОГ — ортостатическая гипотензия.

Диагностические мероприятия, процедуры и вмешательства, которые могут потребовать госпитализации пациентов высокого риска, приведены в таблице 7. Более того, Рабочая группа полагает, что внедрение в современные подходы к лечению и организации оказания медицинской помощи новых этапов, таких как палаты наблюдения в отделениях неотложной медицинской помощи и амбулаторные и стационарные отделения синкопальных состояний (рис. 6), является безопасной и эффективной альтернативой госпитализации в случаях, приведенных в таблице 7. На основании консенсусного документа [40] по опыту одного центра краткосрочное пребывание под наблюдением в течение ≤48 ч в отделении неотложной медицинской помощи со срочным переводом в отделение синкопальных состояний при необходимости снизило частоту госпитализаций до 29% [77]. Среди негоспитализированных пациентов 20% были выписаны после краткосрочного наблюдения в отделении неотложной медицинской помощи, 20% были в срочном порядке переведены в отделение синкопальных состояний и 31% больных были выписаны сразу из отделения неотложной медицинской помощи [77].

Шкалы стратификации риска. Существует несколько правил по принятию клинического решения в условиях отделения неотложной медицинской помощи, целью которых является оценка риска пациентов с синкопе с учетом анамнеза, данных обследования и ЭКГ (см. “Дополнительные данные”, табл. 3) [26, 34-36, 44, 88]. Ни одно из этих правил широко не используется в отделениях неотложной медицинской помощи из-за низкой чувствительности и специфичности по результатам внешней валидации или вследствие отсутствия последней [70, 78-85]. Правила принятия клинических решений при синкопе по эффективности предсказания ранних неблагоприятных исходов не превышают рутинную клиническую оценку [86]. Правила принятия клинических решений обладают прогностической значимостью в отношении неблагоприятных исходов, однако большинство фатальных и других неблагоприятных исходов, особенно отдаленных, у пациентов с синкопе ассоциированы в большей степени с основным заболеванием, а не непосредственно с синкопальным состоянием [56].

Несмотря на средний уровень качества доказательств, результаты нескольких исследований дали основания для принятия твердого консенсуса о том,

Таблица 7

Пациенты с синкопе высокого риска: критерии, свидетельствующие в пользу нахождения в отделении неотложной медицинской помощи в палате интенсивного наблюдения и/или быстрого перевода в отделение синкопальных состояний против госпитализации

В пользу первичного ведения в палате интенсивного наблюдения отделения неотложной медицинской помощи и/или быстрого перевода в отделение синкопальных состояний	В пользу госпитализации
<p>Признаки высокого риска И:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стабильное, известное органическое поражение сердца • Тяжелое хроническое заболевание • Синкопе во время напряжения • Синкопе во время пребывания в положении лежа или сидя • Синкопе без продромы • Учащенное сердцебиение во время синкопе • Выраженная синусовая брадикардия или синоатриальная блокада • Подозрение на дисфункцию имплантированного устройства или некорректное вмешательство • Предвозбуждение комплекса QRS • СВТ или пароксизмальная фибрилляция предсердий • ЭКГ, свидетельствующее о возможности наследственных аритмогенных заболеваний • ЭКГ, свидетельствующее о возможной АДПЖ 	<p>Признаки высокого риска И:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Любое потенциально тяжелое сопутствующее заболевание, требующее госпитализации • Травма, вызванная синкопе • Необходимость дальнейшего обследования и лечения при отсутствии возможности проведения другими способами (например, в палате интенсивного наблюдения), например, мониторингирование ЭКГ, эхокардиография, стресс-тест, электрофизиологическое исследование, ангиография, дисфункция имплантированного устройства и пр. • Необходимость лечения синкопе

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЭКГ — электрокардиограмма.

что существующие шкалы стратификации риска не обладают более высокими чувствительностью, специфичностью или прогностической значимостью в отношении предсказания краткосрочных неблагоприятных событий по сравнению с рутинной клинической оценкой. Таким образом, они не рекомендованы как самостоятельный метод для стратификации риска в условиях отделения неотложной медицинской помощи.

4.2. Диагностические мероприятия

4.2.1. Массаж каротидного синуса

Под гиперчувствительностью каротидного синуса понимают развитие паузы >3 сек и/или снижение систолического АД на >50 мм рт.ст. при воздействии на зону каротидного синуса. У пожилых мужчин без синкопальных событий данное явление наблюдается часто. Патологическая реакция регистрируется часто (≤40%) у пациентов без синкопе, особенно у лиц старшего возраста и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [89]. Гиперчувствительность каротидного синуса крайне редко встречается у лиц в возрасте <40 лет [90]. Специфичность теста возрастает, если спонтанное синкопе воспроизводится при проведении МКС. Только в 5% случаев синкопе было воспроизведено среди бессимптомных лиц в возрасте >65 лет [89]. По вышеуказанным причинам для постановки диагноза “синдром каротидного синуса” (СКС) требуется воспроизведение спонтанных симптомов, а также рефлекторный механизм синкопе у лиц с синкопальными состояниями неясного генеза. В этих случаях асистолия при МКС длится >6 сек [91]. Согласно приведенному определению, распространенность СКС составила 8,8%, когда МКС был про-

веден после первичного обследования 1855 пациентов в возрасте >40 лет с синкопе предположительно рефлекторного генеза [92, 93]. В многоцентровом исследовании [94], целью которого явилась валидация Рекомендаций ЕОК 2009г, среди 700 пациентов показания к проведению МКС были установлены у 73%, по данным первичного обследования, а диагноз был подтвержден у 12%. В разделе 5 “Практических инструкций в электронной версии” описаны подробная методика и результаты МКС.

Основные осложнения МКС включают неврологические проявления. При объединении результатов 4 исследований [90, 95-97], в которых анализировались данные 8720 пациентов, инсульты и ТИА зарегистрированы у 21 человека (0,24%).

Два метода применялись для оценки связи между патологическим ответом на МКС и спонтанными синкопе. Первый метод включал сравнение частоты развития синкопе до и после имплантации электро-стимулятора. По результатам нерандомизированных исследований, при наблюдении меньшая частота синкопе отмечалась у пациентов, которым проводилась стимуляция [98, 99]. При втором подходе проводился анализ частоты развития эпизодов асистолии у пациентов с кардиоингибиторным ответом при МКС с использованием имплантируемого устройства. Длительные паузы часто регистрировались в двух исследованиях, в которых применялся данный метод [100, 101]. Эти результаты позволяют предположить, что положительный ответ на МКС с воспроизведением симптомов у пациентов с синкопе обладает прогностической ценностью в отношении развития спонтанной асистолии.

Согласно консенсусу, для постановки диагноза СКС требуется как воспроизведение спонтанных симптомов при проведении МКС, так и клинических признаков спонтанного синкопе предположительно рефлекторного генеза. Уровень доказательств расценивается как умеренный, и данное решение базируется на данных исследований корреляции показателей ЭКГ при МКС и во время спонтанных событий, а также косвенно — на данных исследований эффективности электростимуляции. Дальнейшие исследования могут оказать значимое влияние на нашу оценку этого эффекта и способствовать ее изменению.

Массаж каротидного синуса

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания Выполнение МКС показано у пациентов в возрасте >40 лет с синкопе неясного генеза, но предположительно развивающегося по рефлекторному механизму [92-94].	I	B
Диагностические критерии СКС подтверждается, если МКС провоцирует развитие брадикардии (асистолии) и/или гипотензии, воспроизводя спонтанные симптомы, а также, если имеются клинические признаки, характерные для рефлекторного синкопе [89, 90, 92, 93, 98-102].	I	B
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> СКС подтверждается анамнезом синкопе и его воспроизведение при МКС; положительный тест МКС без анамнеза синкопе свидетельствует о гиперчувствительности каротидного синуса [89, 90, 92, 93]. Гиперчувствительность каротидного синуса у пациентов с синкопе неясного генеза может обладать низкой чувствительностью, т. к. выявляется среди пожилых людей у <40%, и при определении механизма синкопе информацию следует интерпретировать с осторожностью. МКС следует проводить в положении лежа и сидя при непрерывном мониторинговании АД beat-to-beat. С большей вероятностью такой подход может использоваться в лаборатории, где проводится тилт-тест [90]. Хотя неврологические осложнения регистрируются очень редко [90, 95-97], риск развития ТИА при МКС требует осторожного проведения теста у лиц с перенесенными ранее ТИА, инсультами, известным стенозом сонных артерий >70%. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.
Сокращения: АД — артериальное давление, МКС — массаж каротидного синуса, СКС — синдром каротидного синуса, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

4.2.2. Ортостатическая проба

При переходе из горизонтального положения в вертикальное происходит перераспределение крови из грудной клетки в нижние конечности и брюшную полость, что ведет к уменьшению венозного возврата и сердечного выброса. В отсутствие компенсаторных механизмов падение АД может привести к синкопе [20, 103, 104]. Консенсус определил диагностические критерии ОГ [6].

В настоящее время используются три метода для оценки ответа на изменение положения тела — перехода из горизонтального положения в вертикальное [20, 103, 104]: активный ортостаз (стояние) (см. раздел 4.2.2.1), тилт-тест (см. раздел 4.2.2.2) и суточное мониторирование АД (СМАД) (см. раздел 4.2.3.4).

4.2.2.1. Активный ортостаз

Показания. Проба используется для дифференциальной диагностики непереносимости ортостаза (см. *Web таблицу 1* в “Практических инструкциях в электронной версии”). Благодаря повсеместному применению и простоте использования, сфигмоманометр является подходящим инструментом для применения в рутинной практике для оценки классической и отсроченной ОГ. Автоматические устройства с плечевыми манжетами, которые запрограммированы для проведения повторных и подтверждающих измерений при противоречивых данных, не подходят в данном случае из-за быстрого снижения АД при ОГ. При использовании сфигмоманометра невозможно провести >4 измерений АД в мин без окклюзии венозного кровотока. При необходимости проведения более частых измерений, как при ранней ОГ, рекомендовано непрерывное beat-to-beat мониторирование АД [20, 103, 104].

Диагностические критерии. Патологическое снижение АД характеризуется прогрессирующим и устойчивым снижением систолического АД ≥ 20 мм рт.ст. и более или диастолического АД ≥ 10 мм

Таблица 8

Взаимосвязь непереносимости ортостаза и ортостатической гипотензии

		Анамнез синкопе и жалоб при ортостазе	
		ОГ высоковероятна: синкопе и пресинкопе возникают в положении стоя, отсутствуют в положении лежа и менее выражены или отсутствуют в положении сидя; склонность к возникновению по утрам; переход в положение сидя или лежа могут облегчить симптомы; жалобы могут быть более выраженными сразу после нагрузки, после приема пищи или при высокой температуре окружающей среды; отсутствует “вегетативная активация”	Вероятна связь с ОГ: присутствуют не все признаки, характерные для ОГ
Измерение АД в горизонтальном и вертикальном положениях	Патологическое падение АД, сопровождающееся появлением симптомов	Синкопе вследствие ОГ (Класс I)	Вероятна связь синкопе с ОГ (Класс IIa)
	Бессимптомное патологическое снижение АД	Вероятна связь синкопе с ОГ (Класс IIa)	Синкопе может быть связано с ОГ (Класс IIb)
	Патологическое снижение АД отсутствует	Нет подтверждения	Нет подтверждения

Сокращения: АД — артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотензия.

рт.ст. и более по сравнению с исходным или снижением систолического АД <90 мм рт.ст. Добавлением последнего параметра о пороге 90 мм рт.ст. данное определение ОГ отличается от консенсуса 2011г [6]. Эксперты рабочей группы полагают, что добавление абсолютного порогового значения систолического АД 90 мм рт.ст. является полезным, особенно у пациентов с АД в положении лежа <110 мм рт.ст. Изолированное снижение диастолического АД встречается крайне редко, и его клиническая значимость для диагностики ОГ неясна. Повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ортостазе, как правило, изменено или отсутствует (обычно не превышает 10 уд./мин) у пациентов с нейрогенной ОГ, но увеличивается или оказывается избыточным у пациентов с анемией или гиповолемией. Для оценки вероятности того, что синкопе и жалобы при ортостазе связаны с ОГ, следует обратиться к таблице 8.

Проба с активным ортостазом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
При первичном обследовании пациентов с синкопе показано проведение повторных определений АД с помощью сфигмоманометра и ЧСС в положении лежа и при ортостазе в течение 3 мин [20, 103, 104].	I	C
Непрерывное beat-to-beat неинвазивное мониторирование АД и ЧСС может быть предпочтительным методом при подозрении на кратковременные колебания АД, например, при ранней ОГ [20, 103, 104].	Ib	C
Диагностические критерии		
Синкопе вследствие ОГ считается подтвержденным при наличии снижения систолического АД на ≥20 мм рт.ст. или диастолического АД на ≥10 мм рт.ст. по сравнению с исходным или при наличии снижения систолического АД <90 мм рт.ст., что воспроизводит спонтанные симптомы [6, 20, 103, 104].	I	C
Синкопе вследствие ОГ может рассматриваться как вероятное при наличии бессимптомного снижения систолического АД на ≥20 мм рт.ст., или диастолического АД на ≥10 мм рт.ст. по сравнению с исходным, или снижения систолического АД <90 мм рт.ст., при этом симптомы (анамнестически) характерны для ОГ [6, 20, 103, 104].	Ia	C
Синкопе вследствие ОГ может рассматриваться как вероятное при наличии бессимптомного снижения систолического АД на ≥20 мм рт.ст. или диастолического АД на ≥10 мм рт.ст. по сравнению с исходным или снижения систолического АД <90 мм рт.ст., при этом не все признаки (анамнестически) характерны для ОГ [6, 20, 103, 104].	Ia	C
СПОТ следует рассматривать как вероятный при наличии повышения ЧСС в ортостазе (>30 уд./мин или увеличение до >120 уд./мин в течение 10 мин после активного ортостаза) в отсутствие ОГ, при которой воспроизводятся спонтанные симптомы [6, 20, 103, 104].	Ia	C

Синкопе вследствие ОГ может рассматриваться как возможное при наличии бессимптомного снижения систолического АД на ≥20 мм рт.ст. или диастолического АД на ≥10 мм рт.ст. по сравнению с исходным или снижения систолического АД <90 мм рт.ст., при этом симптомы (анамнестически) менее характерны для ОГ [6, 20, 103, 104].	Ib	C
--	----	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотензия, ЧСС — частота сердечных сокращений, СПОТ — синдром постуральной ортостатической тахикардии.

4.2.2.2. Тилт-тест

С момента появления в 1986г [105] опубликовано множество протоколов, отличающихся по исходной фазе стабилизации, длительности, углу подъема, типу поддержки и фармакологической провокации. Наиболее часто используются тринитроглицерин (ТНГ) 300-400 мкг сублингвально после 20-минутной немедикаментозной фазы [106, 107] и внутривенное введение изопроterenолола в нарастающей дозе до увеличения ЧСС в среднем на 20-25% от исходной (обычно ≤3 мкг/мин) [108, 109]. В недавно опубликованном систематическом обзоре [110] среди пациентов с синкопе общая частота положительного результата для протокола с ТНГ составила 66%, а для протокола с изопроterenололом — 61%; соответствующие показатели у лиц без синкопе (контрольная группа) варьировали в пределах 11-14%. Проба позволила разделить пациентов с синкопе и лиц контрольной группы с отношением шансов, равным 12. В разделе 6 “*Практических инструкций в электронной версии*” описаны методология и классификация ответов. Проведение видеозаписи во время тилт-теста обеспечит объективную повторную оценку клинических симптомов и их связи с изменениями АД и ЧСС, а также вклада брадикардии и гипотензии в развитие синкопе (см. раздел 5.2.6.3 и видео в “*Практических инструкциях в электронной версии*”, раздел 6.3.15) и дифференцировать ВВС и ППС (см. раздел 4.2.5).

Синкопе, спровоцированному во время тилт-теста, клинически соответствует синкопальное состояние, триггером для которого является длительное пребывание в положении стоя. Проведение теста следует рассмотреть в следующих случаях: (1) для подтверждения диагноза рефлекторного синкопе у пациентов, у которых предположительный диагноз не подтвердился в ходе первичного обследования [105-109, 111] и (2) для оценки вегетативной дисфункции, особенно для воспроизведения отсроченной ОГ (которая не может быть выявлена в пробе с пассивным ортостазом из-за отсроченного возникновения) [23, 24, 112, 113] и синдрома постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) [114]. Данная проба может быть полезной для дифференциальной диагностики синкопе и ППС [115-117].

Тилт-тест обладает ограниченными возможностями для оценки эффективности лечения [118].

Однако тилт-тест широко применяется как способ выявления склонности пациента к развитию рефлекторного синкопе, особенно склонности к гипотензии (вазодепрессорный тип), и, следовательно, для начала терапии (например, физические маневры, см. раздел 5) [119-121].

Конечной целью тилт-теста является воспроизведение симптомов, а также характерного паттерна кровообращения, а именно рефлекторной гипотензии/брадикардии, ОГ, СПОТ или ППС. В разделе 6 “Практических инструкций в электронной версии” представлены варианты паттернов при тилт-тестах.

Интерпретация результатов тилт-теста у пациентов с рефлекторными синкопе. В некоторых исследованиях [122, 123] сравнивали ответ на тилт-тест с изменениями при спонтанных синкопе, зарегистрированных с помощью имплантированных петлевых ЭКГ-регистраторов (ИПР). Если положительный кардиоингибиторный ответ во время тилт-теста с высокой вероятностью предсказывает спонтанное синкопе, сопровождающееся асистолией, выявление положительного вазодепрессорного, смешанного или даже отрицательного ответа не исключает наличие асистолии при спонтанном синкопе [122, 123].

Тилт-тест

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
У пациентов с подозрением на рефлекторное синкопе, ОГ, СПОТ или ППС следует рассмотреть проведение тилт-теста [23, 24, 105-109, 111-117].	IIa	B
Проведение тилт-теста следует рассмотреть с целью обучения пациентов распознавать симптомы и использовать физические маневры [119-121].	IIb	B
Диагностические критерии		
Рефлекторное синкопе, ОГ, СПОТ или ППС должны расцениваться как вероятные, если во время тилт-теста воспроизводятся симптомы и характерные гемодинамические изменения этих состояний [23, 24, 105-109, 111-117].	IIa	B
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> Отрицательный тилт-тест не исключает диагноз рефлекторного синкопе. Если чувствительность и специфичность соответствуют приемлемому уровню при оценке у пациентов с ВВС и у здоровых лиц, в обычных клинических условиях при оценке пациентов с синкопе неясного генеза тилт-тест предполагает наличие <i>склонности к гипотензии</i>, которая может существовать не только у лиц с рефлекторными синкопе, но и при других формах синкопе, включая некоторые варианты кардиального синкопе. Концепция выявления предрасположенности к гипотензии, а не постановки диагноза имеет большое практическое значение, т. к. наличие или отсутствие склонности к гипотензии играет значительную роль в проведении терапии с помощью электростимуляции у пациентов с рефлекторными синкопе и при назначении гипотензивных препаратов, что часто встречается у пожилых пациентов с синкопе (см. раздел 5.1. и 5.2). Положительный кардиоингибиторный ответ при тилт-тесте с высокой вероятностью свидетельствует о спонтанном синкопе с асистолией; это важно для выбора терапевтических вмешательств и при рассмотрении кардиоэлектростимуляции (см. раздел 5.2.6). В то же время наличие положительного вазодепрессорного, смешанного или даже отрицательного ответа не исключает наличие асистолии при спонтанном синкопе [122, 123]. Тилт-тест может быть полезен для дифференциальной диагностики синкопе и патологических движений при эпилепсии [137]. Тилт-тест может быть полезен для дифференциальной диагностики синкопе и падений [23]. Тилт-тест может быть полезен для дифференциальной диагностики синкопе и ППС. При подозрении на ППС предпочтительнее проводить тилт-тест одновременно с мониторингом ЭЭГ; нормальная ЭЭГ подтверждает диагноз [116, 117]. В отсутствие ЭЭГ видеорегистрация может быть полезной для подтверждения диагноза. Тилт-тест не следует проводить для оценки эффективности лекарственной терапии [118]. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВВС — вазовагальное синкопе, ОГ — ортостатическая гипотензия, ППС — психогенное псевдосинкопе, СПОТ — синдром постуральной ортостатической тахикардии, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

Тилт-тест обладает приемлемыми чувствительностью [124] и специфичностью [106, 124, 125] при оценке у пациентов с истинным ВВС или без анамнеза синкопе. Однако невозможно применить данный тест у пациентов с синкопе неясного генеза, когда ожидается, что тилт-тест будет иметь решающее значение. В этих ситуациях тилт-тест не оправдывает ожиданий (рис. 7). Действительно, тилт-тест оказался положительным у 51-56% пациентов с атипичными клиническими проявлениями, дающими основание предположить рефлекторный механизм синкопе [106, 124-128] у 30-36% у лиц с синкопе неясного генеза после проведения полного обследования [124, 129], и у 45-47% у лиц с истинными кардиальными, аритмическими

синкопе [130, 131]. Другими словами, тилт-тест дает малое диагностическое преимущество в тех случаях, когда оно наиболее необходимо. У этих пациентов положительный результат тилт-теста выявляет восприимчивость к ортостатическому стрессу [132]. Такая *склонность к гипотензии* играет роль в развитии синкопе независимо от причинных факторов и механизмы развития синкопе. Например, при аритмическом синкопе, спровоцированном пароксизмом предсердной тахикардии, роль комбинации механизмов, включающей нарушение ритма и склонность к гипотензии, подтвердилась тилт-тестом [130, 131]. Аналогично, многофакторные механизмы, вероятно, играют роль при других типах кардиального синкопе, напри-



Рис. 7. Частота положительного результата тилт-теста при различных клинических состояниях.

Примечание: в этих исследованиях, включавших 1453 пациента с синкопе и 407 лиц контрольной группы без синкопе, использовали Вестминстерский протокол для пассивного тилт-теста [125], итальянский протокол для тилт-теста с тринитроглицерином [106] и протокол в хломипрамином [124]. Исследования, в которых применялись другие протоколы тилт-теста, например, проба с изопроterenолом, не включались в анализ.

Сокращения: ТНГ — тринитроглицерин, ВВС — вазовагальное синкопе.

мер, при аортальном стенозе [133], гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [134], и синдроме слабости синусового узла (СССУ) [135, 136]. Наличие или отсутствие предрасположенности объясняет возникновение синкопе у одних и отсутствие их у других при сопоставимой тяжести структурного поражения сердца или нарушений ритма. Тилт-тест следует рассматривать как способ выявления склонности к гипотензии, а не метод диагностики ВВС. Такой подход рационален с точки зрения терапевтической практики (см. разделы 5.1 и 5.2).

4.2.3. Основные пробы оценки вегетативной нервной системы

Оценка вегетативной нервной системы помогает выявить вегетативную дисфункцию как причину развития синкопе.

4.2.3.1. Проба (маневр) Вальсальвы

Методология проведения пробы Вальсальвы описана в разделе 7.1.1 “*Практических инструкций в электронной версии*” и в *Web видео 2*. Получены доказательства, что отсутствие повышения АД и ЧСС во время пробы Вальсальвы является патогномичным признаком нейрогенной ОГ, встречающейся при первичной или вторичной вегетативной дисфункции, а степень гипотензии и/или отсутствие компенсаторных механизмов во время форсированного выдоха обычно коррелирует с выраженностью вегетативной дисфункции и связанных с ней симптомов [138-143]. Напротив, выраженное снижение АД, пре-

вышающее ожидаемые при форсированном выдохе пределы, при нормальном хронотропном ответе во время пробы может встречаться у пациентов с подозрением на ситуационное синкопе, т.е. синкопе, возникающее при определенных ситуациях, например, при кашле, игре на духовых инструментах, при пении, занятия тяжелой атлетикой [144].

4.2.3.2. Проба с глубоким дыханием (дыхательная проба)

Методология проведения пробы с глубокого дыхания описана в разделе 7.1.2 “*Практических инструкций в электронной версии*”. В физиологических условиях во время вдоха ЧСС повышается, а во время выдоха — понижается. У здоровых людей в возрасте >50 лет вариабельность ЧСС при дыхании (получившая название экспираторно-инспираторный индекс или индекс E/I) составляет ≥ 15 уд./мин [145]. Согласно консенсусу, изменение или отсутствие вариабельности свидетельствует о дисфункции парасимпатической системы [142, 143, 146, 147].

4.2.3.3. Другие тесты оценки вегетативной нервной системы

Другие тесты оценки симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы включают расчет отношения 30:15, холодной прессорный тест, тест сжатия кисти в кулак, пробу с устным счетом. Уровень доказательств того, что эти пробы могут быть полезны, расценивается как невысокий [13, 142, 143, 147].

4.2.3.4. Суточное мониторирование АД и мониторирование АД в домашних условиях

24-часовое СМАД и мониторирование АД в домашних условиях (ДМАД) все шире используется для диагностики и мониторинга эффективности лечения артериальной гипертензии [148]. Показано, что ОГ часто ассоциирована с недостаточным снижением АД ночью, так называемым профилем “non-dipping” и даже “reverse dipping”, у пациентов с вегетативной дисфункцией, приводя к соответствующим последствиям в отношении терапии и прогноза [140, 148-151] (см. “*Практические инструкции в электронной версии*”, раздел 7.1.3). У этих пациентов СМАД позволяет оценить гипертензию в ночное время, постпрандиальную гипотензию, гипотензию, ассоциированную с физическими нагрузками и приемом лекарств, а также отслеживать побочные эффекты схем терапии, направленных на предотвращение эпизодов гипотензии, и выявлять такие сопутствующие состояния, как апноэ во время сна [152]. Получены слабые доказательства того, что с помощью СМАД можно с большей точностью установить степень ОГ при повседневных видах деятельности, чем при отдельных офисных измерениях АД [153].

ДМАД может использоваться для оценки причин непереносимости ортостаза, т.е. для выяснения связи симптомов с ОГ или с другими причинами, такими как

вертиго, моторные нарушения при болезни Паркинсона или мультисистемная атрофия. Полученные данные соответствуют доказательствам слабого уровня. Наконец, ДМАД может использоваться для подтверждения не низкого уровня АД во время эпизодов ППС [154].

Основные функциональные пробы для оценки вегетативной нервной системы

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Проба Вальсальвы		
Пробу Вальсальвы следует провести для оценки вегетативной функции у пациентов с подозрением на нейрогенную ОГ [138-143].	IIa	B
Пробу Вальсальвы можно провести для подтверждения склонности к гипотензии при ситуационных синкопе, например, при кашле, игре на духовых инструментах, пении, занятиях тяжелой атлетикой [144].	IIb	C
Проба с глубоким дыханием		
Пробу с глубоким дыханием следует провести для оценки вегетативной функции у пациентов с подозрением на нейрогенную ОГ [142, 143, 146, 147].	IIa	B
Другие функциональные пробы для оценки вегетативной нервной системы		
Другие функциональные пробы для оценки вегетативной нервной системы (оценка отношения 30:15, холодовой прессорный тест, тест сжатия кисти в кулак, проба с устным счетом) могут рассматриваться для оценки функции вегетативной нервной системы у пациентов с подозрением на нейрогенную ОГ [13, 142, 143, 147].	IIb	C
СМАД		
Рекомендовано проводить СМАД для выявления ночной гипертензии у пациентов с вегетативной дисфункцией [140, 148-151].	I	B
СМАД следует проводить для выявления и мониторинга выраженности ОГ и гипертензии в горизонтальном положении в повседневных условиях у пациентов с вегетативной дисфункцией [152, 153].	IIa	C
СМАД и ДМАД могут быть проведены для определения патологически низкого АД во время эпизодов, вызывающих подозрение о непереносимости ортостаза.	IIb	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с подозрением на ситуационное синкопе при наличии возможности необходимо воспроизвести триггерную ситуацию (например, кашель, глотание, смех, игра на духовых инструментах, занятия тяжелой атлетикой) при непрерывном beat-to-beat мониторинге АД и ЧСС. При интерпретации результатов функциональных проб для оценки состояния вегетативной нервной системы следует учитывать влияние возраста и пола [145, 155-157]. У пациентов с деменцией может быть снижен комплаинс при проведении функциональных проб для оценки состояния вегетативной нервной системы. У пациентов с тремором или с. паркинсонизма могут возникнуть сложности с проведением теста сжатия кисти в кулак. Пациенты с синдромом Рейно могут испытывать дискомфорт при проведении холодого прессорного теста [147]. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДМАД — мониторинг артериального давления в домашних условиях, ОГ — ортостатическая гипотензия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЧСС — частота сердечных сокращений.

4.2.4. Мониторирование электрокардиограммы

Роль мониторирования ЭКГ не может быть определена изолированно. Как правило, мониторирование ЭКГ показано только в случаях высокой претестовой вероятности выявления нарушений ритма, ассоциированных с синкопе, указанных в таблице 5.

4.2.4.1. Мониторирование ЭКГ в условиях стационара (внутрибольничное)

Мониторирование ЭКГ в условиях стационара (прикроватное или с использованием телеметрии) должно проводиться у пациентов с признаками высокого риска развития неблагоприятных событий (см. табл. 6) с подозрением на аритмическое синкопе, особенно если мониторирование проводится сразу после развития синкопе. Несмотря на то, что диагностическая эффективность мониторирования ЭКГ варьирует в пределах 1,9-17,6% [158-160], оно обосновано необходимостью снижения риска ранних неблагоприятных событий для пациента.

4.2.4.2. Холтеровское мониторирование ЭКГ

В связи с тем, что у большинства пациентов симптомы не повторяются во время мониторирования ЭКГ, истинная польза от Холтеровского мониторирования при синкопе не превышает 1-2% в неотобранной популяции больных. У 15% больных симптомы не ассоциированы с нарушениями ритма сердца [161]. Таким образом, у этих пациентов нарушения ритма могут быть исключены как причина синкопе. Холтеровское мониторирование при синкопе является недорогим методом обследования в отношении его проведения, однако оказывается дорогостоящим при оценке цены за поставленный диагноз [162]. При частых симптомных синкопе холтеровское мониторирование приобретает большее значение. Наличие ежедневных одиночных и множественных эпизодов потери сознания повышают вероятность выявления связи между симптомами и изменениями на ЭКГ.

4.2.4.3. Внешние устройства для длительной регистрации событий

Регистраторы событий — это внешние устройства, которые используются пациентом при возникновении симптомов. Они используются при жалобах на учащенное сердцебиение [163], но играют крайне ограниченную роль при обследовании лиц с синкопе.

4.2.4.4. Приложения для смартфонов

Так как до настоящего времени приложения для смартфонов используются для регистрации ЭКГ в режиме реального времени, их роль в диагностике синкопе ограничена по той же причине, что и в случае внешних устройств регистрации событий [164, 165]. Однако видеозаписи в домашних условиях могут

быть полезны при любых вариантах ТПС (см. раздел 4.2.5.2).

4.2.4.5. Внешние ИПР

В целом внешние ИПР обладают большей диагностической значимостью по сравнению с холтеровским мониторингом ЭКГ [162]. Внешние ИПР могут быть полезны при обследовании пациентов с относительно частыми синкопальными состояниями [166-168]. В недавно опубликованном многоцентровом международном регистре частота выявления нарушений ритма при синкопе составила 24,5%, при этом наиболее часто выявлялись брадиаритмии; сильным предиктором выявления нарушений оказалось раннее проведение мониторинга после события [166].

4.2.4.6. Удаленное (в домашних условиях) мониторинг с использованием телеметрии

Недавно были разработаны внешние и имплантируемые устройства для непрерывной регистрации ЭКГ или обладающие 24-часовой циклической памятью с возможностью беспроводной передачи сигнала (в режиме реального времени) в сервисный центр. Ряд недавно проведенных исследований показал, что удаленное мониторинг увеличивает вероятность выявления нарушений ритма и обеспечивает более раннюю постановку диагноза [169-171].

4.2.4.7. Имплантируемые под кожу регистраторы ЭКГ

Опубликован метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [172-176], в которых 660 пациентов с синкопе неясного генеза были рандомизированы или в группу общепринятой тактики ведения с применением внешнего ИПР, тилт-теста и электрофизиологического исследования (ЭФИ), или в группу длительного мониторинга с помощью ИПР. Согласно результатам, выполнение имплантации ИПР на первом этапе обследования обеспечивает повышение относительной вероятности постановки диагноза в 3,7 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 2,7-5,0), по сравнению с общепринятой тактикой (см. *“Дополнительные данные”, табл. 5*). По сравнению с общепринятой тактикой, соотношение стоимость-эффективность оказалось более выгодным при применении ИПР [172, 173, 177, 178].

По результатам кумулятивного анализа данных девяти исследований [179], включивших 506 пациентов с синкопе неясного генеза и отрицательными результатами обследования, взаимосвязь между синкопе и изменениями ЭКГ была выявлена у 176 пациентов (35%); среди них у 56% выявлена асистолия (или брадикардия в нескольких случаях) во время зарегистрированного события, у 11% — тахикардия, а у 33% нарушений ритма не было выявлено. Связь

между пресинкопе и нарушениями ритма была существенно менее значимой по сравнению с синкопе. Сходные результаты были получены при применении ИПР на раннем этапе обследования пациентов с рецидивирующими синкопе неясного генеза, в отсутствие критериев высокого риска неблагоприятного прогноза и структурного поражения сердца [176, 180-183] и при подозрении на рефлекторное синкопе [184-186]. В частности, паузы вследствие асистолии во время синкопе были выявлены примерно у 50% пациентов.

ИПР изучались еще в нескольких областях, помимо синкопе неясного генеза:

- У пациентов с блокадой ножек пучка Гиса (БНПГ), у которых вероятно наличие транзиторной атриовентрикулярной (АВ)-блокады, несмотря на отрицательные результаты ЭФИ: по кумулятивным данным трех исследований [174, 187, 188] нарушения ритма были выявлены у 41% пациентов (пароксизмальная АВ-блокада в 70%) с помощью ИПР (см. *“Дополнительные данные”, табл. 6*).

- У пациентов с подозрением на эпилепсию, у которых терапия оказалась неэффективна: при анализе кумулятивных данных у 62% пациентов приступ был задокументирован с помощью ИПР, а нарушения ритма были выявлены в 26% случаев [137, 189-191] (см. *“Дополнительные данные”, табл. 7*).

- У пациентов с необъяснимыми падениями: при кумулятивном анализе данных с помощью ИПР приступ был задокументирован у 70% пациентов, при этом нарушения ритма послужили причиной в 14% случаев [191-194] (см. *“Дополнительные данные”, табл. 8*).

- У пациентов с ГКМП, аритмогенной дисплазией правого желудочка (АДПЖ) или с первичной электрической болезнью сердца (см. раздел 5.4).

4.2.4.8. Диагностические критерии

В качестве золотого стандарта диагностики аритмического синкопе считается выявление связи между симптомами и регистрируемыми изменениями на ЭКГ [195, 196]. Некоторые авторы признают диагностически значимым выявление асимптомных значимых аритмий — длительные асистолии (≥ 3 сек), быстрые суправентрикулярные тахикардии (СВТ) (т.е. с ЧСС >160 уд./мин в течение >32 ударов) или желудочковая тахикардия (ЖТ) [185, 188, 197-199]. С другой стороны, хотя отсутствие регистрации аритмии во время синкопе не может расцениваться как специфический диагноз, это позволяет исключить нарушение ритма как механизм синкопального состояния. Указанный диагностический критерий косвенно базируется на пользе применения специфических лечебных подходов, основанных на мониторинге ЭКГ для профилактики рецидивов синкопе [172, 184-186, 188, 200].

Несмотря на средний уровень имеющихся доказательств, согласно консенсусу, основанному на данных нескольких контролируемых исследований, наличие связи между симптомами документированной аритмии или наличие бессимптомных значимых нарушений ритма (критерии приведены выше) дает основание для установления причины синкопе и требует назначения специфической терапии.

Основным ограничением любого регистрирующего ЭКГ устройства является невозможность одновременной регистрации АД. При рефлекторных синкопе выявление брадикардии/асистолии во время синкопе не исключает вероятность развития скрытого гипотензивного рефлекса как основной причины синкопе, в то время как брадикардия/асистолия развивается вторично. Этот вопрос является принципиально важным при определении тактики лечения (см. раздел 5). Классификация зарегистрированных ЭКГ с указанием возможных патогенетических механизмов приведена в *Web таблице 6* и в разделе 8 *“Практических инструкций в электронной версии”*.

ЭКГ мониторинг

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
Мониторирование в условиях стационара (прикроватное или с использованием телеметрии) незамедлительно после эпизода синкопе показано пациентам высокого риска развития неблагоприятных исходов (см. табл. 6).	I	C
Холтеровское мониторирование следует проводить у пациентов с частыми синкопе или пресинкопе (≥1 эпизода в нед.) [161].	IIa	B
Использование внешних ИПР следует рассмотреть в раннем периоде после индексного события (синкопе/пресинкопе) у пациентов с временным периодом между симптомами ≤4 нед. [162, 166, 168, 201].	IIa	B
Использование имплантируемых подкожных ИПР показано на раннем этапе обследования пациентов с рецидивирующими синкопальными состояниями неясного генеза, с отсутствием критериев высокого риска неблагоприятного исхода (см. табл. 6) и высокой вероятностью рецидива в течение работы батареи устройства [175, 176, 181-184, 202] (<i>“Дополнительные данные”, табл. 5</i>).	I	A
Использование ИПР показано на раннем этапе обследования пациентов, у которых всестороннее обследование не выявило причину синкопе или не дало основания для назначения специфической терапии, и у которых отсутствуют показания к первичной профилактике с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов или электрокардиостимуляторов [174, 180, 187, 188, 195] (<i>“Дополнительные данные”, табл. 5 и 6</i>).	I	A
ИПР могут быть использованы у пациентов с подозрением на рефлекторное синкопе или с установленным диагнозом рефлекторного синкопе с частыми или тяжелыми проявлениями синкопе [184-186].	IIa	B

ИПР могут быть использованы у пациентов, у которых было подозрение на эпилепсию, но лечение оказалось неэффективным [137, 189-191] (<i>“Дополнительные данные”, табл. 7</i>).	IIb	B
ИПР могут быть использованы у пациентов с необъяснимыми падениями [191-194] (<i>“Дополнительные данные”, табл. 8</i>).	IIb	B

Диагностические критерии		
Диагноз аритмического синкопе подтверждается при выявлении связи между синкопе и нарушением ритма (брадиаритмией или тахикардией) [172, 184-186, 188, 200].	I	B
В отсутствие синкопе при мониторинге ЭКГ аритмическое синкопе может рассматриваться как вероятный диагноз в случаях, когда регистрируются периоды АВ-блокады II степени Мобитц II или III степени, паузы сердечного ритма ≥3 сек (исключение составляют молодые тренированные люди, выявление во время сна или при фибрилляции предсердий на фоне терапии для контроля ЧСС) или длительные пароксизмы СВТ или ЖТ [185, 188, 197-199].	IIa	C

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- Необходимо помнить, что предтестовый отбор пациентов влияет на полученные результаты. Необходимо включать пациентов с высокой вероятностью нарушений ритма сердца. Длительность (и технологии) мониторинга должны быть выбраны исходя из степени риска и предполагаемой частоты рецидивирования синкопе [158-160, 183].
- Исключайте пациентов с явными показаниями для имплантации кардиовертера-дефибриллятора, кардиостимулятора или других методов лечения независимо от окончательного диагноза причины синкопе.
- Включайте пациентов с высокой вероятностью рецидива синкопе за приемлемый отрезок времени. Учитывая непредсказуемость рецидива, будьте готовы к ожиданию до 4 лет и более до получения свидетельств интересующей связи синкопе с нарушениями ритма сердца [203].
- В отсутствие задокументированной аритмии пресинкопе не могут расцениваться как суррогатные признаки синкопе, в то же время выявление значимого нарушения ритма во время пресинкопе расценивается как диагностический признак [199].
- Отсутствие аритмии во время синкопе позволяет исключить аритмическое синкопе.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.
Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой ЭКГ-регистратор, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЖТ — желудочковая тахикардия.

4.2.5. Видеорегистрация при подозрении на синкопе
4.2.5.1. Видеорегистрация в условиях стационара

В случае ПНЭС наиболее высокий уровень вероятности постановки диагноза обеспечивает видео-электроэнцефалограмма (ЭЭГ) [204]. В случае синкопе и ППС видеорегистрация может играть похожую, возможно недооцененную, роль (см. раздел 7). Видеорегистрация во время тилт-теста дает дополнительную возможность объективно и неоднократно оценивать клинические проявления и соотносить их с уровнем АД и ЧСС, что позволяет дифференцировать ВВС и ППС. Такой подход позволил выявить новые патогенетические аспекты синкопе [9.] Фиксация видеокамеры на столе для проведения тилт-теста позволяет детально изучать лицо и голову пациента,

что является крайне полезным при оценке начала и окончания эпизода потери сознания [9, 205]. Видеозапись ППС, спровоцированных при тилт-тесте [116], позволяет убедиться в том, что явная ТПС развивается, когда АД и ЧСС не низкие. Использование ЭЭГ еще больше повышает вероятность диагностики ППМ. Для данного метода подтверждена возможность одновременного существования ВВС и ППС [117].

4.2.5.2. Видеорегистрация в домашних условиях

Видеорегистрация в домашних условиях (с помощью смартфона) представляется полезной при всех видах ТПС, т.к. позволяет оценить проявления при синкопе. Следует советовать пациентам и их родственникам по возможности делать видеозаписи приступов в случае неясного диагноза. При эпилепсии преимущество имеют длительные видео- и ЭЭГ-регистрация в домашних условиях [206, 207]. Опыт показывает, что при ППС вероятность видеорегистрации выше, чем при синкопе, что, возможно, обусловлено более высокой частотой и большей длительностью эпизодов при ППС. Редко удается записать начало приступа [206]. Видеорегистрация в домашних условиях позволяют диагностировать такие сложные случаи, как синкопе, индуцированное эпилептическим приступом [208].

Видеорегистрация при подозрении на синкопе

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Следует проводить видеорегистрацию спонтанных событий в домашних условиях. Врачам следует убеждать пациентов и их родственников сделать видеозапись спонтанного события [206-208].	IIa	C
Видеорегистрацию можно дополнительно использовать во время тилт-теста для повышения надежности клинических наблюдений и спровоцированных событий [9, 116, 117, 205].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

4.2.6. Электрофизиологическое исследование

Показания. По данным обзора 8 исследований, включивших 625 пациентов с синкопе, которым выполнено ЭФИ [209], положительные результаты встречались преимущественно у пациентов со структурными изменениями сердца. В последние годы развитие мощных неинвазивных методов, таких как длительное мониторирование ЭКГ, обладающих высоким диагностическим потенциалом, привело к тому, что значимость ЭФИ как метода диагностики снизилась. В клинической практике, по данным регистра, примерно 3% пациентов с синкопе неясного генеза проводится ЭФИ по назначению кардиолога и еще в меньшем числе случаев оно выполняется, если обследование проводят другие специалисты [71]. Тем не менее высокая значимость ЭФИ для

диагностики сохраняется в следующих ситуациях: бессимптомная синусовая брадикардия (при подозрении на синкопе, ассоциированное с синус-арестом), двухпучковая БНПГ (с вероятностью АВ-блокады высокой степени) и при подозрении на тахикардию.

Диагностические критерии

4.2.6.1. Бессимптомная синусовая брадикардия: подозрение на синкопе, ассоциированное с синус-арестом

Претестовая вероятность связи синкопе с брадикардией достаточно высока в случаях, когда бессимптомная синусовая брадикардия (<50 уд./мин) или синоатриальная блокада выявляются при регистрации 12-канальной ЭКГ или мониторинговании ЭКГ. Прогностическая значимость увеличения времени восстановления синусового узла (ВВСУ) до конца не установлена. Патологический ответ диагностируется при показателях $\geq 1,6$ или 2 сек для ВВСУ или ≥ 525 мсек для скорректированного ВВСУ [210]. В одном наблюдательном исследовании была выявлена связь между увеличением ВВСУ при ЭФИ и эффективностью кардиостимуляции в отношении устранения симптомов [211]. В другом небольшом проспективном исследовании скорректированное ВВСУ ≥ 800 мс было ассоциировано с 8-кратным увеличением риска развития синкопе, по сравнению с меньшими значениями ВВСУ [212].

4.2.6.2. Синкопе при двухпучковой БНПГ (с вероятностью АВ-блокады высокой степени)

Для пациентов с двухпучковой блокадой и синкопе характерен более высокий риск развития АВ-блокады высокой степени [213]. Удлинение интервала HV ≥ 70 мсек или возникновение АВ-блокады второй или третьей степени при стимуляции или при проведении фармакологической пробы (с использованием аймалина, прокаинамида или дизопирамида) является критерием высокого риска развития АВ-блокады. По данным ранних исследований, при учете всех упомянутых частей протокола ЭФИ положительная предсказательная ценность данного метода достигает $\geq 80\%$ для выявления пациентов с высокой вероятностью развития АВ-блокады [214-216]. Это нашло подтверждение в недавно проведенных исследованиях, показавших значительное снижение частоты рецидивов синкопе у пациентов с удлиненным интервалом HV, которым был имплантирован кардиостимулятор, по сравнению с контрольной группой нелеченых пациентов с отрицательными результатами ЭФИ [188] и с контрольной группой, которым кардиостимулятор был имплантирован эмпирическим путем [217]. Эти результаты подтверждают повышение класса (с IIa до I класса) рекомендаций о необходимости проведения ЭФИ для определения тактики лечения (т.е. электрокардиостимуля-

ции) у пациентов с положительным результатом ЭФИ.

Даже при невысоком уровне доказательности согласно консенсусу, положительный результат ЭФИ указывает на высокую вероятность развития синкопе вследствие транзиторной АВ-блокады.

Напротив, примерно у одной трети пациентов с отрицательным результатом ЭФИ, которым был имплантирован ИПР, впоследствии развилась транзиторная или постоянная АВ-блокада [187]. Таким образом, ЭФИ обладает низкой отрицательной прогностической ценностью.

У пациентов с синкопе и БНПГ отмечается высокая смертность. Однако ни синкопе, ни удлинение интервала HV не было ассоциировано с более высоким риском летального исхода, а электрокардиостимуляция не сопровождалась снижением этого риска [213].

4.2.6.3. Подозрение на тахикардию

Пациентам с синкопе, которому предшествует внезапно возникший короткий приступ учащенного сердцебиения, дающий основания предположить СВТ или ЖТ, может быть показано проведение ЭФИ для оценки точного механизма синкопе, особенно

когда катетерная абляция расценивается как потенциально эффективная.

У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) вызванный устойчивый пароксизм мономорфной ЖТ является сильным предиктором диагностики причины синкопе [218], в то время как вызванная фибрилляция желудочков (ФЖ) расценивается как неспецифический признак [37]. Отсутствие желудочковых нарушений ритма при ЭФИ свидетельствует о низком риске аритмического синкопе [219].

Роль ЭФИ и фармакологических проб с использованием антиаритмических препаратов I класса у пациентов с синкопе и подозрением на синдром Бругада является неоднозначной. По данным недавно опубликованного метаанализа [220], риск нарушений ритма был несколько выше у пациентов с синкопе неясного генеза в анамнезе или спонтанным синкопе 1-го типа и у кого удавалось спровоцировать ЖТ или ФЖ после 1 или 2 электрических стимулов. Однако отсутствие спровоцированных нарушений ритма у этих пациентов не обязательно исключает вероятность аритмии, в особенности у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов.

Электрофизиологическое исследование

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
У пациентов с синкопе и инфарктом миокарда или другими состояниями, способствующими образованию рубцов миокарда, в анамнезе проведение ЭФИ показано в случае синкопе, генез которого остается неясен после неинвазивного обследования [218].	I	B
ЭФИ следует проводить пациентам с синкопе и двухпучковой блокадой в случаях, когда генез синкопе остается неясен после неинвазивного обследования [188, 214-217, 221].	IIa	B
Проведение ЭФИ следует рассмотреть у пациентов с синкопе и бессимптомной синусовой брадикардией, если, по данным неинвазивных методов обследования (например, мониторирования ЭКГ), не была выявлена связь между синкопе и брадикардией [210-212].	IIb	B
Проведение ЭФИ следует рассмотреть у пациентов с синкопе, которому предшествует короткий эпизод внезапно возникшего учащенного сердцебиения, если генез синкопе остается неясным после проведения по неинвазивным методам обследования.	IIb	C
Терапия, назначаемая в зависимости от результатов ЭФИ		
Имплантация кардиостимулятора показана пациентам с синкопе неясного генеза и двухпучковой блокадой при наличии или исходного удлинения интервала HV ≥ 70 мсек, блокады пучка Гиса-Пуркинье второй или третьей степени при нарастающей частоте предсердной электростимуляции, или при проведении фармакологической пробы [188, 214-217, 221].	I	B
У пациентов с синкопе неясного генеза и инфарктом миокарда или другими состояниями, способствующими образованию рубцов миокарда, в анамнезе провокацию устойчивой мономорфной ЖТ рекомендовано проводить в соответствии с существующими рекомендациями ЕОК по желудочковым нарушениям ритма [46].	I	B
У пациентов без структурного поражения сердца с синкопе, которому предшествует короткий, остро возникший приступ учащенного сердцебиения, провокацию быстрой СВТ или ЖТ с воспроизведением спонтанных или связанных с гипотензией симптомов рекомендовано проводить в соответствии с существующими рекомендациями ЕОК по ЖНР [46, 222].	I	C
Имплантацию кардиостимулятора следует рассмотреть у пациентов с синкопе и бессимптомной синусовой брадикардией при наличии удлиненного скорректированного ВВСУ [210-212].	IIa	B
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> В целом, если положительный результат ЭФИ свидетельствует о причинах синкопе, отрицательный результат не исключает аритмический генез синкопе, и в этих случаях требуется дополнительное обследование. Спровоцированные в ходе ЭФИ полиморфные ЖТ или ФЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ДКМП не могут расцениваться как диагностический признак, указывающий на причину синкопе. ЭФИ, как правило, малоинформативно у пациентов с синкопе и с нормальной ЭКГ, без патологии сердца и при отсутствии жалоб на приступы учащенного сердцебиения. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВВСУ — время восстановления синусового узла, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

4.2.7. Эндогенный аденозин и другие биомаркеры

Для дифференциальной диагностики кардиальных и некардиальных синкопе и выявления структурного поражения сердца используется оценка биомаркеров, таких как тропонин и натрийуретический пептид В-типа [223-225].

4.2.7.1. Проба с аденозином (трифосфатом) и концентрации аденозина в плазме крови

Существует предположение, что пуриnergическая сигнальная система, включая аденозин и его рецепторы, участвует в развитии синкопе неясного генеза и его продромальных симптомов [4, 226]. Низкий уровень аденозина в плазме крови ассоциирован с транзиторной АВ-блокадой или СКС, в то время как высокие уровни аденозина выявляются у лиц со склонностью к гипотензии/вазодепрессорному эффекту и ВВС. В то же время проведение провокационной пробы с аденозином/аденозинтрифосфатом (АТФ) позволяет выявить возможности оценки чувствительности к аденозину и склонность к развитию кардиоингибиторного ответа для отбора пациентов для имплантации кардиостимулятора [4, 227, 228]. При проведении пробы выполняется быстрое (<2 сек) болюсное введение 20 мг АТФ/аденозина под контролем ЭКГ. Развитие АВ-блокады с асистолией длительностью >6 сек или АВ-блокады длительностью >10 сек считается патологическим. Проба АТФ оказалась положительной у пациентов с синкопе неясного генеза (особенно синкопе без продромальных явлений и без структурного поражения сердца [4]), но не в контрольной группе, что дает основание предполагать, что транзиторная АВ-блокада может быть причиной синкопе неясного генеза. Хотя кардиостимуляция может привести к значительному уменьшению частоты синкопе у пожилых пациентов с синкопе неясного генеза и положительным результатом пробы с АТФ [229], ранее проведенные исследования не выявили связи между АВ-блокадой, вызванной АТФ, или изменениями на ЭКГ (зафиксированными с помощью ИПР) во время спонтанных синкопе [122, 123, 227]. Таким образом, низкая предсказательная ценность пробы не дает оснований рекомендовать ее применение в рутинной практике для отбора пациентов для имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС), однако положительный результат свидетельствует о том, что проба может использоваться для подтверждения предположения о синкопе, ассоциированном с асистолией, по данным длительного мониторинга ЭКГ. Роль секреции эндогенного аденозина в развитии некоторых форм синкопе, связанных с асистолией (так называемые аденозинчувствительные синкопе), требует дополнительного обследования.

4.2.7.2. Биомаркеры

Уровень некоторых биомаркеров повышается при вегетативной дисфункции, лежащей в основе синкопе, например, повышение уровня копептина (вазопрессина), эндотелина-1 и N-концевого натрийуретического пропептида В типа при ОГ [113, 230, 231], в то время как уровень предсердного натрийуретического пептида может быть снижен при СПОТ [113]. В настоящее время применение биомаркеров сердечно-сосудистого поражения для диагностики синкопе требует дальнейшего изучения и получения новых доказательств и подтверждения в независимых когортах.

4.2.7.3. Иммунологические биомаркеры

Описаны случаи выявления аутоантител к адренергическим рецепторам при ОГ и СПОТ, но требуется дальнейшее изучение [232-234].

4.2.8. Эхокардиография

Пациентам с подозрением на патологию сердца показано проведение эхокардиографии, в равной мере как для подтверждения, так и для исключения предположительного диагноза, а также для стратификации риска [235, 236]. Эхокардиография позволяет выявить причину синкопе у некоторых пациентов, при этом не требуется проведения дополнительных исследований (например, тяжелый аортальный стеноз, внутрисердечные опухоли или тромбы, вызывающие обструкцию выносящего тракта, тампонада сердца или расщепление аорты) [237-239]. По данным литературного обзора, при миксомах правого и левого предсердий синкопе развиваются в <20% случаев [240-244].

4.2.8.1. Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография в вертикальном или полугоризонтальном положении должна проводиться для выявления провоцируемой обструкции выносящего тракта левого желудочка у пациентов с ГКМП, которые предъявляют жалобы на синкопе на фоне физических нагрузок или при изменении положения тела, в особенности, если симптомы повторяются в сходных условиях (например, при подъеме по лестнице или растяжении). Градиент давления ≥ 50 мм рт.ст. обычно расценивается в качестве пороговой величины, выше которой обструкция выносящего тракта левого желудочка становится гемодинамически значимой [245-249].

Эхокардиография

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
Проведение эхокардиографии показано для диагностики и стратификации риска у пациентов с подозрением на структурное поражение сердца [235, 236].	I	B

Пациентам с ГКМП, синкопе в анамнезе и пиковым градиентом давления в выносящем тракте левого желудочка <50 мм рт.ст. в покое или возникающем при провокации показано проведение эхокардиографии в двухмерном и доплеровском режимах при нагрузке в вертикальном положении, в положении сидя или в полугоризонтальном положении [245-249].	I	B
Диагностические критерии		
Аортальный стеноз, внутрисердечные опухоли или тромбы, вызывающие обструкцию выносящего тракта, тампонада перикарда и расслоение аорты относятся к наиболее вероятным причинам синкопе в случае, когда при ЭхоКГ выявляются типичные признаки этих состояний [237-244].	I	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> • ЭхоКГ не предоставляет дополнительной информации при отсутствии подозрения на наличие патологии сердца после сбора анамнеза, общего осмотра и регистрации ЭКГ, что позволяет сделать вывод о том, что наличие синкопе не является само по себе показанием к проведению ЭхоКГ. • Компьютерная томография или МРТ могут выполняться у некоторых пациентов, у которых предполагается связь синкопе со структурным поражением сердца, однако при ЭхоКГ патологии выявлено не было. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ — эхокардиография.

4.2.9. Нагрузочные пробы

Синкопе, спровоцированные физическими нагрузками, встречаются редко, и в литературе представлены лишь отдельными описаниями клинических случаев. Нагрузочные пробы следует проводить пациентам, у которых эпизоды синкопе развивались во время или вскоре после выполнения физической нагрузки. Синкопе может развиться во время или сразу после выполнения физической нагрузки. Однако они должны рассматриваться отдельно. Несомненно, синкопе, развивающееся во время нагрузки, вероятнее всего, возникает вследствие кардиальных причин (хотя некоторые клинические случаи свидетельствуют о том, что такие синкопе могут возникать в результате избыточной вазодилаторной реакции). В то же время синкопе, развивающиеся после выполнения физической нагрузки, практически без исключений возникают вследствие рефлекторного механизма [250-252]. Показано, что АВ-блокада второй и третьей степени на фоне тахикардии, вызванной физической нагрузкой, является дистальной по отношению к АВ-соединению [253] и является предиктором прогрессирования до постоянной АВ-блокады [254, 255]. При ЭКГ в покое часто выявляются нарушения внутрижелудочкового проведения [253, 254], однако описаны случаи, когда в покое отклонений ЭКГ не выявлялось [256, 257]. В настоящее время отсутствуют данные в пользу проведения нагрузочных проб в общей популяции пациентов с синкопе.

Нагрузочная проба

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
Проведение нагрузочной пробы показано пациентам, у которых синкопе возникает во время или сразу после выполнения физической нагрузки.	I	C
Диагностические критерии		
Связь синкопе с АВ-блокадой второй или третьей степени считается подтвержденной, если во время выполнения нагрузки развивается АВ-блокада даже в отсутствие синкопе [253-257].	I	C
Рефлекторное синкопе считается подтвержденным, если сразу после выполнения нагрузки развивается синкопе на фоне выраженной гипотензии [250-252].	I	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
В настоящее время нет данных, свидетельствующих о пользе рутинного применения нагрузочных проб у пациентов с синкопе.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный.

4.2.10. Коронарография

У пациентов с синкопе и атеросклерозом коронарных артерий проведение чрескожного коронарного вмешательства не ассоциировано со значимым снижением частоты рецидивов синкопе [258]. Ангиография сама по себе не является методом диагностики причин синкопе. Таким образом, малоинвазивные вмешательства на сердце и сосудах должны проводиться лишь при подозрении ишемии миокарда или инфаркта миокарда при наличии показаний, как и у лиц без синкопе.

Коронарография

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания		
Коронарография у пациентов с синкопе должна проводиться по тем же показаниям, как и у лиц без синкопе [258].	Ila	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
Ангиография сама по себе не является методов диагностики причин синкопе.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

5. Лечение

5.1. Общие принципы лечения синкопе

Общий подход к лечению синкопе основывается на стратификации риска и по возможности определении механизмов развития синкопе (рис. 8).

Необходимо учитывать следующие три основных принципа:

- Эффективность терапии, направленной на профилактику рецидивов синкопе, в большей степени определяется механизмом развития синкопе, а не этиологией. Брадикардия является часто встречающимся механизмом синкопе. Кардиостимуляция является

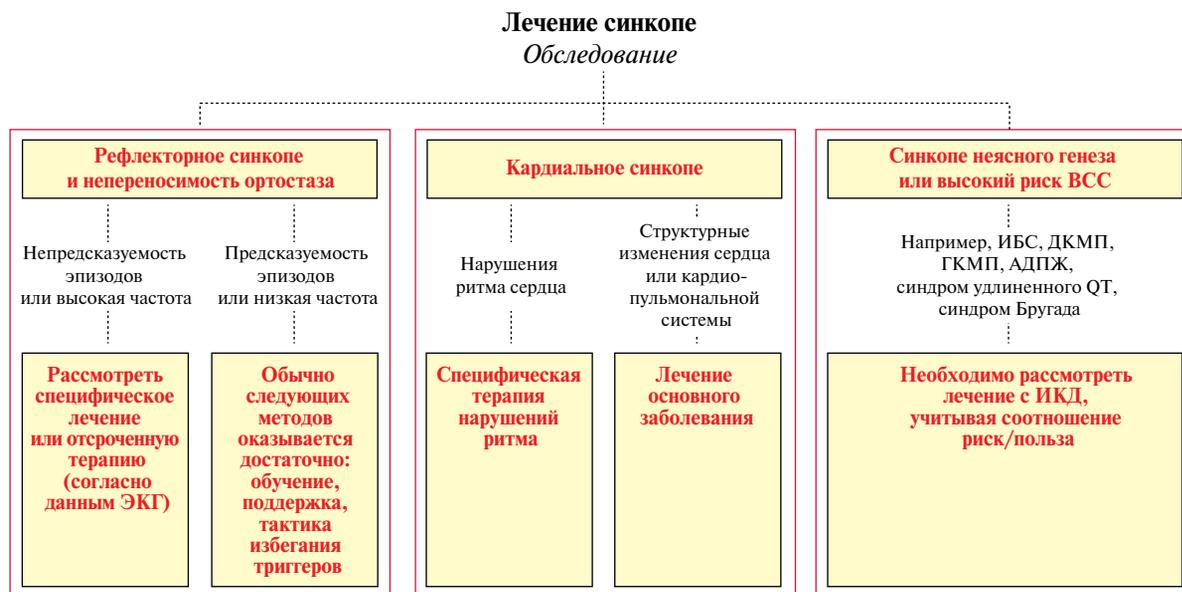


Рис. 8. Общий план лечения, основанный на стратификации риска и по возможности выявлении специфических механизмов.

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 9

Ожидаемая частота рецидивов синкопе при постоянной кардиостимуляции в различных клинических ситуациях (более детальную информацию см. в “Дополнительных данных”, табл. 9)

Клинические условия	Ожидаемая частота рецидивов синкопе в течение 2 лет при постоянной кардиостимуляции
Синкопе вследствие диагностированной брадикардии и при отсутствии гипотензии	Высокая эффективность (частота рецидивов ≤5%)
Синкопе вследствие диагностированной брадикардии и ассоциированной гипотензией	Умеренная эффективность (частота рецидивов 5-25%)
Синкопе предположительно вследствие брадикардии и ассоциированной гипотензии	Низкая эффективность (частота рецидивов >25%)

наиболее действенным методом лечения при брадикардии, но ее эффективность существенно ниже при сопутствующей гипотензии (см. табл. 9 и “Дополнительные данные”, табл. 9). Лечение синкопе, ассоциированного с гипотензивными рефлексом или ОГ, представляет больше трудностей, так как специфические подходы к терапии менее эффективны.

- Часто терапия для профилактики рецидивов отличается от лечения основного заболевания. При ведении пациентов высокого риска ВСС необходимо оценивать и учитывать индивидуальные факторы риска конкретного пациента (см. раздел 5.5).

- Частота рецидивов синкопе нередко снижается после врачебного осмотра, даже в отсутствие специфического лечения. В целом рецидивы синкопе регистрируются у <50% пациентов в течение 1-2 лет (см. “Дополнительные данные”, табл. 10). Снижение частоты обычно более выражено у лиц с отсутствием анатомического субстрата возникновения синкопе, например, как при рефлекторном синкопе или син-

копе неясного генеза. Причина такой динамики неясна. Существует несколько возможных клинических, статистических и психологических объяснений, и, возможно, все они имеют место (см. “Дополнительные данные”, табл. 10). Независимо от причины, вероятность спонтанного улучшения имеет большое практическое значение для определения тактики лечения, которое может быть отсрочено у пациентов низкого риска. Следствием спонтанного снижения частоты синкопе является то, что любой вид лечения для профилактики рецидивов синкопе представляется более эффективным, чем он есть на самом деле, что ставит под сомнение результаты наблюдательных исследований в отсутствие контрольной группы.

5.2. Лечение рефлекторного синкопе

Несмотря на доброкачественное течение, рецидивирующие и внезапно возникающие рефлекторные синкопе могут приводить к снижению трудоспособ-

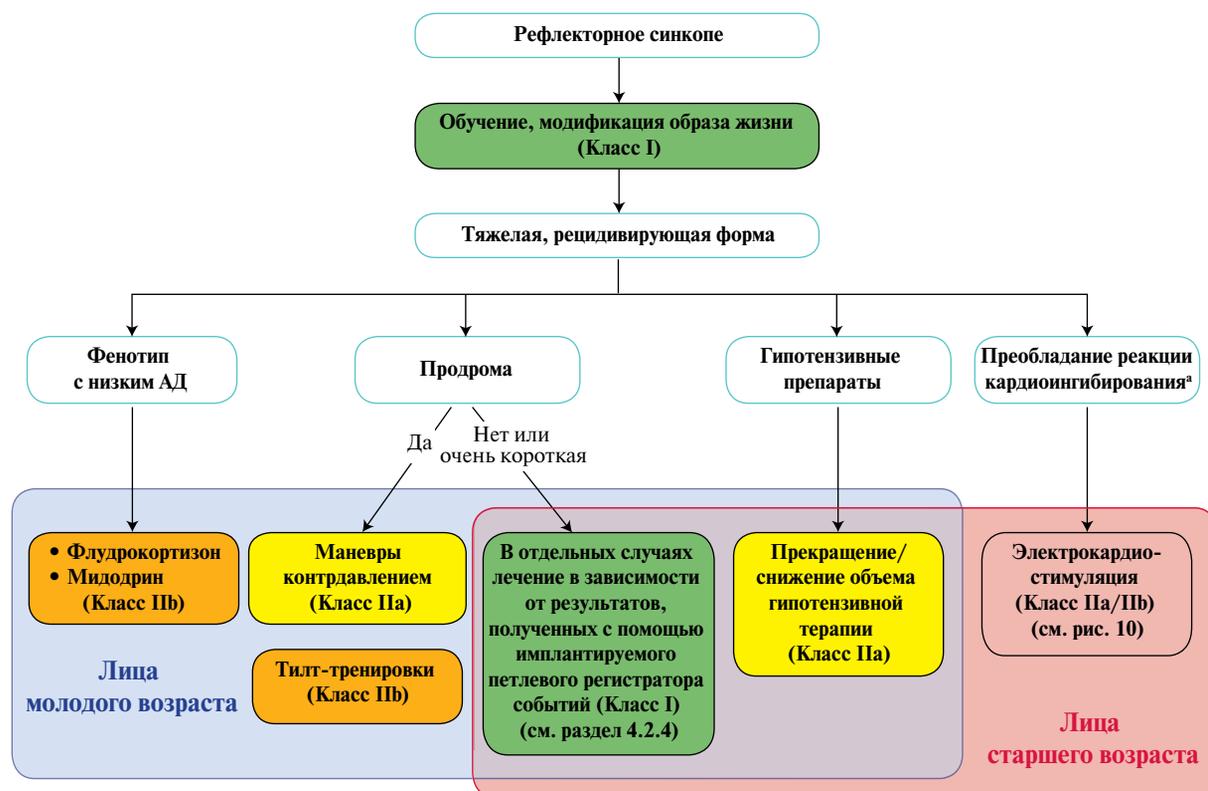


Рис. 9. Схематический алгоритм по принятию решения о терапии первой линии при рефлекторных синкопе (на основании анамнеза и результатов обследования) с учетом возраста, тяжести синкопе и клинической формы.

Примечания: *молодые пациенты* — это лица в возрасте <40 лет, в то время как *пациенты старшего возраста* — это лица в возрасте >60 лет, с частичным совпадением в возрастном промежутке от 40 до 60 лет. Определение *тяжести* рефлекторного синкопе приведено в тексте. *Длительность* продромы в большой степени субъективный и неточный показатель. Показатель ≤ 5 сек используется для разделения аритмического и рефлекторного синкопе [49]; у пациентов без структурного поражения сердца длительность >10 сек позволяет дифференцировать рефлекторное синкопе от кардиального [38]. В практической деятельности продрома расценивается как “отсутствующая или очень короткая”, если ее продолжительность настолько короткая, что не позволяет пациентам принять меры, например, сесть или лечь. Термин “*фенотип низкого АД*” применяется для определения пациентов с хронически низкими показателями АД (в целом лица с систолическим АД около 110 мм рт.ст., с четким анамнезом непереносимости ортостаза и ортостатического ВВС). Группа “*доминирующее кардиоингибирование*” включает пациентов, у которых клинические признаки и результаты обследования дают основание предположить, что внезапный кардиоингибиторный эффект является основной причиной синкопе. Одним из ключевых моментов в данном случае является отсутствие продромы, поэтому пациенты без продромального периода в результате анализа могут оказаться в этой категории.

Дополнительные комментарии:

- Ожидается перекрест/совпадение между подгруппами.
- В некоторых случаях кардиостимуляция может проводиться у пациентов в возрасте <40 лет. Рабочая группа не может сформулировать рекомендации в связи с недостаточностью имеющихся данных.
- В отдельных случаях флудрокортизон может применяться у пациентов >60 лет. Рабочая группа не может сформулировать рекомендации в связи с недостаточностью имеющихся данных.
- Мидодрин может использоваться в любом возрасте, хотя и существующие исследования проводились с участием молодых пациентов.

Следует продолжать исследования с участием пациентов с короткой продромой или ее отсутствием для выявления основного механизма и последующего изменения тактики лечения.

- Иногда может рассматриваться стратегия использования имплантируемого петлевого регистратора у пациентов <40 лет.

^a — спонтанное или спровоцированное синкопе, в частности при массаже каротидного узла, при тилт-тесте или во время регистрации событий с помощью имплантируемого петлевого регистратора.

Сокращения: АД — артериальное давление, ВВС — вазовагальное синкопе.

ности. Краеугольным камнем в лечении являются нефармакологические методы, в т.ч. обучение, модификация образа жизни, убеждение в доброкачественности эпизодов.

Дополнительное лечение может потребоваться пациентам со злокачественными формами, как отмечено в разделе 2.3 “*Практических инструкций в электронной версии*”, в особенности, когда слишком

частые синкопе влияют на образ жизни, при наличии повторяющихся синкопе без или с очень короткой продромой угрожают пациенту травматизмом, и, когда синкопе происходит во время действий, связанных с высоким риском (например, вождение автомобиля, работа с механизмами, полёт, спортивные соревнования и т.д.). Только 14% из всей популяции пациентов с рефлекторными синкопе, которые отно-

сятся к особым *исключительным случаям, нуждаются в дополнительном лечении* [186]. В общем, лечения не требуется для любой формы рефлекторного синкопе. Наиболее значимым показателем для выбора лечения является возраст. Решения о выборе специфического лечения в соответствии с возрастом, тяжестью синкопе и клиническими формами суммированы на *рисунке 9*.

5.2.1. Обучение и модификация образа жизни

Обучение и модификация образа жизни не изучались в рандомизированных исследованиях, однако, согласно консенсусу, они должны применяться как терапия первой линии во всех случаях. Должны применяться следующие подходы: убеждение в доброкачественном характере состояния, обучение распознаванию триггеров и по возможности избеганию провоцирующих триггеров и ситуаций (например, дегидратация и пребывание в местах большого скопления людей), раннее выявление продромальных симптомов с целью своевременного изменения положения тела — переход в положение сидя или лежа — и незамедлительное с помощью проб с контрдавлением. По возможности необходимо напрямую воздействовать на триггеры, в т.ч. подавление кашля при синкопе, ассоциированном с кашлем, мочеиспусканием в положении сидя и т.д. Также необходимо рекомендовать повышенное употребление жидкостей. Было высказано предложение по употреблению соли в виде хлорида натрия в дозе 120 ммоль/сут. [259]. В целом >50% пациентов с рецидивирующими синкопе в предшествующие обследованию 1 или 2 года не отмечают повторных эпизодов синкопе в последующие 1 или 2 года, а у тех, у кого синкопе сохраняются, их тяжесть снижается на >70% по сравнению с предшествующим периодом. Эффект обучения и убеждения, вероятнее всего, является основной причиной снижения частоты синкопе (см. *“Дополнительные данные”, табл. 10*). В разделе 9.1 *“Практических инструкций в электронной версии”* размещен пример листа с инструкциями для пациента: *“Информационный лист для пациентов с рефлекторными синкопе, разработанный ЕОК”*.

Несмотря на недостаточное число контролируемых исследований, согласно консенсусу, обучение и модификация образа жизни оказывают наибольший эффект в отношении снижения числа рецидивов синкопе.

5.2.2. Прекращение/уменьшение объема гипотензивной терапии

Ключевым моментом в профилактике рецидивов синкопе является избегание приема препаратов, снижающих АД, таких как любые антигипертензивные препараты, нитраты, диуретики, нейролептики или допаминергические препараты. В небольшом рандомизированном исследовании [260], в котором участ-

вовали 58 пациентов (средний возраст 74 ± 11 лет) с вазодепрессорными рефлекторными синкопе, подтвержденными по данным тилт-теста или пробы с МКС, принимавших в среднем 2,5 гипотензивных препарата, отмена или уменьшение объема терапии приводило к снижению частоты первичной комбинированной конечной точки, включающей синкопе, пресинкопе и побочные эффекты, с 50 до 19% (отношение рисков (ОР) 0,37), по сравнению с пациентами контрольной группы, которые продолжали принимать гипотензивную терапию в течение 9 мес. наблюдения. В исследовании Systolic Blood Pressure Intervention Trial [261] у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, принимавших антигипертензивные препараты с достижением систолического АД 120 мм рт.ст., отмечено почти двукратное увеличение риска развития синкопе по сравнению с контрольной группой, достигнувшей уровня систолического АД 140 мм рт.ст. В краткосрочном рандомизированном исследовании [262] с участием 32 пациентов с СКС отмена вазодилататоров сопровождалась снижением выраженности вазодепрессорного ответа при МКС.

Получены доказательства, соответствующие среднему уровню, того, что отмена/уменьшение объема гипотензивной терапии с достижением целевого систолического АД 140 мм рт.ст. должна быть эффективной в отношении снижения частоты рецидивов синкопе у пациентов со склонностью к гипотензии. Дальнейшие исследования должны повлиять на уровень и класс данной рекомендации.

5.2.3. Физические маневры контрдавлением

Изометрические мышечные сокращения приводят к увеличению сердечного выброса и АД в фазу, предшествующую развитию рефлекторного синкопе. В трех клинических исследованиях [119, 120, 263] и в одном проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании [121] оценивалась эффективность физических маневров контрдавлением нижних или верхних конечностей. Было показано, что эти маневры помогают избежать или отсрочить потерю сознания в большинстве случаев. В исследовании the Physical Counterpressure Manoeuvre Trial (PC-Trial) [121] 223 пациента в возрасте 38 ± 15 лет с рецидивирующим рефлекторным синкопе и явными продромальными симптомами были рандомизированы или в группу стандартной, консервативной терапии, или в группу общепринятой терапии плюс тренинг по физическим маневрам контрдавлением. Вероятностная безрецидивная выживаемость была лучше в группе пациентов, прошедших тренинг физическим маневрам контрдавлением (log-rank $p=0,018$), что привело к снижению относительного риска (RR) рецидивов на 39% (95% ДИ 11-53). Побочные эффекты не были зарегистрированы. Ограничивающим фактором этого исследова-

ния является то, что его результаты не могут быть использованы с короткой продромой или ее отсутствием, а также то, что данный метод менее эффективен у пациентов старше 60 лет [264]. Лист с рекомендациями по проведению физических маневров с контрдавлением размещен в разделе 9.2 “Практических инструкций в электронной версии”.

Согласно доказательствам средней силы, физические маневры контрдавлением эффективны в отношении снижения частоты рецидивов у пациентов < 60 лет с длительными, определяемыми продромальными симптомами.

5.2.4. Тилт-тренировки

У молодых людей с рецидивирующими вазогальными симптомами, провоцируемыми переходом в ортостаз, для снижения частоты рецидивов было предложено проведение так называемых тилт-тренировок, заключающихся в создании вынужденного вертикального положения тела в пространстве с постепенно увеличивающимся периодом пребывания в вертикальном положении [265]. Хотя в некоторых исследованиях были получены результаты, свидетельствующие об умеренной эффективности тилт-тренировок в амбулаторных условиях [266-267], в большинстве контролируемых исследований значимый эффект не был выявлен [268-272]. Более того, проведению данного метода лечения препятствуют низкий комплаинс в отношении продолжения тренировок на длительный срок.

Достаточное число данных множественных исследований свидетельствуют о том, что тилт-тренировки обладают низкой эффективностью в отношении снижения частоты рецидивов синкопе у молодых пациентов с длительными явными продромальными симптомами. Дальнейшие исследования вряд ли внесут значимый вклад в оценку данного метода лечения.

5.2.5. Фармакотерапия

Фармакотерапия может быть рассмотрена у пациентов с сохраняющимися рецидивирующими синкопе, несмотря на обучение и модификацию образа жизни, а также тренировки с физическими маневрами контрдавления. Многие препараты изучались в отношении лечения рефлекторного синкопе, но для большинства результаты оказались разочаровывающими. Если неконтролируемые и краткосрочные контролируемые исследования продемонстрировали удовлетворительные результаты, в нескольких долгосрочных, плацебоконтролируемых, проспективных исследованиях, за редким исключением, не удалось обнаружить преимущества препарата над плацебо.

5.2.5.1. Флудрокортизон

Флудрокортизон за счет увеличения реабсорбции натрия в почках и увеличения объема плазмы крови

может препятствовать каскаду реакций, ведущих к развитию ортостатического ВВС [273]. Механизм действия сравним с эффектами внутривенной инфузии хлорида натрия, который, согласно данным острого тилт-теста [274]. В исследовании the Prevention of Syncope Trial (POST) 2 [275] 210 включенных молодых (медиана возраста 30 лет) пациентов с низконормальными показателями АД и без сопутствующих заболеваний были рандомизированы или в группу, получающую флудрокортизон (титрация до дозы 0,05-0,2 мг 1 раз/сут.), или в группу плацебо. При оценке первичной конечной точки выявлено лишь пограничное незначимое снижение частоты синкопе в группе флудрокортизона по сравнению с группой плацебо (ОР 0,69, 95% ДИ 0,46-1,03; $p=0,069$). Однако результат стал более значим после ограничения анализируемой когорты пациентами, у которых стабильная доза 0,2 мг/сут. была достигнута в течение 2 нед. Клиническая польза флудрокортизона оказалась умеренной: через 12 мес. у 44% пациентов, получавших флудрокортизон, сохранялись синкопе с частотой, лишь незначительно меньшей, чем 60,5% частота, наблюдаемая в группе плацебо. В то же время сопоставимое число пациентов прекратили прием флудрокортизона из-за побочных эффектов, что уравнивает риск и пользу данного подхода. У пациентов с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью флудрокортизон не должен использоваться. У детей в небольших рандомизированных двойных-слепых исследованиях флудрокортизон оказался неэффективен [276].

Доказательства средней силы свидетельствуют о том, что флудрокортизон может быть эффективен в снижении частоты рецидивов синкопе у молодых пациентов с низконормальными показателями АД и без сопутствующих заболеваний. Дальнейшие исследования, вероятно, смогут оказать существенное влияние на нашу оценку этих эффектов.

5.2.5.2. Альфа-агонисты

Использование вазоконстрикторов, относящихся к классу альфа-агонистов (этилэфрин, мидодрин) обусловлено тем, что при рефлекторных синкопе часто встречается невозможность соответствующей вазоконстрикции периферических сосудов. Этилэфрин изучался в большом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном-слепом исследовании [277]. При наблюдении не было отмечено различий в частоте развития синкопе или времени рецидивов в группе пациентов, получавших этилэфрин 25 мг 2 раза/сут., и в группе плацебо. В небольших исследованиях мидодрин (обычно 2,5-10 мг 3 раза/сут.) оказался эффективен, однако ни одно исследование не отвечало критериям ключевого клинического исследования. Недавно выполненный систематический обзор этих исследований [278] показал,

что уровень оценки соответствует средней силе из-за неточностей и публикационной предвзятости. Наиболее частыми побочными эффектами, приведшими к отказу от терапии мидодрином, были артериальная гипертензия в положении лежа, реакции пиломоторной мышцы глаза и дизурические явления (задержка мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря, императивные позывы). Наиболее серьезным фактором, ограничивающим применение, является необходимость частого приема, что снижает комплайнс в долгосрочной перспективе. В целом эти данные дают основания утверждать, что длительное лечение с использованием альфа-агонистов в виде монотерапии обладает низким потенциалом при рефлекторных синкопе, а также что долгосрочное лечение не рекомендовано для лечения редких симптомов.

Результаты множественных исследований альфа-агонистов оказались противоречивыми в отношении их эффективности для снижения частоты рецидивов синкопе у пациентов с ортостатическими ВВС. Дальнейшие исследования, вероятно, окажут существенное влияние на нашу оценку данного подхода.

5.2.5.3. Бета-блокаторы

Было высказано предположение, что бета-блокаторы уменьшают выраженность активации желудочковых механорецепторов вследствие отрицательного инотропного действия при рефлекторных синкопе. Однако данная гипотеза не нашла подтверждения в клинических исследованиях. По результатам двух двойных слепых РКИ бета-блокаторы оказались неэффективны при ВВС [279, 280]. Также отсутствуют обоснования для применения бета-блокаторов при других формах нейрогенных синкопе. Необходимо также помнить, что при СКС бета-блокаторы могут усугубить брадикардию.

По результатам множественных исследований получено достаточно доказательств того, что бета-блокаторы неэффективны в отношении снижения частоты рецидивов синкопе. Соотношение благоприятных и нежелательных явлений при их применении примерно сопоставимо.

5.2.5.4. Другие лекарственные средства

В одном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с выраженными симптомами из одного медицинского учреждения, селективный ингибитор обратного захвата серотонина — пароксетин оказался эффективным [281]. Эти результаты не нашли подтверждения в других исследованиях, а также не получили экспериментального обоснования. Напротив, клинические исследования с применением различных подтипов антагонистов рецепторов серотонина показали снижение толерантности к тилт-тесту (пассивному ортостазу) [1, 282]. В небольшом рандомизированном исследовании эффектив-

ность бензодиазепина и метопролола была сопоставима [283]. Аналог соматостатина (октреотид) [284] применялся у небольшого числа пациентов с непереносимостью ортостаза, но его эффект в полной мере оценить не удалось.

5.2.5.5. Развитие новых вариантов терапий для особых подгрупп пациентов

Фенотип с низким уровнем аденозина. В серии клинических случаев описана эффективность теofilлина у пациентов с рецидивирующими, внезапно начинающимися (пре)синкопе, имеющих общие признаки, характерные для низкого уровня циркулирующего аденозина [285, 286]. Теофиллин — это неселективный антагонист рецепторов аденозина, который может быть потенциально эффективен в случаях, когда предполагается участие аденозина в развитии синкопе. При проведении сравнения результатов длительного мониторингирования ЭКГ у пациентов до и после назначения лечения теofilлином оказалось, что симптомы прекратились, а число длительных асистолий значительно снизилось в среднем с 1,11 в мес. (в течение 13 мес. без лечения) до 0 в мес. в течение 20 мес. на фоне терапии теofilлином.

Фенотип с низким уровнем норэпинефрина. У пациентов с ортостатическими ВВС выявляется несоответствие между активностью симпатических нервов и секрецией норэпинефрина [287]. Ингибиторы транспорта норэпинефрина (ребоксетин и сибутрамин) приводят к селективному повышению симпатикотонии во время стресса за счет ингибирования обратного захвата норэпинефрина в синапсах симпатических нервов. В двойном слепом, рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном ребоксетин и сибутрамин блокировали или уменьшали взогагальный рефлекс при проведении тилт-теста [288]. В открытом проспективном клиническом исследовании сибутрамин обеспечил снижение частоты эпизодов синкопе на 94% через 6 мес. от начала лечения у 7 пациентов с очень выраженными симптомами, резистентными ко всем другим применявшимся методам лечения [289].

Абляция ганглионарных сплетений. В ряде наблюдательных исследований и описаний клинических случаев показано, что радиочастотная абляция парасимпатических ганглиев, расположенных рядом с синусовым узлом и АВ-соединением, приводит к прекращению вагусной эфферентной стимуляции при ВВС [290, 291]. Однако ввиду слабых доказательств, малочисленности обследованных популяций, скудности данных о результатах проспективного наблюдения, рисков, связанных с вмешательством, и отсутствием контрольных групп полученные к настоящему моменту времени доказательства недостаточны для формулирования выводов об эффективности абляции парасимпатических ганглиев.

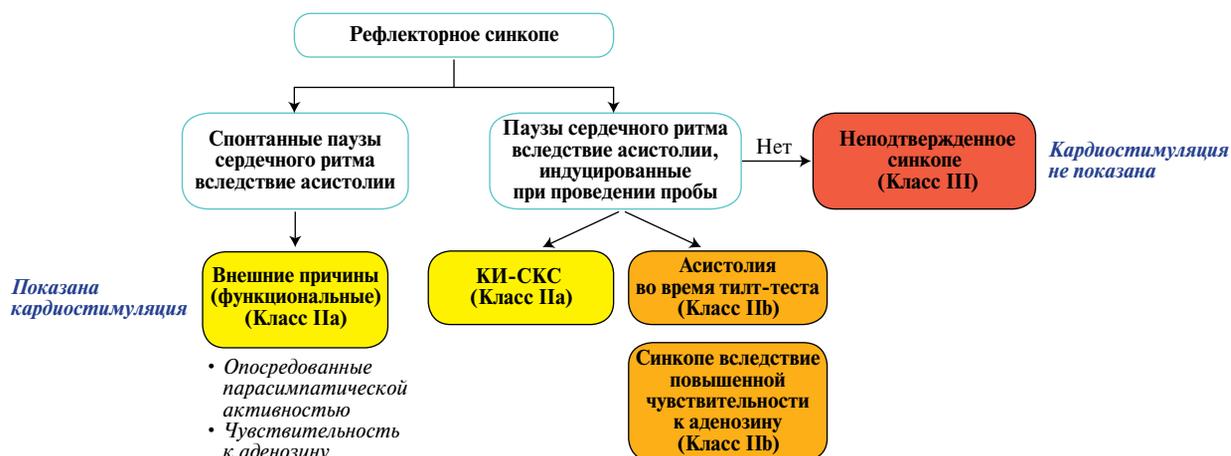


Рис. 10. Общие показания по кардиостимуляции у пациентов с рефлекторными синкопе.

Сокращение: КИ-СКС — кардиоингибиторный синдром каротидного синуса.

5.2.6. Электрокардиостимуляция

Постоянная электрокардиостимуляция может быть эффективна при асистолии, являющейся преобладающим симптомом рефлекторного синкопе. Целью клинического обследования должно быть выявление связи между симптомами и брадикардией у пациентов с синкопе и нормальной исходной ЭКГ. Эффективность кардиостимуляции зависит от клинической ситуации. В таблице 9 “Дополнительных данных” представлена сравнительная характеристика результатов в различных клинических ситуациях. На рисунке 10 суммированы показания к электрокардиостимуляции.

5.2.6.1. Результаты исследований у пациентов с подозрением на рефлекторное синкопе или установленным рефлекторным синкопе и подтвержденной по ЭКГ асистолией

В двух наблюдательных исследованиях проведение электрокардиостимуляции привело к снижению тяжести синкопе у пациентов с документированной асистолией при синкопе на 92 [184] и 83% [200], но не было достигнуто полное предотвращение всех эпизодов синкопе. В рандомизированном двойном слепом исследовании Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE)-3 [185] 77 пациентам с подтвержденными по данным ИПР асистолиями ≥ 3 сек при синкопе или асистолиями ≥ 6 сек без синкопе была проведена имплантация двухкамерного стимулятора, при этом рандомизация проводилась в группе, в которой в кардиостимуляторе активировался или алгоритм ответа на внезапное падение частоты сердечного ритма, или только сенсинг. Во время проспективного наблюдения двухлетняя расчетная частота рецидивов синкопе составила 57% в группе с неактивной функцией стимуляции и 25% в группе с активной функцией стимуляции (log-rank $p=0,039$). Снижение риска рецидива синкопе составило 57%. В многоцентровом исследовании Syncope

Unit Project (SUP) 2 [292] в подгруппе пациентов с ИПР частота рецидивов синкопе у лиц с кардиостимуляторами составила 11% в первый год, 24% — во второй год и 24% в третий год, что было значительно ниже, чем соответствующие показатели в контрольной группе нелеченых пациентов. Приведенные доказательства позволяют отнести рекомендацию к классу IIa.

Получены достаточные доказательства того, что двухкамерная кардиостимуляция должна проводиться для снижения частоты рецидивов синкопе при наличии связи между симптомами и изменениями на ЭКГ у пациентов в возрасте ≥ 40 лет с клиническими характеристиками, соответствующими данным исследования ISSUE.

5.2.6.2. Доказательства, полученные по результатам исследований с участием пациентов с СКС

Лишь в нескольких небольших контролируемых исследованиях и ретроспективных обсервационных исследованиях получены данные, свидетельствующие о пользе кардиостимуляции у пациентов с кардиоингибиторными СКС. В обзоре [293], включившем 12 исследований, в которых общее число пациентов с имплантированными кардиостимуляторами составило 601, а лиц без кардиостимулятора — 305, частота рецидивов синкопе при наблюдении варьировала в пределах 0-20% при наличии кардиостимулятора, и была всегда существенно выше у нелеченых пациентов, составив 20-60%. По результатам мета-анализа трех исследований [293], включавших контрольную группу нелеченых пациентов, рецидивы синкопе зарегистрированы у 9% из 85 пациентов с имплантированными кардиостимуляторами и у 38% из 91 пациента контрольной группы (RR 0,24, 95% ДИ 0,12-0,48). По данным одноцентрового регистра, объединившего данные 169 последовательно включенных пациентов с имплантированными кардио-

стимуляторами, статистически рассчитанная частота рецидивов синкопе составила 7% в первый год, 16% за 3 года и 20% за 5 лет [90]. В подгруппе лиц с СКС многоцентрового исследования SUP2 [292] расчетная частота рецидивов синкопе при кардиостимуляции составила 9% в первый год, 18% за 2 года и 20% за 3 года, что оказалось значительно ниже соответствующих показателей в контрольной нелеченой группе — 21%, 33% и 43%, соответственно. Учитывая сопоставимые результаты у пациентов с рефлекторными спонтанными паузами сердечного ритма вследствие асистолии у лиц с СКС, Рабочая группа проголосовала за понижение класса рекомендаций по проведению кардиостимуляции пациентам с СКС с класса I (как в Рекомендациях ЕОК по электрокардиостимуляции 2013г [294]) до класса IIa.

Несмотря на отсутствие данных крупных РКИ, получено достаточно доказательств того, что двухкамерная электрокардиостимуляция может проводиться у пациентов с преимущественно кардиоингибиторным СКС с целью снижения частоты рецидивов синкопе.

Два показателя влияют и уменьшают эффективность кардиостимуляции у лиц с СКС: смешанные формы [93, 98] (см. также раздел 5 “Практических инструкций в электронной версии”) и связь с положительным результатом тилт-теста. У пациентов с положительным тилт-тестом отмечается трехкратное повышение вероятности рецидива синкопе после имплантации двухкамерного кардиостимулятора по сравнению с лицами с отрицательным результатом тилт-теста [293, 295]. Таким образом, при наличии положительного тилт-теста необходимо с осторожностью подходить к рекомендации по имплантации кардиостимулятора.

5.2.6.3. Доказательства, полученные в исследованиях с участием пациентов с ВВС, спровоцированными при проведении тилт-теста

Эффективность кардиостимуляции у пациентов с ВВС, спровоцированными при проведении тилт-теста, оценивалась в 5 многоцентровых РКИ [296–300]. Суммарно в этих исследованиях было обследовано 318 пациентов; рецидивы синкопе отмечены у 21% пациентов с имплантированными кардиостимуляторами и у 44% пациентов, которым кардиостимуляция не проводилась ($P < 0,001$). Согласно мета-анализу всех исследований, снижение частоты рецидивов синкопе было незначимо и составило 17% по данным двойных слепых исследований и 84% по результатам исследований, в которых в контрольной группе пациентам не имплантировался кардиостимулятор [301]. В целом кардиостимуляция оказалась неэффективной в тех исследованиях, в которых включались пациенты без асистолии при проведении тилт-теста [299, 300]. Все указанные исследования имеют ограничения, и прямое сравнение результатов

представляется сложным ввиду существенных различий в дизайне исследований, прежде всего связанных с отбором пациентов. В целом представляется, что у пациентов с типичными вазовагальными проявлениями кардиостимуляция имеет очень ограниченную эффективность.

Кардиостимуляция может быть обоснована у некоторых пациентов с преобладанием кардиоингибиторного рефлекса, поскольку кардиостимуляция неэффективна для предотвращения вазодилататорного или гипотензивного эффектов. В подисследовании исследования ISSUE-3 [302] наличие асистолии при проведении тилт-теста явилось предиктором спонтанного синкопе с развитием сходной асистолии, зафиксированной ИПР, при этом положительная предсказательная ценность составила 86%. В подгруппе исследования SUP2, в которой проводился тилт-тест [292], среди 38 пациентов с преимущественно кардиоингибиторным рефлексом (средняя продолжительность асистолии 22 ± 16 сек) расчетная частота рецидива синкопе при кардиостимуляции составила 3% через 1 год, 17% за 2 года и 23% за 3 года наблюдения. Эти показатели оказались существенно ниже аналогичных показателей в контрольной группе нелеченых пациентов и сопоставимы с данными пациентов с СКС или с асистолией, зарегистрированной по ЭКГ. В недавно проведенном многоцентровом РКИ с перекрестным дизайном, включившем 46 пациентов в возрасте >40 лет с выраженными рецидивирующими (>5 эпизодов в течение жизни) кардиоингибиторными ВВС [303], за 24 мес. наблюдения рецидивы синкопе зарегистрированы у 4 (9%) пациентов с имплантированными двухкамерными кардиостимуляторами со стимуляцией по механизму обратной связи, по сравнению с 21 (46%) пациентом в группе, в которой имплантировались sham-устройства с выключенной функцией стимуляции ($P = 0,0001$).

Дополнительно используя видеорегистрации во время тилт-теста у пациентов с асистолией, Saal и др. [205] показали, что асистолия развивалась на 3 сек раньше или позже синкопе у одной трети пациентов, у которых кардиоингибиторный ответ наступал слишком поздно, чтобы явиться первичной причиной синкопе. У двух третей пациентов с асистолией во время тилт-теста причиной явился прежде всего кардиоингибиторный ответ или сочетание кардиоингибиторного и вазодепрессорного ответов.

При отборе пациентов, у которых ожидается благоприятный эффект от кардиостимуляции, наряду с положительным результатом тилт-теста важную роль играют клинические проявления. Популяция в исследовании SUP2 характеризовалась более старшим возрастом, анамнезом начала рецидивирующих синкопе в среднем или старшем возрасте, частой травматизацией, что, вероятно, связано с развитием симптомов без предвестников [292].

Вследствие противоречивости результатов рандомизированных исследований свидетельства о пользе двухкамерной стимуляции у пациентов с положительным кардиоингибиторным ответом при тилт-тесте расцениваются как слабые. Эксперты придерживаются противоположных мнений. Дальнейшие исследования должны оказать существенное влияние на рекомендации. Напротив, согласно консенсусному мнению, кардиостимуляция не рекомендована пациентам с положительным некардиоингибиторным ответом при тилт-тесте, и необходимы дальнейшие исследования (например, с использованием ИПР) для выявления механизма спонтанного рефлекторного ответа.

5.2.6.4. Доказательства, полученные в исследованиях с участием пациентов с аденозин-чувствительными синкопе

Под данным термином, в таблице 3 классифицируемым как неклассическая форма рефлекторного синкопе, объединяются различные состояния, при которых в развитии синкопе предположительно значимую роль играет аденозин.

Новая клиническая форма, получившая название идиопатическая АВ-блокада, была недавно описана у пациентов с длительным анамнезом синкопе и у пациентов, у которых транзиторная АВ-блокада была зарегистрирована во время рецидива синкопе [5]. У этих пациентов не выявляется структурных изменений сердца и признаков нарушения проводимости при ЭКГ и ЭФИ; у них выявляются очень низкие уровни аденозина в плазме крови и высокая частота развития транзиторной полной АВ-блокады при внутривенном введении аденозина. После имплантации постоянного ЭКС у них не регистрировались рецидивы синкопе в течение длительного периода времени, также не было постоянной АВ-блокады.

Аналогичным образом “синкопе с низким уровнем аденозина” было недавно описано у пациентов с необъяснимыми другими причинами синкопе, характеризующимися внезапным началом без продромы, отсутствием структурного поражения сердца и изменений на ЭКГ [4]. Клинические, лабораторные и физиологические характеристики этих пациентов сходны с таковыми у пациентов с идиопатической АВ-блокадой. В отличие от ВВС, тилт-тест, как правило, оказывается отрицательным [4, 226]. После имплантации постоянных ЭКС у 10 пациентов с подтвержденной по ЭКГ асистолией вследствие синус-ареста или АВ-блокады не было зарегистрировано ни одного рецидива синкопе [286].

В небольшом многоцентровом исследовании [227] среди 80 пожилых пациентов, отобранных по жестким критериям, с непредсказуемыми синкопе неясного генеза, с положительным ответом на болюсное введение 20 мг АТФ имплантация двухкамерного кардиостимулятора привела к значительному сниже-

нию частоты рецидивов синкопе за двухлетний период наблюдения: с 69% в контрольной группе до 23% в группе активного лечения.

Получены слабые доказательства того, что двухкамерная электрокардиостимуляция может быть эффективна в отношении снижения частоты рецидивов синкопе у пациентов с клиническими признаками низкоренинового синкопе. Регистрация брадиаритмии при спонтанном синкопе остается предпочтительным критерием отбора пациентов для проведения имплантации ЭКС.

5.2.6.5. Выбор режима кардиостимуляции

Несколько небольших контролируемых исследований [304, 305] и один регистр [306] показали, что у пациентов с СКС двухкамерная кардиостимуляция более эффективна в отношении предотвращения падения АД во время МКС и профилактики рецидивов синкопе по сравнению с однокамерной желудочковой стимуляцией. Хотя качество доказательств оценивается как низкое, двухкамерная кардиостимуляция остается предпочтительной в клинической практике.

У пациентов с ВВС двухкамерная стимуляция используется преимущественно с алгоритмом ответа на внезапное падение частоты сердечного ритма, что обеспечивало быструю двухкамерную стимуляцию, если устройство распознавало резкое снижение ЧСС. Сравнение эффективности двухкамерной стимуляции с обратной связью и традиционной двухкамерной кардиостимуляции проведено в двух небольших исследованиях с перекрестным дизайном. В этих исследованиях выявлена меньшая частота рецидивов синкопе при стимуляции с обратной связью, как в условиях повторного проведения тилт-теста [307], так и при наблюдении в течение 18 мес. [308].

5.2.6.6. Отбор пациентов для электрокардиостимуляции и предлагаемый алгоритм

То, что электрокардиостимуляция является эффективным методом, не всегда означает, что она необходима. У пациентов с рефлекторными синкопе электрокардиостимуляция должна рассматриваться в последнюю очередь и только у пациентов, отобранных в соответствии с жесткими критериями, например, у пациентов в возрасте ≥ 40 лет (чаще > 60 лет), с тяжелыми формами рефлекторного синкопе с частыми рецидивами, ассоциированными с высоким риском травматизации, часто вследствие отсутствия продромальных явлений [186]. Хотя отмечается рост скептического отношения к точности тилт-теста как диагностического метода для постановки диагноза синкопе, полученные данные свидетельствуют о возможности его использования для выявления рефлекторной *предрасположенности*

к гипотензии [132], что может применяться для выявления пациентов с гипотензивным ответом, у которых вероятность эффекта постоянной электрокардиостимуляции низкая (см. раздел 4.2.2.2). Согласно метаанализу [309] четырех исследований, включивших пациентов с рефлекторным синкопе, ассоциированным с асистолией, зафиксированной с помощью ИПР, расчетная трехлетняя частота рецидивов синкопе составила 2% (95% ДИ $\pm 4\%$) у лиц с отрицательным результатом тилт-теста и 33% (95% ДИ $\pm 20\%$) у пациентов с положительным результатом тилт-теста. Положительный результат тилт-теста оказался единственным предиктором рецидива синкопе с ОР 4.3. Пациентам с предрасположенностью к гипотензивному ответу необходимо предпринимать меры для предотвращения гипотензивных реакций в дополнение к электрокардиостимуляции, включая отмену/снижение объема гипотензивной терапии и назначение флудрокортизона или мидодрина.

На рисунке 11 представлен алгоритм, который недавно был валидирован в проспективном многоцентровом практическом исследовании, показавшем низкую частоту рецидива синкопе при кардиостимуляции, составившую 9% в 1 год и 15% за 2 года наблюдения, что оказалось существенно ниже, чем в контрольной группе, где кардиостимуляция не проводилась: 22% и 37%, соответственно.

Лечение рефлекторного синкопе

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Обучение и модификация образа жизни		
Объяснение диагноза, поддержка и разъяснения, касающиеся риска развития рецидивов, тактики избегания триггеров и ситуаций показаны для всех пациентов. "Дополнительные данные", таблица 10.	I	B
Отмена/уменьшение объема гипотензивной терапии		
Модификацию режима приема или отмену гипотензивных препаратов необходимо по возможности рассмотреть у пациентов с вазодепрессорным синкопе [260-262].	IIa	B
Физические маневры		
Изометрические физические маневры контрдавлением могут рассматриваться в случае наличия продромы у пациентов в возрасте <60 лет [119-121, 263, 264].	IIa	B
У молодых пациентов необходимо рассмотреть тилт-тренировки [265-272].	IIb	B
Фармакотерапия		
Назначение флудрокортизона может быть рассмотрено у молодых пациентов с ортостатической формой ВВС, низконормальными показателями АД и отсутствием противопоказаний к препарату [275].	IIb	B

Назначение мидодрина может быть рассмотрено у пациентов с ортостатической формой ВВС [278].	IIb	B
Бета-адреноблокаторы не показаны [279, 280].	III	A
Электрокардиостимуляция		
Имплантацию электрокардиостимуляторов следует рассмотреть с целью снижения частоты рецидивов синкопе у пациентов в возрасте >40 лет со спонтанными верифицированными асистолиями >3 сек или бессимптомными паузами >6 сек вследствие синус-ареста, АВ-блокады или их сочетания [184, 185, 200, 292].	IIa	B
Имплантацию электрокардиостимуляторов следует рассмотреть с целью снижения частоты рецидивов синкопе при кардиоингибиторном синдроме каротидного синуса у пациентов в возрасте >40 лет с рецидивирующими непредсказуемыми синкопе [90, 292, 293].	IIa	B
Имплантация электрокардиостимуляторов может быть рассмотрена с целью снижения частоты рецидивов синкопе при выявлении асистолии во время тилт-теста у пациентов в возрасте >40 лет с рецидивирующими непредсказуемыми синкопе [292, 297, 298, 303].	IIb	B
Имплантация электрокардиостимуляторов может быть рассмотрена с целью снижения частоты рецидивов синкопе у пациентов с клиническими признаками аденозинчувствительного синкопе [5, 227, 286].	IIb	B
Имплантация электрокардиостимуляторов не показана в отсутствие верифицированного кардиоингибиторного рефлекторного ответа [299, 300].	III	B

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- В целом ни один вариант лечения не может полностью предотвратить рецидивы синкопе при долгосрочном наблюдении. Снижение частоты и выраженности синкопе является рациональной целью терапии.
- Тот факт, что электрокардиостимуляция эффективна, не означает, что она необходима. Необходимо обратить внимание на то, что решение об имплантации электрокардиостимулятора должно приниматься с учетом клинического контекста доброкачественности состояния и частого возникновения у молодых пациентов. Таким образом, имплантация электрокардиостимулятора показана ограниченному числу пациентов, отобранных согласно жестким критериям, с выраженными рефлекторными синкопе. Для имплантации электрокардиостимулятора следует рассматривать пациентов старшего возраста с анамнезом начала рецидивирующих синкопе в среднем и старшем возрасте и с частыми травмами, вероятно, вследствие отсутствия предвестников. У небольшого числа пациентов рецидивы синкопе возможны, несмотря на электрокардиостимуляцию.
- Ответ при проведении тилт-теста является самым сильным предиктором эффективности электрокардиостимуляции [309]. У пациентов с отрицательным ответом на тилт-тест ожидается низкий риск рецидивов синкопе, сопоставимый с таковым у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами и в связи с идиопатической АВ-блокадой. Дальнейшие исследования с низкой вероятностью могут повлиять на изменение данной оценки эффекта. Напротив, у пациентов с положительным ответом на тилт-тест отмечается более высокий риск развития рецидивов синкопе с большим доверительным интервалом, что затрудняет оценку пользы электрокардиостимуляции. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, ВВС — вазовагальное синкопе.

Электрокардиостимуляция при рефлекторном синкопе: алгоритм принятия решения

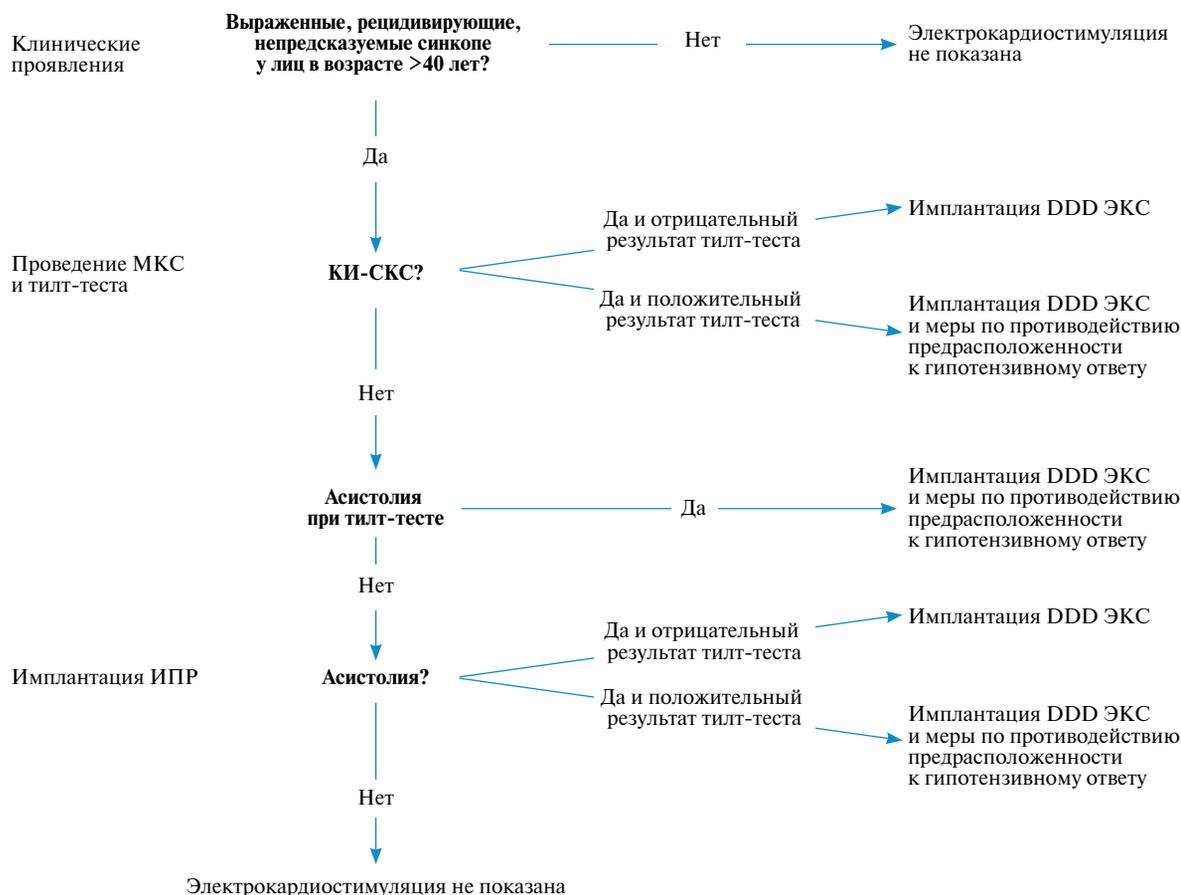


Рис. 11. Алгоритм принятия решения об имплантации электрокардиостимулятора пациентам с рефлекторным синкопе.

Сокращения: ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, КИ-СКС — кардиоингибиторный синдром каротидного синуса, МКС — массаж каротидного синуса, DDD ЭКС — двухкамерный электрокардиостимулятор.

5.3. Лечение ортостатической гипотензии и синдромов непереносимости ортостаза

Существующие стратегии лечения ОГ суммированы на рисунке 12.

5.3.1. Обучение и модификация образа жизни

Подходы к обучению, касающемуся природы состояния, в сочетании с рекомендациями по изменению образа жизни, представленные в разделе 5.2.1, могут привести к существенному улучшению симптомов, связанных с ортостазом, даже если прирост АД относительно невелик (10-15 мм рт.ст.); повышение АД в положении стоя только в пределах ауторегуляторных механизмов приводит к существенному функциональному улучшению. Измерения АД в амбулаторных условиях помогают выявить патологические суточные паттерны АД. Они также могут быть полезны для выявления гипертензии в положении лежа или ночной гипертензии у леченых пациентов.

5.3.2. Гидратация и употребление соли

Увеличение объема внеклеточной жидкости является важной целью лечения. В отсутствие гипертензии пациентам необходимо рекомендовать достаточное употребление соли и воды — до 2-3 л жидкости в день и 10 г поваренной соли [310]. Быстрое проглатывание холодной воды является эффективным для борьбы с непереносимостью ортостаза и постпрандиальной гипотензией [311].

5.3.3. Отмена/уменьшение доз вазоактивных препаратов

Результаты нескольких исследований по оценке связи между приемом вазоактивных препаратов (в т.ч. антигипертензивных препаратов, нитратов, диуретиков, нейролептиков или допаминергических препаратов) с ОГ и падениями оказались противоречивыми [312]. Однако интенсивное назначение антигипертензивных препаратов может повысить риск развития ОГ. Говорить об интенсивной антигипертензивной терапии можно в случаях назначения

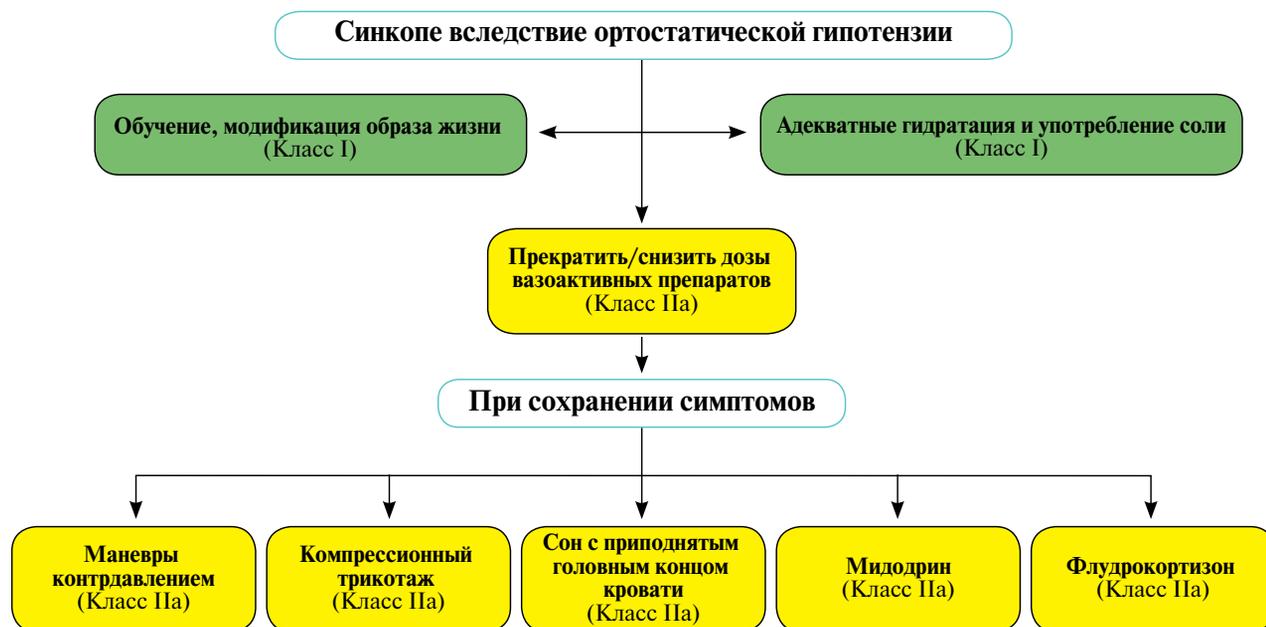


Рис. 12. Практическая схема для принятия решения о лечении ортостатической гипотензии.

высоких доз антигипертензивных препаратов или снижения АД для достижения целевого уровня <140/90 мм рт.ст. Значимым предиктором ОГ может быть общее число препаратов, понижающих АД [313], или применение трех антигипертензивных препаратов и более [314]. Применение ингибиторов ангиотензипревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину и кальциевых блокаторов ассоциировано с меньшей вероятностью развития ОГ по сравнению с бета-блокаторами и тиазидными диуретиками [315-318].

Основной стратегией лечения при автономной дисфункции, вызванной приемом лекарственных препаратов, является устранение причины — отмена препарата. Качество имеющихся доказательств оценивается как среднее. Более долгосрочные РКИ, вероятно, окажут значимое влияние на определение соотношения риск/польза от отмены препаратов, вызвавших автономную дисфункцию.

5.3.4. Контрпрессорные маневры

Выполнение физических маневров контрдавлением, таких как перекрещивание рук и приседания, должно быть рекомендовано пациентам с симптомами-предвестниками, которые могут их выполнить [319].

5.3.5. Абдоминальный бандаж и/или компрессионные чулки

Задержку жидкости в венозной системе вследствие гравитационного эффекта у пожилых людей можно предотвратить с помощью абдоминального бандажа или компрессионных чулок [23, 320, 321].

5.3.6. Сон с приподнятым головным концом кровати

Сон с приподнятым головным концом кровати (>10 градусов) предотвращает ночную полиурию, поддерживает более благоприятное распределение жидкости в теле человека и уменьшает ночную гипертензию [104, 322, 323].

5.3.7. Мидодрин

Альфа-агонист мидодрин является эффективным дополнительным средством в качестве терапии первой линии у пациентов с хронической вегетативной дисфункцией. Его нельзя рассматривать как средство лечения, и он не эффективен у всех пациентов, но у некоторых пациентов отмечается хороший эффект. Несомненно, мидодрин приводит к повышению АД в положении лежа на спине и в вертикальном положении и уменьшает проявления ОГ. В трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях был подтвержден эффект мидодрина (2,5-10 мг 3 раза/сут.) [324-326].

Благоприятные эффекты мидодрина преобладают над возможными нежелательными явлениями. Качество имеющихся доказательств оценивается как среднее, и дальнейшие исследования, вероятно, могут оказать значимое влияние на оценку пользы данного метода лечения.

5.3.8. Флудрокортизон

Флудрокортизон (0,1-0,3 мг 1 раз/сут.) является минералокортикоидом, который способствует задержке натрия в почках и увеличивает объем жидкости в организме [327]. Результаты двух небольших наблюдательных исследований (лечение в сочета-

нии с возвышенным положением головного конца кровати во время сна) и одного двойного слепого исследования с участием 60 пациентов свидетельствуют о благоприятном эффекте флудрокортизона; наблюдательные исследования продемонстрировали положительные гемодинамические эффекты, а в двойном слепом исследовании леченые пациенты характеризовались меньшей симптоматикой при более высоком АД [322, 327, 328].

Благоприятные эффекты флудрокортизона преобладают над возможными нежелательными явлениями. Качество имеющихся доказательств оценивается как среднее, и дальнейшие исследования, вероятно, могут оказать значимое влияние на оценку пользы данного метода лечения.

5.3.9. Дополнительные методы лечения

Дополнительные методы лечения используются реже как самостоятельные методы или в сочетании с другими подходами и включают применение десмопрессина у пациентов с ночной полиурией, октреотида при постпрандиальной гипотензии, эритропоэтина при анемии, пиридостигмин, использование трости, частое дробное питание малыми порциями и разумные физические тренировки мышц ног и брюшного пресса, в особенности занятия плаванием. Эффективность этих методов менее изучена [104].

5.3.10. Разработка новых фармакологических методов лечения в особых подгруппах пациентов

Дроксидопа, предшественник норэпинефрина, является альфа/бета-агонистом центрального и периферического механизма действия, одобренного Американской администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами для лечения симптомной нейрогенной ОГ. Недавно в четырех краткосрочных РКИ [329-332] с общим числом включенных пациентов 485 оценивалась эффективность дроксидопы при лечении нейрогенной ОГ. Показано умеренное повышение систолического АД в положении стоя и улучшение симптомов в отношении некоторых показателей качества жизни после 2 нед. лечения в группе дроксидопы по сравнению с плацебо. Однако спустя 8 нед. терапии положительные эффекты нивелировались [333]. Таким образом, существующие на данный момент доказательства недостаточны для формулирования выводов об эффективности дроксидопы при долгосрочном применении.

Лечение ортостатической гипотензии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Разъяснения, касающиеся диагноза, поддержка, разъяснения рисков и подходов по избеганию триггеров и провоцирующих ситуаций показаны всем пациентам	I	C

Показаны адекватные гидратация и употребление соли [310, 311].	I	C
Следует рассмотреть возможность модификации или отмены режимов приема гипотензивных препаратов [312-318].	Ia	B
Следует рассмотреть применение физических маневров контрдавлением [319].	Ia	C
Следует рассмотреть применение абдоминального бандажа и/или компрессионных чулок для снижения задержки жидкости в венозной системе [23, 320, 321].	Ia	B
Следует рассмотреть возвышенное положение головного конца кровати во время сна (>10 градусов) для увеличения объема жидкости в организме [104, 322, 323].	Ia	C
При сохранении симптомов следует рассмотреть назначение мидодрина [324-326].	Ia	B
При сохранении симптомов следует рассмотреть назначение флудрокортизона [322, 327, 328].	Ia	C

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- У лиц с диагностированной ОГ и факторами риска падений следует избегать агрессивного лечения понижающими АД препаратами; в этих случаях следует пересмотреть цели лечения с достижением уровня систолического АД 140-150 мм рт.ст. и рассмотреть отмену препаратов.
- Следует дифференцированно подходить к назначению антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов к ангиотензину, антагонистов кальция), особенно у пациентов с высоким риском падений, поскольку применение диуретиков и бета-блокаторов ассоциировано с ОГ и падениями, и их следует избегать у пациентов с риском падений.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ОГ — ортостатическая гипотензия.

5.4. Нарушения ритма сердца как первичная причина синкопе

5.4.1. Синкопе вследствие нарушения синоатриального или АВ-проведения

Существующие стратегии лечения у пациентов с синкопе вследствие брадикардий представлены на рисунке 13.

5.4.1.1. Патология синусового узла

В целом имплантация ЭКС показана и доказала свою эффективность при патологии синусового узла в случаях, когда связь транзиторных синус-ареста или синоатриальной блокады с синкопе доказана с помощью ЭКГ, зарегистрированной во время спонтанного синкопе [334-338]. Часто встречаются случаи, когда длительные паузы регистрируются в момент окончания тахикардии при синдроме тахикардии вследствие патологически удлиненного времени восстановления автоматизма синусового узла при его патологии. Постоянная ЭКС не влияет на выживаемость.

Согласно консенсусу, при наличии связи между симптомами и изменениями ЭКГ электрокардиостимуляция является эффективной в отношении облегчения симптомов.

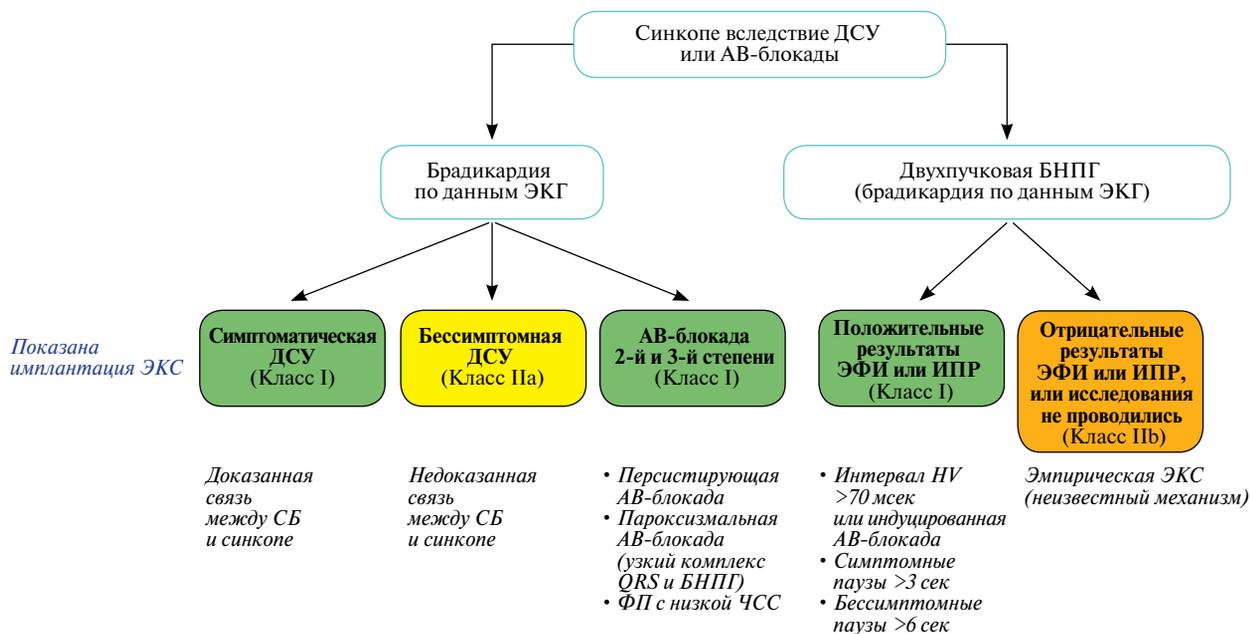


Рис. 13. Показания к электрокардиостимуляции у пациентов с синкопе вследствие брадикардии.

Сокращения: АВ — атриоventрикулярный, БППГ — блокада ножек пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, СБ — синусовая брадикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

В отсутствие вышеописанных ситуаций, несмотря на адекватную ЭКС, синкопе рецидивирует примерно у 15-28% пациентов в течение 5 лет (см. “Дополнительные данные”, табл. 9) [339-341]. Это обусловлено частым сочетанием вазодепрессорного рефлекторного механизма и патологии синусового узла. У ≤50% пациентов с патологией синусового узла и синкопе встречаются повышенная чувствительность каротидного синуса и положительный результат тилт-теста. Таким образом, предрасположенность к нейрогенной брадикардии/гипотензии является частой причиной синкопе [135, 136]. Рефлекторный механизм синкопе соответствует непредсказуемому естественному течению рецидивов синкопальных состояний. Врачи должны знать, что в этих случаях эффективность терапии не доказана. С практической точки зрения, ЭКС является рациональным решением у пациентов с патологией синусового узла и документированной бессимптомной паузой сердечного ритма >3 сек (за исключением молодых тренированных людей, случаев регистрации эпизодов во время сна и пациентов, получающих терапию, влияющую на ритм сердца), когда конкурирующий диагноз, в частности гипотензия, может быть исключен [294]. Патологический показатель ВВСУ повышает вероятность эффективности ЭКС (см. раздел 4.2.6.1) [210-212].

В отсутствие доказанной связи между симптомами и изменениями ЭКГ имплантация ЭКС может быть целесообразной у пациентов с патологией синусового узла, синкопе и верифицированными бессимптомными паузами.

Исключение препаратов, которые могут ухудшить или выявить скрытую предрасположенность к брадикардии, является обязательной мерой при профилактике рецидивов синкопе. Чрескожные процедуры абляции для контроля предсердных тахикардий приобрели все возрастающее значение в отдельных группах пациентов с тахи-бради вариантом СССУ, однако нечасто используются для профилактики синкопе.

5.4.1.2. Нарушение АВ-проведения

Имплантация ЭКС является методом лечения синкопе, ассоциированного с симптомной АВ-блокадой (рис. 13). Хотя формально РКИ с изучением ЭКС при АВ-блокаде третьей степени или второй степени тип 2 не проводились, некоторые наблюдательные исследования дают основание предположить, что ЭКС высокоэффективна в отношении профилактики рецидивов синкопе при верифицированной АВ-блокаде. По данным Langenfeld et al. [341], среди 115 пациентов с имплантированными ЭКС по поводу АВ-блокады отмечено снижение частоты синкопе с 44 до 3,4% в течение 5-летнего наблюдения; частота рецидивов составила 7% в подгруппе пациентов с синкопе до имплантации ЭКС. Недавно Sud et al. [200] опубликовали данные об отсутствии рецидивов синкопе, а по данным Aste et al. [255], частота рецидивов составила 1% в течение 5 лет после имплантации ЭКС у 73 пациентов с документированной персистирующей или транзиторной АВ-блокадой (см. “Дополнительные данные”, табл. 9).

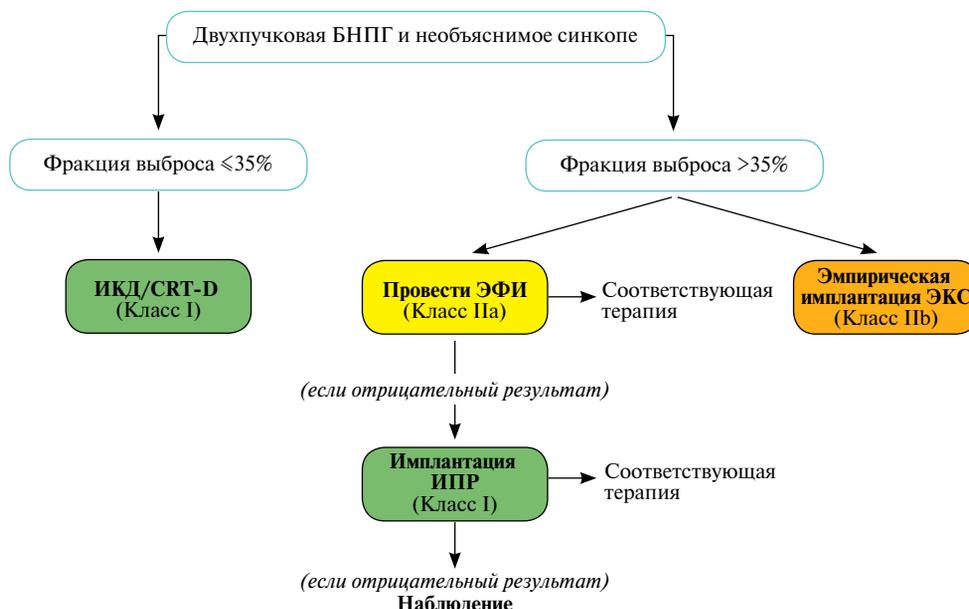


Рис. 14. Алгоритм лечения пациентов с необъяснимыми синкопе и блокадой ножек пучка Гиса.

Сокращения: БНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, CRT-D — ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором.

5.4.1.3. БНПГ и необъяснимое синкопе

Присутствие двухпучковой БНПГ дает основание предположить, что причиной синкопе является полная блокада. Однако менее чем у половины пациентов с двухпучковой БНПГ и синкопе будет поставлен окончательный диагноз АВ-блокады, у сопоставимой доли больных будет диагностировано рефлекторное синкопе и примерно у 15% причина останется неизвестной по окончании полного обследования [342]. Более того, среди пациентов с ИПР примерно у половины на протяжении >2 лет после имплантации устройства не будут регистрироваться синкопе [187, 188, 342, 343]. Напротив, проведение имплантации ЭКС пациентам без верифицированной АВ-блокады (эмпирическая ЭКС) подвергало больных риску рецидивов синкопе примерно в четверти случаев при долгосрочном наблюдении, а еще у половины оказалось ненужным [217, 344]. Таким образом, только одна из четырех имплантаций ЭКС оказывалась выполненной корректно. Наконец, показано, что имплантация ЭКС не влияет на выживаемость пациентов. Все вышеприведенные данные обосновывают класс IIb показаний, согласно Рекомендациям ЕОК по электрокардиостимуляции [294].

Для преодоления указанных проблем в Рекомендациях ЕОК по электрокардиостимуляции [294] при ведении пациентов с ФВ ЛЖ >35% рекомендована стратегия, подразумевающая проведение ЭФИ с последующим ИПР, если ЭФИ не обнаруживает патологии. При такой стратегии имплантация ЭКС выполнена примерно половине пациентов,

а частота рецидивов синкопе после имплантации ЭКС составила 0-7% [188, 217]. Данная стратегия является безопасной, однако эксперты Рабочей группы понимают, что в реальных условиях эмпирическая имплантация ЭКС приемлема лишь у ограниченного числа пациентов с высоким риском травматизации при рецидивах синкопе (например, пожилые пациенты с непредсказуемыми синкопе) и что необходима оценка соотношения риск/польза в каждом индивидуальном случае (рис. 14).

Несмотря на то, что качество доказательств оценивается как среднее, согласно консенсусу, у пациентов с двухпучковой БНПГ с положительным результатом ЭФИ или верифицированной транзитной АВ-блокадой при длительном мониторинге ЭКГ имплантация ЭКС является высокоэффективным методом профилактики рецидивов синкопе. Доказательства эффективности стратегии эмпирической имплантации ЭКС представляются слабыми, а польза от такой стратегии — неясной.

Хотя синкопе не ассоциировано с повышением риска внезапной смерти у пациентов с сохраненной систолической функцией, высокая частота смертельных исходов от всех причин (из них примерно 1/3 составили случаи внезапной смерти) отмечена у пациентов с БНПГ и сердечной недостаточностью, перенесенным инфарктом миокарда или низкой фракцией выброса [345-347]. Несомненно, высокие показатели общей и внезапной смертности преимущественно связаны с основным структурным поражением сердца и желудочковыми

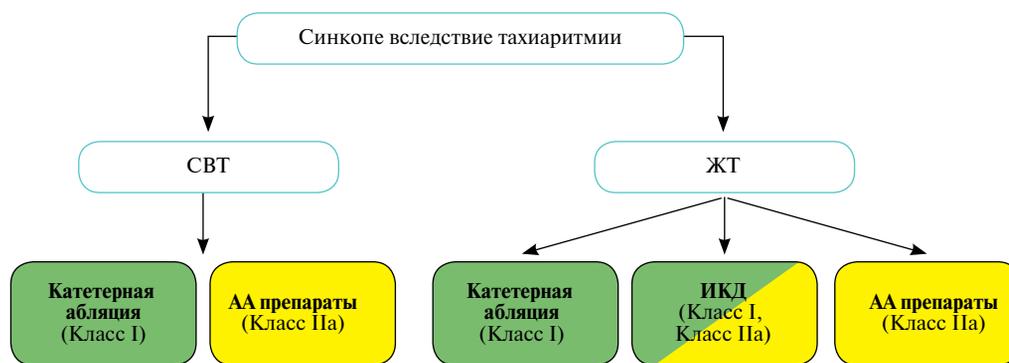


Рис. 15. Выбор терапии у пациентов с синкопе вследствие тахикардии как первичной причины.

Сокращения: АА — антиаритмический, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СВТ — суправентрикулярная тахикардия.

тахикардии. В последнем случае синкопе является скорее фактором риска, а не причиной фатального исхода [218]. К сожалению, желудочковая программируемая стимуляция не позволяет корректно выявлять таких пациентов, а выявление индуцируемой желудочковой аритмии (ЖА) должно интерпретироваться с осторожностью [345, 346]. Таким образом, имплантированный кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) или ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором показаны для профилактики ВСС пациентам с БНПГ, застойной сердечной недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией, однако эти методы могут быть неэффективны в отношении профилактики рецидивов синкопе, которые часто возникают вследствие иных причин, не связанных с нарушениями ритма сердца, таких как ОГ или вазодепрессорный рефлекс. Стратегии лечения пациентов с необъяснимыми синкопе и БНПГ представлены на рисунке 14.

5.4.2. Синкопе вследствие тахикардии

Существующие подходы к лечению пациентов с синкопе, возникающих вследствие тахикардии, представлены на рисунке 15.

5.4.2.1. Пароксизмальная СВТ

У пациентов с пароксизмальной АВ-узловой тахикардией, развивающейся по механизму реэнтри, типичным трепетанием предсердий и эктопической тахикардией, ассоциированными с синкопе, катетерная абляция является терапией первого выбора. У этих пациентов роль медикаментозной терапии ограничена лишь временным применением по типу “моста” (bridge therapy) перед выполнением абляции или в случае неуспешной абляции. У пациентов с синкопе, ассоциированным с фибрилляцией предсердий или атипичным левопредсердным тре-

петанием предсердий, решение должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае.

5.4.2.2. Пароксизмальная ЖТ

Синкопе вследствие двунаправленной ЖТ (torsade de pointes) встречается нечасто и в случае приобретенной формы является результатом применения препаратов, приводящих к удлинению интервала QT. Незамедлительная отмена препарата, который предположительно может вызывать изменения, является методом лечения.

Катетерная абляция или лекарственная терапия рекомендованы пациентам с синкопе вследствие ЖТ при наличии или отсутствии структурного поражения сердца с целью профилактики рецидивов синкопе (рис. 15). Подробные рекомендации по применению антиаритмических препаратов у пациентов с ЖТ приведены в Рекомендациях ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46].

Пациентам с синкопе и сниженной систолической функцией с ЖТ или ФЖ без потенциально корригируемых причин показана имплантация ИКД. Хотя ИКД может не предотвращать рецидивы синкопе у этих пациентов [31, 348], этот метод лечения показан для снижения риска ВСС (Рекомендации ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46]). Имплантация ИКД также показана пациентам с синкопе и перенесенным инфарктом миокарда, у которых при ЭФИ индуцируется ЖТ [346] (см. раздел 4.2.6).

У пациентов с сохраненной систолической функцией показания для ИКД значительно менее обоснованы, так как в исследованиях данный специфический вопрос напрямую не изучался. Однако эксперты данной Рабочей группы считают, что в случаях, когда причиной синкопе является ЖТ, ИКД обоснован, если катетерная абляция и лекарственная терапия оказались неуспешны или не могли быть проведены (рис. 15).

Лечение синкопе, ассоциированного с нарушениями ритма сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Брадикардия (вследствие внутренних причин)		
Имплантация ЭКС показана при наличии верифицированной связи между синкопе и асимптомной брадикардией вследствие: <ul style="list-style-type: none"> • Синдрома слабости синусового узла [210-212, 334-338]. • АВ-блокады (вследствие внутренних причин) [200, 255, 341]. 	I	B
Имплантация ЭКС показана пациентам с транзиторной АВ-блокадой третьей или второй степени (включая ФП с медленным проведением на желудочки сердца), даже при отсутствии верификации связи между симптомами и изменениями ЭКГ.	I	C
Имплантацию ЭКС следует рассмотреть, если доказательства наличия связи между синкопе и бессимптомной дисфункцией синусового узла не столь очевидны [135, 136, 210-212, 339, 340].	IIa	C
Имплантация ЭКС не показана пациентам при наличии обратимых причин брадикардии.	III	C
Двухпучковая БНПГ		
Имплантация ЭКС показана пациентам с синкопе, БНПГ и положительным результатом ЭФИ или верифицированной с помощью ИПР АВ-блокадой [188, 217].	I	B
Имплантация ЭКС может быть рассмотрена у пациентов с необъяснимыми синкопе и двухпучковой БНПГ [217, 255, 344].	IIb	B
Тахикардия		
Проведение катетерной абляции показано пациентам с синкопе вследствие СВТ или ЖТ с целью профилактики рецидивов синкопе [46].	I	B
Имплантация ИКД показана пациентам с синкопе вследствие ЖТ и фракцией выброса $\leq 35\%$ [46].	I	A
Имплантация ИКД показана пациентам с синкопе и перенесенным инфарктом миокарда, у которых при ЭФИ индуцируется ЖТ [218].	I	C
Имплантацию ИКД следует рассмотреть у пациентов с фракцией выброса $>35\%$ с рецидивирующими синкопе вследствие ЖТ в случаях, когда катетерная абляция или лекарственная терапия оказались неуспешными или не могут быть проведены [46].	IIa	C
Лекарственная антиаритмическая терапия, включая препараты для контроля частоты сердечных сокращений, должна быть рассмотрена у пациентов с синкопе вследствие СВТ или ЖТ.	IIa	C
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
<ul style="list-style-type: none"> • Наиболее важными предикторами эффективности ЭКС в профилактике рецидивов синкопе являются доказанная связь между возникновением симптомов и брадикардией и отсутствие ассоциированной предрасположенности к гипотензивному ответу (табл. 8 и "Дополнительные данные", табл. 9). Когда данная связь менее доказана или в какой-то степени присутствует гипотензивный механизм, у небольшой доли пациентов синкопе могут рецидивировать. • Имплантация ЭКС не показана в случае необъяснимого синкопе без доказанных нарушений проводимости сердца. • Менее чем у половины пациентов с двухпучковой БНПГ и синкопе окончательным диагнозом становится кардиальное синкопе, хотя вероятность при различных вариантах БНПГ различается. Мы рекомендуем проводить любые информативные обследования (например, МКС, ЭФИ или ИПР) с целью провокации/верификации механизма синкопе перед принятием решения об имплантации ЭКС или выборе метода лечения. • У пожилых пациентов с двухпучковой БНПГ и синкопе, генез которых неясен после проведения обоснованного обследования, эмпирическая имплантация ЭКС может быть полезной, особенно в случаях непредсказуемых синкопе (при отсутствии или при наличии короткой проромы) или в случаях, когда синкопе возникает в положении лежа на спине или во время напряжения. • Имплантация ИКД, выполненная по показаниям, предотвращает ВСС, но может оказаться неэффективной в отношении профилактики синкопе вследствие рецидива ЖТ [31, 348]. Таким образом, при синкопе вследствие ЖТ (включая случаи верификации диагноза при индуцировании ЖТ во время ЭФИ) следует всегда проводить катетерную абляцию в дополнение к имплантации ИКД, если она выполнима. 		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, БНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, МКС — массаж каротидного синуса, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмм, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

5.5. Лечение синкопе, возникающих на фоне структурного поражения сердца, кардиопульмональной патологии или заболеваний крупных сосудов

Кардиальное синкопе диагностируется в случае возникновения синкопе у пациентов с тяжелым аортальным стенозом, острым инфарктом/ишемией миокарда, ГКМП, внутрисердечными новообразованиями (предсердная миксома, шаровидный тромб и др.), заболеваниями/тампонадой перикарда, врожденными аномалиями коронарных артерий, дисфункцией протеза клапана, эмболией легочной артерии и ее ветвей, острым расслоением аорты и легочной гипертензией (см. раздел 4.1.1). Структурное поражение сердца или кардиопульмональная

патология могут выявляться у некоторых пациентов с синкопе, их частота увеличивается у лиц старшего возраста. Только наличие структурных изменений сердца не означает, что синкопе связано с этой патологией. У некоторых пациентов синкопе носит характер типичного рефлекторного синкопе; у других, например, у пациентов с инфарктом миокарда нижней стенки или аортальным стенозом, патология сердца может выполнять роль триггера или потенцировать реализацию рефлекторного механизма и, наконец, органическое поражение сердца может явиться субстратом для развития нарушений проводимости сердца, суправентрикулярной аритмии или ЖА, которые в свою очередь вызывают синкопе.

Даже в отсутствие специфических исследований достигнут консенсус о том, что при синкопе, возникшем на фоне органической патологии сердца, целью лечения является не только профилактика рецидивов синкопе, но и лечение основного заболевания, и снижение риска смерти.

5.6. Лечение необъяснимого синкопе у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти

В клинических условиях такая ситуация возникает при обследовании пациента для решения вопроса об имплантации ИКД в связи с синкопе предположительно вследствие транзиторной самостоятельно купирующейся желудочковой тахикардии (быстрая ЖТ или ФЖ), которая не была верифицирована из-за ее короткой продолжительности [349]. Синкопе вследствие верифицированной ЖТ/ФЖ не является предметом данного раздела, см. раздел 5.4.2. Общие рекомендации также могут быть найдены в Рекомендациях ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46].

5.6.1. Определение

В целом наличие в анамнезе синкопе у пациентов с органической патологией сердца или наследственными аритмогенными заболеваниями ассоциировано с повышением риска смерти в 2-4 раза [348, 350-353], но варьируется при особых условиях [354-356].

Более того, проведено всего несколько исследований по оценке ИКД у пациентов с синкопе, ассоциированными с левожелудочковой дисфункцией [31, 348], кардиомиопатией или наследственными аритмогенными заболеваниями [357]. В настоящих Рекомендациях мы дополняем ранее опубликованные Рекомендации ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46], приводя точное определение необъяснимого синкопе и внося рекомендации по обследованию и лечению таких синкопе в различных клинических ситуациях.

- В данном разделе “*необъяснимое синкопе*” — это синкопе, которое не отвечает диагностическим критериям класса I, приведенным в таблице в разделе 4. В присутствии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как “*синкопе предположительно аритмического генеза*”.

При неаритмическом генезе синкопе лечение пациентов с высоким риском ВСС проводится так же, как и для пациентов без синкопе.

5.6.2. Систолическая левожелудочковая дисфункция

Эффективность ИКД в снижении риска смерти является доказанной. Таким образом, пациентам с необъяснимыми синкопе с установленными показаниями к имплантации ИКД в соответствии с дей-

ствующими Рекомендациями [46] должна проводиться имплантация ИКД до и независимо от результатов обследования для выяснения механизма синкопе, даже если механизм синкопе неизвестен или неточен к окончанию полноценного обследования. Такая стратегия может помочь продлить жизнь, однако у пациентов часто сохраняется высокий риск рецидивов синкопе, что обуславливает необходимость проведения, при наличии возможности, точного выяснения механизма синкопе и назначения специфического лечения.

Существуют немногочисленные сведения, касающиеся распространенности и прогноза у пациентов с необъяснимыми синкопе и с левожелудочковой дисфункцией или неишемической дилатационной кардиомиопатией с менее тяжелым нарушением систолической функции, которые не соответствуют существующим показаниям к имплантации ИКД [358]. Согласно данным наблюдательных исследований в отобранных когортах пациентов, отмечается высокая частота ЖА, срабатываний ИКД и смертельных исходов у пациентов с анамнезом необъяснимого синкопе. Однако ввиду отсутствия контрольных групп эти исследования не смогли доказать пользу ИКД [27, 28, 359, 360]. Эксперты настоящей Рабочей группы убеждены, что имплантация ИКД должна рассматриваться у пациентов с необъяснимыми синкопе и нарушением систолической функции, но в отсутствие действующих показаний к имплантации ИКД для снижения риска внезапной смерти.

Показания к имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе^a и левожелудочковой систолической дисфункцией

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Рекомендовано принимать решения об имплантации ИКД, чтобы снизить ВСС у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью (II-III функционального класса по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ после ≥ 3 месячной оптимальной терапии, у которых ожидается выживаемость ≥ 1 года при сохранении хорошего функционального статуса [46].	I	A
ИКД рекомендуется пациентам с необъяснимыми синкопе с систолическим снижением, но без текущих показаний к ИКД, чтобы снизить риск ВСС [27, 28, 359, 360].	IIa	C
У пациентов с рецидивирующими необъяснимыми синкопе ^a с систолическим снижением без текущих показаний к ИКД, вместо ИКД может быть рассмотрено применение ИПР.	IIb	C

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- Наличие синкопе увеличивает смертность, в зависимости от её причин [348]. Так синкопе является фактором высокого риска возникновения жизнеугрожающих событий.
- Решение об имплантации ИКД или проведении полного обследования (в т. ч. имплантации ИПР) у пациентов с необъяснимыми синкопе зависит от результатов общей клинической оценки клинического состояния, потенциальной пользы и вреда данного вида лечения и наличия других факторов риска ВСС.

Примечание: ^a — необъяснимое синкопе определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблице рекомендаций раздела 4. При наличии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как фактор риска развития желудочковых тахикардий, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

5.6.3. Гипертрофическая кардиомиопатия

Необъяснимое синкопе является независимым предиктором ВСС и адекватного срабатывания ИКД. По данным систематического обзора, среднее ОР развития необъяснимого синкопе (независимо от используемого определения) составил 2,68 (95% ДИ 0,97-4,38) [361]. В крупнейшем на данный момент многоцентровом исследовании (>3600 пациентов с ГКМП) синкопе оказалось независимым предиктором композитной конечной точки ВСС и срабатываний ИКД (ОР 2,05, 95% ДИ 1,48-2,82) [350]. Имплантация ИКД с целью профилактики является уместной у пациентов с другими признаками высокого риска ВСС, которые применяются при оценке 5-летнего риска ВСС с помощью модели ГКМП — Риск ВСС [245]. К этим признакам относятся: возраст, семейный анамнез ВСС, максимальная толщина стенки левого желудочка, диаметр левого предсердия и неустойчивые ЖТ.

Показания к имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе^a и ГКМП

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Рекомендовано принимать решения об имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе ^a в соответствии с оценкой по шкале HCM Risk-SCD ^d [245].	I	B
У пациентов с рецидивирующими необъяснимыми синкопе ^a с низким риском ВСС по данным шкалы HCM Risk-SCD ^d [245] вместо ИКД может быть рассмотрено применение ИПР.	Ila	C

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

Решение об имплантации ИКД или проведении полного обследования (в т. ч. имплантации ИПР) у пациентов с необъяснимыми синкопе зависит от результатов общей клинической оценки клинического состояния, потенциальной пользы и вреда данного вида лечения и наличия других факторов риска ВСС.

Примечание: ^a — необъяснимое синкопе определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблице рекомендаций раздела 4. При наличии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как фактор риска развития желудочковых тахикардий, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности, ^d — онлайн-калькулятор шкалы риска ГКМП размещен на сайте <http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>. Его также можно найти в приложении Карманных рекомендаций ЕОК в магазинах мобильных приложений.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор.

5.6.4. Аритмогенная дисплазия правого желудочка

Существующие данные, хотя и представляются ограниченными и противоречивыми, дают основание предположить, что необъяснимое синкопе является маркером риска развития нарушений ритма у пациентов с АДПЖ [46, 351, 362, 363].

При принятии решения об имплантации ИКД необходимо учитывать другие известные факторы риска нарушений ритма [46]: частые пароксизмы неустойчивой ЖТ, семейный анамнез преждевременной внезапной смерти, выраженная патология правого желудочка, выраженное расширение QRS, позднее усиление гадолинием при магнитно-резонансной томографии (МРТ) (включая поражение левого желудочка), левожелудочковую дисфункцию и индуцированную ЖТ при проведении ЭФИ [46].

Показания к имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе^a и АДПЖ

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Имплантацию ИКД следует рассмотреть у пациентов с АДПЖ и анамнезом необъяснимых синкопе ^a [46].	Ilb	C
У пациентов с рецидивирующими необъяснимыми синкопе с низким риском ВСС, по данным многопланового анализа различных факторов риска ВСС, вместо ИКД следует рассмотреть применение ИПР.	Ila	C

Примечание: ^a — необъяснимое синкопе определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблице рекомендаций раздела 4. При наличии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как фактор риска развития желудочковых тахикардий, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор.

5.6.5. Пациенты с наследственными аритмогенными заболеваниями

5.6.5.1. Синдром удлиненного интервала QT

Синкопе при синдроме удлиненного QT ассоциированы с повышенным риском развития остановки сердца. Ежегодная частота ВСС у пациентов с нелеченым синдромом удлиненного QT оставляет ~0,9% в целом и 5% у лиц с синкопе [352, 364]. Прием бета-блокаторов значительно снижает риск синкопе и ВСС, однако развитие остановки сердца и наличие рецидивирующих синкопе при приеме бета-блокаторов ассоциированы с сопоставимым риском фатальных исходов, как и у нелеченых пациентов [46]. По этой причине имплантация ИКД должна рассматриваться у пациентов с синдромом удлиненного QT и рецидивирующими необъяснимыми синкопе, несмотря на прием бета-блокаторов, особенно в случае высокого комплайенса, в отсутствие предрасполагающих факторов, а также при синдромах удлиненного QT 2-го и 3-го типов. Симпатическая денерва-

ция левых камер сердца также должна рассматриваться в этих случаях, особенно при синдроме удлиненного QT 1-го типа [46].

5.6.5.2. Синдром Бругада

Анамнез синкопе может сопровождаться повышением риска нарушений ритма в 2-3 раза по сравнению с бессимптомными пациентами. В наиболее крупном регистре (1029 пациентов) частота возникновения нарушений ритма (устойчивая ЖТ или ФЖ, соответствующее срабатывание ИКД или ВСС) у пациентов с синдромом Бругада составила 7,7% в год у пациентов с анамнезом внезапной остановки сердца, 1,9% в год у лиц с синкопе и 0,5% у год у бессимптомных пациентов [353]. Однако во втором исследовании частота шоков ИКД была сопоставима с таковой у бессимптомных пациентов и у лиц с синкопе; различия, вероятно, объясняются отбором пациентов и высокой частотой неаритмических синкопе [355].

Показания к имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе^a и синдромом удлиненного QT

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Имплантация ИКД должна быть рассмотрена в дополнение к терапии бета-блокаторами у пациентов с необъяснимыми синкопе ^a на фоне получения адекватных доз бета-блокаторов [46].	Ila	B
Симпатическая денервация левых камер сердца должна быть рассмотрена у пациентов с симптомным синдромом удлиненного QT в случаях: 1) когда бета-блокаторы неэффективны, не переносятся или противопоказаны; 2) при противопоказаниях или отказе от ИКД; или 3) когда у пациентов с имплантированным ИКД, получающих бета-блокаторы, отмечаются множественные шоки [46].	Ila	C
Вместо имплантации ИКД следует рассмотреть имплантацию ИПР у пациентов с рецидивирующими эпизодами необъяснимых синкопе ^a , с низким риском ВСС по результатам многофакторного анализа с учетом других известных факторов риска ВСС.	Ila	C

Дополнительные рекомендации

Бета-блокаторы рекомендованы всем пациентам с клиническим диагнозом синдрома удлиненного QT, возможно, за исключением лиц с синдромом удлиненного QT 3-го типа.

Примечание: ^a — необъяснимое синкопе определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблице рекомендаций раздела 4. При наличии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как фактор риска развития желудочковых тахикардий, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор.

В конечном счете эксперты Рабочей группы полагают, что ИКД является рациональным в случае необъяснимого синкопе. Исследования [356, 365],

опубликованные после выхода Рекомендаций ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46], показали, что неаритмические синкопе часто встречаются при синдроме Бругада и являются более доброкачественными. Таким образом, имплантацию ИКД следует избегать у пациентов с неаритмическими синкопе в соответствии с определением, данным в этом разделе. В сомнительных случаях все более широкое применение получают ИПР с целью исключения ЖА как причины синкопе [365, 366].

Окончательное решение об имплантации ИКД у пациентов с синдромом Бругада и необъяснимыми синкопе следует принимать с учетом факторов риска нарушений ритма, включая спонтанное возникновение характерных для синдрома Бругада ЭКГ изменений типа 1, семейный анамнез внезапной смерти; ФЖ, индуцируемые 1 или 2 желудочковыми экстрасистолами во время ЭФИ, фракционированный комплекс QRS, синдром ранней реполяризации в периферических (стандартных) отведениях, удлинение интервала T_{плк}-T_{оконч} и удлинение интервала PQ [220, 367-371]. Наличие ЭКГ изменений типа 1, индуцированных приемом лекарственных препаратов, ассоциировано с меньшим риском внезапной смерти, чем спонтанное возникновение подобных изменений ЭКГ.

Показания к имплантации ИКД у пациентов с необъяснимыми синкопе^a и синдромом Бругада

Рекомендации	Класс ^b	Уровень ^c
Имплантация ИКД должна быть рассмотрена у пациентов со спонтанным возникновением характерных для синдрома Бругада ЭКГ изменений типа 1 и анамнезом необъяснимых синкопе ^a [46, 353, 355, 365, 366].	Ila	C
Вместо имплантации ИКД следует рассмотреть имплантацию ИПР у пациентов с рецидивирующими эпизодами необъяснимых синкопе^a, с низким риском ВСС по результатам многофакторного анализа с учетом других известных факторов риска ВСС.	Ila	C

Примечание: ^a — необъяснимое синкопе определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблице рекомендаций раздела 4. При наличии клинических признаков, описанных в данном разделе, необъяснимое синкопе рассматривается как фактор риска развития желудочковых тахикардий, ^b — класс рекомендаций, ^c — уровень доказательности.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, ЭКГ — электрокардиограмма.

5.6.5.3. Другие формы

Ввиду отсутствия исследований по оценке необъяснимых синкопе при других наследственных аритмогенных заболеваниях, таких как катехоламинергическая полиморфная ЖТ, синдром ранней реполяризации и синдром короткого QT, Рабочая группа не может сформулировать специфические рекомен-

дации по обследованию и лечению необъяснимых синкопе. Более детальная информация представлена в Рекомендациях ЕОК по ЖА и профилактике ВСС 2015г [46].

6. Особые вопросы

6.1. Синкопе у пациентов с коморбидными состояниями и астенией

Подходы к оценке и лечению синкопе у пожилых пациентов с синкопе сходны с таковыми в других возрастных группах, однако существует ряд дополнительных признаков, связанных с возрастными коморбидными состояниями и астенией, которые требуют дополнительного внимания [372-374].

6.1.1. Коморбидные заболевания и полипрагмазия

Наличие коморбидных заболеваний влияет на диагностику синкопе и принятие решений о тактике лечения [33, 375]. У пожилых пациентов чаще выявляются патологические изменения при обследовании, и у них может присутствовать несколько возможных причин развития синкопе [372, 374, 376]. Напротив, выявление сердечно-сосудистой патологии, такой как аортальный стеноз или фибрилляция предсердий [377], не обязательно соотносится с причиной синкопе [378-380].

Полифармация, назначение сердечно-сосудистых, психотропных (нейролептиков и антидепрессантов) и допаминергических лекарственных средств также повышает риск развития синкопе и падений [381-385]. Напротив, отмена или снижение объема гипотензивной терапии снижают эти риски [260]. Решение о назначении препаратов с отрицательным дромоторным и хронотропным действием должно быть тщательно взвешенным у пожилых пациентов с синкопе и анамнезом падений.

Очаговые неврологические события могут развиваться вследствие гипотензии и синкопе, даже у пациентов без значимого стеноза сонных артерий (так называемые “ТИА, ассоциированные с гипотензией”). Несмотря на то, что частота таких событий составляет только 6% среди пациентов с рецидивами син-

копе, их выявление является важным, т.к. неправильный диагноз может повлечь за собой дальнейшее снижение АД с помощью антигипертензивных препаратов (например, если очаговая симптоматика ошибочно соотносится с патологией сосудов, а не с гипотензией) и повышение риска развития синкопе и неврологических событий [386].

Несмотря на отсутствие данных крупных контролируемых исследований и общее среднее качество имеющихся данных, согласно принятому консенсусу, польза от снижения доз или отмены гипотензивных и психотропных явно превышает нежелательные эффекты (осложнения) повышенного АД. Дальнейшие исследования могут внести существенный вклад в оценку данных эффектов.

6.1.2. Падения

Более чем у половины пожилых пациентов свидетели синкопальных состояний отсутствуют, что затрудняет сбор анамнеза и дифференциальный диагноз между падением и синкопе [387]. Если незафиксированное падение не связано с механическими причинами — падение вследствие скольжения или спотыкания (в частности, являются необъяснимыми или неслучайными), высока вероятность того, что пациент перенес синкопе и просто не осознает потерю сознания (рис. 16) [388, 389]. Лечение падений в таких ситуациях соответствует тактике при синкопе [191, 194, 390].

Несмотря на отсутствие данных крупных контролируемых исследований и общее среднее качество имеющихся данных, согласно принятому консенсусу, тактика ведения пациентов с необъяснимыми падениями должна соответствовать тактике при необъяснимых синкопе.

6.1.3. Оценка когнитивных функций и обследования для оценки физического состояния

Возрастное снижение памяти или более четко диагностированные формы снижения когнитивных функций часто ассоциированы с трудностями воспроизведения событий, что обуславливает невозможность сбора точного анамнеза событий. В этих условиях подробности о продромальных симптомах, связанных или не связанных с потерей сознания, а также сведения о симптомах после событий могут быть ненадежны [373, 389, 391-394]. В связи с этим рекомендованы оценка когнитивных функций для понимания возможности сбора точного анамнеза и общее обследование для оценки физического состояния с целью выявления коморбидных состояний, которые влияют на диагностику и ответ на терапию (такие как болезнь Паркинсона, нарушения походки и равновесия, перенесенный инсульт, полинейропатии и др.).

Несмотря на отсутствие данных крупных контролируемых исследований и общее среднее качество имеющихся данных, согласно принятому консенсусу, при

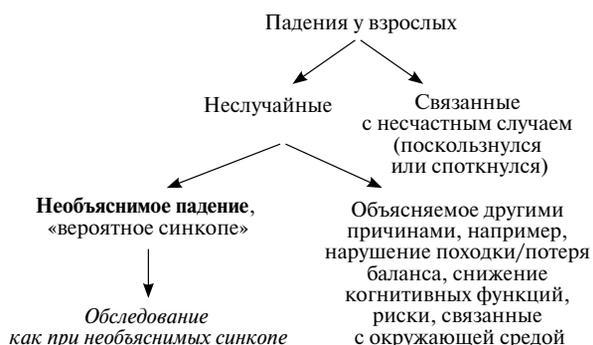


Рис. 16. Схема по выявлению причин необъяснимых падений.

обследовании пожилых пациентов с синкопе или необъяснимыми падениями может потребоваться проведение оценки когнитивных функций и общего физического состояния в дополнение к обследованию, связанному с синкопе. Дальнейшие исследования могут внести существенный вклад в оценку данных эффектов.

Синкопе у пациентов с коморбидными состояниями и астенией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пожилых пациентов показано многоуровневое обследование и вмешательство, так как у этой группы пациентов возможно выявление более одной причины синкопе, а также могут отмечаться необъяснимые падения [33, 372-374, 376-380].	I	B
Пожилым пациентам с синкопе или необъяснимыми падениями показано проведение оценки когнитивных функций и общего физического состояния [373, 389, 391-394].	I	C
У пожилых пациентов с синкопе или необъяснимыми падениями следует рассмотреть модификацию или отмену лекарств, которые могут способствовать развитию синкопе/падений, в частности, гипотензивных и психотропных препаратов [260, 381-385].	Ila	B
У пациентов с необъяснимыми падениями необходимо рассмотреть применение той же тактики, как и при необъяснимых синкопе [191, 194, 387-390].	Ila	C

Дополнительные рекомендации и клинические перспективы

- У некоторых пожилых пациентов с астенией объем обследований будет зависеть от комплайенса при выполнении проб и от прогноза. В противном случае обследование мобильных, когнитивно сохранных пожилых пациентов без признаков астении должно проводиться в том же объеме, как и у молодых пациентов [393, 395].
- Измерение АД при ортостатической пробе, МКС и тилт-тест хорошо переносятся даже пожилыми людьми с астенией и нарушением когнитивных функций [96, 396, 397].
- Нередко пациенты с указаниями на необъяснимые падения могут отрицать ТПС вследствие амнезии даже при воспроизведении синкопе при измерении АД при ортостатической пробе, МКС и тилт-тесте [388, 389]. При применении технологии фазического измерения АД почти у 40% социализированных людей в возрасте >80 лет невозможно достичь стабилизации АД в ортостазе [398]. Невозможность стабилизации АД в ортостазе рассматривается как фактор риска развития падений и синкопе.
- В отсутствие показаний свидетелей проведение дифференциального диагноза между падением, эпилепсией, ТИА и синкопе может представлять сложности.

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, МКС — массаж каротидного синуса, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТПС — транзиторная потеря сознания.

6.2. Синкопе у детей

6.2.1. Диагностика

Подходы к диагностике у детей соответствуют таковым во взрослой практике. В раннем детстве встречаются два специфических состояния [399]:

- Рефлекторные синкопальные атаки новорожденных (так называемые бледные задержки дыха-

ния или рефлекторные аноксические судорожные приступы), вызванные коротким неприятным стимулом и обусловленные вагусным кардиоингибированием.

- Цианотические задержки дыхания, характеризующиеся остановкой дыхания во время крика, приводящей к цианозу и обычно ТПС.

Тщательный сбор личного и семейного анамнеза, регистрация стандартной ЭКГ являются основными методами для дифференциального диагноза между рефлекторным синкопе (в том числе рефлекторных аноксических судорожных приступов или задержек дыхания) и других причин. При наличии семейного анамнеза прежде всего следует рассмотреть проведение генетического тестирования для исключения причин электрической болезни сердца. У некоторых детей с рефлекторными синкопе также отмечается семейный анамнез [400]. Тилт-тест дает большое число ложноотрицательных и ложноположительных результатов и должен использоваться с осторожностью с целью первичной верификации рефлекторных синкопе. Хотя протоколы тилт-теста широко используются во взрослой практике, их специфичность может быть низкой при применении у подростков, хотя одно исследование при применении тилт-теста с короткой длительностью 10 мин и с углом наклона 60 или 70 градусов показало специфичность >85% [401].

У молодых пациентов синкопе редко является первичным проявлением нечастого, но жизнеугрожающего состояния, такого как синдром удлиненного QT, синдром Керна-Сеара (внешняя офтальмоплегия и прогрессирующая блокада сердца), синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная ЖТ, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, АДПЖ, ГКМП, легочная артериальная гипертензия, миокардит, нарушения ритма сердца после операций врожденных пороков и аномальное отхождение коронарных артерий.

Некоторые особенности анамнеза могут дать основание заподозрить кардиальный генез синкопе и требуют проведение незамедлительного обследования.

- Семейный анамнез: преждевременная ВСС в возрасте <40 лет и/или семейный анамнез заболеваний сердца.
- Известное или предполагаемое заболевание сердца.
- Наличие триггеров события: громкий шум, испуг и/или чрезмерный эмоциональный стресс.
- Синкопе во время физических нагрузок, включая плавание.
- Синкопе без продромы, в положении лежа на спине или во время сна или предшествующее синкопе учащенное сердцебиение или боль в грудной клетке.

6.2.2. Терапия

Терапевтические подходы совпадают с таковыми во взрослой практике. Однако необходимо подчеркнуть, что в отсутствие хорошо спланированных клинических исследований эффективность медикаментозных методов и тилт-тренировок при рецидивирующих рефлекторных синкопе не установлена. Более того, даже при наличии ВВС с длительными асистолиями следует избегать имплантации ИКД в связи с относительно транзиторным и доброкачественным характером синдрома [402].

В заключение при обследовании детей по поводу синкопе следует учитывать следующие ключевые моменты:

- Синкопе в детской практике встречается часто, в большинстве случаев синкопе носят рефлекторный характер, только в малой доле случаев выявляются потенциально жизнеугрожающие причины.
- Дифференциальный диагноз между доброкачественными и опасными причинами синкопе проводится с учетом данных анамнеза, общего осмотра и результатов ЭКГ.
- Детям с анамнезом, дающим основание предположить ВВС, нормальной ЭКГ и отсутствием семейного анамнеза нарушений ритма не следует проводить дальнейшие кардиологические обследования.
- При лечении молодых пациентов с рефлекторными синкопе краеугольным камнем являются обучение и поддержка.

7. Психогенная транзиторная потеря сознания и связанное с ней обследование

При психогенной ТПС отсутствует выраженное соматическое поражение головного мозга, однако приступы соответствуют критериям ТПС (см. раздел 3.1). Выделяют 2 типа: ППС и ПНЭС. При ППС отсутствует двигательная активность, поэтому ППС напоминают синкопе и длительную потерю сознания, в то время как при ПНЭС отмечаются выраженные движения нижних конечностей, что напоминает эпилептические судорожные приступы. ППС и ПНЭС отличаются от форм ТПС, которые они напоминают, по патогенезу: при ППС регистрируются нормальные или скорее повышенные, чем пониженные АД и ЧСС, нет отклонений на ЭЭГ, в отличие от типичных для синкопе замедления или уплощения; в отличие от эпилептических припадков, при ПНЭС на ЭЭГ, снятой во время приступа, отсутствует эпилептиформная активность [9, 116].

Частота выявления ППС и ПНЭС, вероятно, зависит от конкретных условий. Частота ППС варьирует от 1% среди пациентов, направленных в общие клиники лечения синкопе [94], до 8% среди пациентов специализированных неврологических больниц [116], однако, возможно, отмечается недостаточный уровень диагностики ППС [154].

7.1. Диагностика

7.1.1. Анамнестические критерии

Наличие психотравмы не является обязательным предварительным условием для диагноза конверсии. Диагностика ППС основывается на положительных данных анамнеза пациента и на нормальных результатах ЭЭГ, ЧСС и АД во время приступа. В анамнезе у лиц с ППС, как правило, выявляется комбинация следующих признаков [116, 154, 403]:

- 1) В большинстве случаев длительность ППС такая же короткая, как и синкопе, однако большая продолжительность является важным диагностическим критерием: пациенты могут лежать на полу в обездвиженном состоянии в течение 15-30 мин.
 - 2) Глаза обычно открыты при эпилептических судорожных приступах и синкопе, но обычно закрыты при психогенной ТПС.
 - 3) Частота приступов высока, до нескольких эпизодов в течение недели или в течение одного дня.
 - 4) Как правило, не удается выявить явного триггера, приступу не предшествуют потливость, бледность или тошнота.
 - 5) Наличие травмы не исключает ПНЭС или ППС.
- Указанные признаки должны присутствовать вместе при большинстве приступов. Наличие другого паттерна признаков дает основание предположить истинное синкопе, обычно ВВС, но не противоречит диагнозу ППС.

7.1.2. Верификация ключевых признаков во время приступа

Следующие признаки во время приступа являются значимыми:

- Видеозапись или клиническое наблюдение, включая провокацию приступа при проведении тилт-теста. Первичные признаки: положение тела, как во время сна, с закрытыми глазами, и отсутствие реакции на речь или прикосновение. Вторичные признаки: незаметные признаки, несовместимые с потерей сознания, такие как подергивание ресниц, движения глазных яблок, глотание, ненарушенный мышечный тонус, отсутствие нормальных движений при истинной потере сознания и сопротивление пассивному открыванию глаз.
- АД: нормальное или повышенное во время ТПС.
- ЭЭГ: нормальный паттерн, характерный для расслабленного бодрствования, т.е. обычно альфа-активность, во время ТПС.

Золотым стандартом верификации ППС является видеорегистрация приступа в домашних условиях или при проведении тилт-теста, при котором регистрируются нормальные АД, ЧСС и ЭЭГ [116, 204, 404]. Золотым стандартом диагностики ПНЭС является регистрация приступа во время видео-ЭЭГ-мониторирования [204, 404].

7.1.2.1. Лечение психогенных псевдосинкопе

Оглашение психологического диагноза пациентам может представлять трудности, но оно необходимо из соображений честности и как первый терапевтический шаг [404], который должен быть сделан специалистом, диагностировавшим ППС [116, 404]. Важным аспектом при этом является убеждение пациентов в том, что их воспринимают серьезно и что приступы возникают непреднамеренно, как синкопе или эпилептические судорожные припадки. Принятие пациентом диагноза может являться крайне важным с точки зрения лечения. В одном наблюдательном исследовании [405] информирование и разъяснение диагноза привело к незамедлительному снижению частоты приступов, и в течение периода наблюдения, в среднем составившего 4 года, у 39% пациентов симптомы не регистрировались. Некоторые рекомендации по процедуре информирования пациентов приведены в разделе 10: *Информационный лист ЕОК для пациентов с психогенными псевдосинкопе “Практических инструкций в электронной версии”*.

Когнитивно-поведенческая терапия — традиционный метод лечения ПНЭС и ППС, если симптомы сохраняются после информирования о диагнозе и разъяснений. По результатам одного рандомизированного исследования, изучавшего лечение при ПНЭС [406], проведение психотерапии было ассоциировано с более выраженным снижением частоты приступов, чем отсутствие терапии и лечение сертралином. К настоящему времени исследований по ППС не проводилось.

Диагностика и лечение психогенных псевдосинкопе

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Для диагностики ППС необходимо рассмотреть видеорегистрацию свидетелем спонтанных приступов [116, 154].	Ila	C
Для диагностики ППС может быть рассмотрено проведение тилт-теста, предпочтительнее с одновременной регистрацией ЭЭГ и видеомониторингом [116, 403, 407].	Ilb	C
Лечение		
Врач, диагностировавший ППС, должен дать соответствующие разъяснения и информацию о диагнозе ППС пациенту [116, 404].	Ila	C
Когнитивно-поведенческая терапия может рассматриваться при ППС при сохранении приступов после получения пациентом разъяснений, касающихся диагноза.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ППС — психогенное псевдосинкопе, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

8. Неврологические причины синкопе и состояния, мимикрирующие под синкопе

В данном разделе обсуждаются неврологические заболевания, приводящие к развитию синкопе или

напоминающие их, а также необходимые для диагностики методы обследования.

8.1. Клинические состояния

8.1.1. Вегетативная дисфункция

При ОГ вследствие вегетативной дисфункции необходимо рассмотреть проведение неврологического обследования. Предупреждающими признаками являются ранняя импотенция, нарушение мочеиспускания, гипосмия, быстрые движения глаз, нарушения поведения во время сна [408, 409], паркинсонизм, атаксия, нарушение когнитивных функций и нарушение чувствительности. При вторичной вегетативной дисфункции и при ОГ, вызванной приемом препаратов, в зависимости от основного заболевания может потребоваться мультидисциплинарный подход.

8.1.2. Эпилепсия и асистолия, ассоциированная с эпилептическим припадком

В таблице 10 приведен ряд признаков, которые помогают провести дифференциальный диагноз между синкопе и эпилептическими судорожными припадками [9, 50, 410, 411]. В редких случаях эпилепсия и синкопе могут взаимно провоцировать развитие друг друга, приводя к тому, что эпилептический судорожный припадок выступает в роли триггера синкопе и наоборот, синкопе способствует развитию эпилептического судорожного припадка. В первом случае речь идет об *иктальной асистолии* (ассоциированной с эпилептическим припадком). Хотя примерно в 90% случаев эпилептические судорожные припадки сопровождаются развитием тахикардии, в 0,3-0,5% отмечается развитие брадикардии и асистолии [412, 413]. Брадикардия предшествует асистолии, может развиваться АВ-блокада, напоминая изменения ЭКГ при рефлекторном синкопе [412, 414]. Асистолия, ассоциированная с эпилептическим припадком, возникает при парциальных комплексных судорожных припадках, а не при генерализованных припадках. Асистолия, ассоциированная с эпилептическим припадком, развивается лишь в некоторой доле судорожных припадков у одного пациента и возникает спустя некоторый интервал времени после начала припадка, варьирующий от 5 до 100 сек [415, 416]. Если асистолия длится >8 сек, развивается синкопе [416]. В типичном случае развивается обычный для пациента парциальный комплексный судорожный припадок, после чего пациент внезапно безвольно падает, что или сопровождается, или не сопровождается появлением коротких миоклонических подергиваний [416, 417]. Иктальные брадикардия, асистолия и АВ-блокада, как правило, заканчиваются спонтанно [412] и возникают вследствие парасимпатической активации, вызванной судорожным припадком. Прекращение активности коры голов-

Таблица 10

Дифференциальная диагностика синкопе и эпилептических судорожных припадков [9, 50, 410, 411]

Клинические признаки	Синкопе	Эпилептические судорожные припадки
Полезные в практике признаки		
Наличие триггера	Очень часто	Редко
Характер триггера	Различается при разных типах: боль, пребывание в положении стоя, эмоциональное напряжение при ВВС; специфические триггеры при ситуационных синкопе; пребывание в положении стоя при ОГ	Вспышки света известны лучше всего; также встречается ряд редких триггеров
Продрома	Часто пресинкопе (автономная активация при рефлекторных синкопе, головокружение при ОГ, учащенное сердцебиение при кардиальном синкопе)	Эпилептическая аура: повторяющаяся, специфическая для каждого пациента. Включает признак дежавю. Чувство подъема в животе (эпигастральная аура) и/или необычный неприятный запах
Подробная характеристика миоклонии	<ul style="list-style-type: none"> • <10, нерегулярная по амплитуде, асинхронная, асимметричная • Начинается после развития потери сознания 	<ul style="list-style-type: none"> • 20-100, синхронная, симметричная, гемилатеральная • Начало чаще совпадает по времени с потерей сознания • Четкие длительные автоматизмы, такие как жевательные движения или покусывание губ
Прикусывание языка	Редко, кончик языка	Боковая часть языка (редко с двух сторон)
Длительность восстановления сознания	10-30 сек	Может длиться в течение многих минут
Спутанность после приступа	Непонимание происходящего в течение <10 сек в большей части случаев, полная осознанность и бодрствование после	Нарушение памяти, т. е. в течение многих минут повторные вопросы остаются непонятыми
Признаки, имеющие ограниченное практическое значение		
Недержание (физиологических отпавлений)	Не так уж редко	Часто
Наличие миоклонии (см. ниже информацию о генезе миоклонии)	Очень часто	~60%, в зависимости от точности наблюдений
Открытие глаз при потере сознания	Часто	Почти всегда
Слабость/утомляемость и сон после приступа	Часто, особенно у детей	Очень часто
Цианоз лица	Редко	Довольно часто

Сокращения: ОГ — ортостатическая гипотензия, ВВС — вазовагальное синкопе.

ного мозга из-за гипоперфузии головного мозга на фоне синкопе приводит к окончанию судорожного припадка. Тактика лечения включает назначение противоэпилептических препаратов и, возможно, имплантацию ЭКС [418]. Иктальная асистолия, возможно, не имеет отношения к случаям внезапной смерти при эпилепсии, так как последняя обычно развивается у пациентов в отсутствие свидетелей после ночных генерализованных тонико-клонических судорожных припадков, то есть представляет собой другой вариант эпилепсии [414, 419]. Необходимо отметить, что большая часть случаев внезапной остановки сердца у пациентов с эпилепсией развивается вследствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а не вследствие иктальной асистолии [420].

Вторая форма включает синкопальные эпилептические судороги. Гипоксия может являться триггером эпилептических судорожных припадков [208, 421]. Такие синкопальные эпилептические судорожные припадки были описаны у младенцев с рефлекторными синкопе или с цианотическими задержками дыхания. Типичная синкопальная задержка дыхания переходит в длительные клонические движения,

которые длятся в течение минут; необходимо отметить, что более короткие эпилептические судорожные припадки могут оставаться незамеченными.

8.1.3. Цереброваскулярная патология

В целом ТИА предполагает очаговый неврологический дефицит в отсутствие потери сознания, а синкопе — противоположную картину. Синдром подключичного “обкрадывания” относится к изменению направления кровотока к верхней конечности через позвоночную артерию вследствие проксимального стеноза или окклюзии подключичной артерии. ТИА может развиваться, если кровоток через позвоночную артерию не может обеспечить снабжение кровью обеих верхних конечностей и части головного мозга при интенсивном напряжении руки. Наиболее часто отмечается левосторонние проявления синдрома. При выявлении патологии подключичной артерии при ультразвуковом исследовании в 64% случаев симптомы отсутствуют [422]. Развитие ТИА вследствие синдрома “обкрадывания” наиболее вероятно при вертебробазилярном характере поражения (см. ниже) и при наличии связи с физическим напряжением одной руки. Не описано достоверных

случаев изолированной потери сознания без очаговой неврологической симптоматики и признаков подключичного “обкрадывания”.

ТИА, связанная с поражением сонных артерий, обычно не приводит к ТПС. Исключение составляют *ортостатические ТИА*, предполагающие сочетание множественных стенозов церебральных артерий и ОГ. При этом в редких случаях могут развиваться повторные, ортостатические, короткие, стереотипные ТИА [423, 424].

ТИА в вертебробазилярном бассейне может приводить к потере сознания, однако при этом всегда присутствует очаговая симптоматика, обычно в виде слабости в конечностях, нарушений походки, атаксии, вертиго, диплопии, нистагма, дизартрии и орофарингеальной дисфункции. Один симптом выявляется менее чем у 1% пациентов с ишемией в вертебробазилярном бассейне [425].

8.1.4. Мигрень

Синкопе, предположительно ВВС, и непереносимость ортостаза чаще встречаются у пациентов с мигренью, у которых отмечается более высокая распространенность синкопе в течение жизни и более частое возникновение синкопе [426]. Изредка у лиц, страдающих мигренью, синкопе и мигрень возникают одновременно.

8.1.5. Катаплексия

Катаплексия предполагает развитие пареза или паралича при действии таких триггеров, как эмоции, обычно смех, но также может провоцироваться рядом других триггеров [427]. Пациенты находятся в сознании, даже когда свидетели считают, что они без сознания, и у них не отмечается амнезии. Катаплексия является ключевым признаком нарколепсии; другие симптомы включают выраженную дневную сонливость, сонный паралич при засыпании и гипнагогические галлюцинации. Катаплексию можно спутать с синкопе, а также с ППС: частичное осознание событий может отмечаться и при ППС, а падения при катаплексии могут частично контролироваться, так как полный паралич может наступать не одновременно.

8.1.6. Синкопальный вертебральный синдром (“атаки падения”, *drop-атаки*)

Термин “*drop-атаки*” вводит в заблуждение, поскольку он используется при описании болезни Меньера, атонических эпилептических припадков и необъяснимых падений [387]. Специфическое состояние, также называемое “*drop-атаками*”, описывает состояние у женщин среднего возраста (реже мужчин), которые внезапно обнаруживают себя в состоянии падения [428]. Как правило, они помнят удар об пол и могут сразу подняться.

Неврологическое обследование

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Неврологическое обследование показано для оценки основного заболевания, когда синкопе расценивается как связанное с вегетативной дисфункцией.	I	C
Неврологическое обследование показано пациентам, у которых эпилепсия подозревается как причина ТПС.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ТПС — транзиторная потеря сознания.

8.2. Неврологические тесты

Схематическое изображение используемых в диагностике вегетативной дисфункции неврологических тестов представлено на рисунке 17.

8.2.1. Электроэнцефалография

При синкопе ЭЭГ, зарегистрированная в межприступный период, оказывается нормальной [410, 430]. Наличие нормальной ЭЭГ в межприступный период не позволяет исключить эпилепсию, а ЭЭГ при эпилепсии всегда должна интерпретироваться в контексте клинической ситуации. Выполнение ЭЭГ не рекомендовано, когда синкопе является высоковероятной причиной ТПС, но показано, когда эпилепсия является предположительной причиной или когда клинические данные неоднозначны. Выполнение ЭЭГ также может быть полезно для диагностики ППС при регистрации во время спровоцированного приступа.

8.2.2. Компьютерная томография головного мозга и МРТ

При неосложненной синкопе следует избегать выполнения компьютерной томографии головного мозга и МРТ. Если неврологическое обследование позволяет заподозрить паркинсонизм, атаксию, снижение когнитивных функций, рекомендовано выполнение МРТ. В случае противопоказаний к МРТ рекомендовано проведение компьютерной томографии для исключения очагового поражения головного мозга.

8.2.3. Нейрососудистые исследования

Ни одно исследование не предлагает использовать доплеровское ультразвуковое исследование при обследовании пациентов с типичными синкопе.

8.2.4. Анализы крови

Острое или подострое начало многоуровневых проявлений вегетативной дисфункции дает основание предположить в качестве причины паранеопластический или аутоиммунный процесс. Рекомендовано проведение скринингового исследования для выявления специфических паранеопластических антител: наиболее часто встречаются



Рис. 17. Алгоритм диагностики при вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы.

Примечание: адаптировано по Fanciulli et al. [429].

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЦНС — центральная нервная система, CRMP-5 — медиатор-протеин 5 ответа коллапсина, DAT — активный транспортер дофамина, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ¹²³I-MIBG — ¹²³I-метайодбензилгуанидин, PCA-2 — цитоплазматические аутоантитела 2-го типа к клеткам Пуркинью, SPECT — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, SS-A — антиген А, ассоциированный с синдромом Шегрена, SS-B — антиген В, ассоциированный с синдромом Шегрена.

паранеопластические антитела анти-Hu, другие варианты включают цитоплазматические аутоантитела типа 2 к клеткам Пуркинью (anti-Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 2) и антитела к протеину 5 — медиатору ответа коллапсина (anti-collapsin response mediator protein 5) [431]. Серопозитивный результат при анализе на любой из указанных антител указывает на необходимость дальнейшего

обследования для выявления злокачественного образования (например, проведение позитронно-эмиссионной томографии всего тела с фтордезоксиглюкозой) [432].

Серопозитивный результат при анализе на антиганглионарные антитела к рецепторам к ацетилхолину является признаком аутоиммунной автономной ганглиопатии [433, 434].

Неврологическое обследование

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Проведение МРТ головного мозга рекомендовано, если неврологическое обследование свидетельствует о наличии паркинсонизма, атаксии или когнитивной дисфункции.	I	C
Проведение скринингового исследования для выявления паранеопластических антител и антиганглионарных антител к рецепторам к ацетилхолину рекомендовано в случае острого или подострого начала многоуровневых проявлений вегетативной дисфункции [432, 433].	I	B
Пациентам с синкопе не показано проведение ЭЭГ, ультразвуковое исследование сосудов шеи и компьютерная или МРТ головного мозга [178, 435, 440].	III	B
Дополнительные рекомендации и клинические перспективы		
Выявление серопозитивных результатов при анализе на любые паранеопластические антитела или антиганглионарные антитела к рецепторам к ацетилхолину антител указывает на необходимость дальнейшего обследования для выявления злокачественного образования.		

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

Ключевые вопросы организации отделения синкопальных состояний

- Отделение синкопальных состояний должно быть ведущим подразделением по оказанию помощи при синкопальных состояниях, а также по обучению и профессиональной подготовке специалистов, сталкивающихся в своей практике с синкопальными состояниями.
- Отделение синкопальных состояний должен возглавлять клиницист с глубоким знанием ТПС и другие обязательные члены команды (включая обученную медсестру) в зависимости от модели организации отделения в каждом конкретном случае.
- Отделение синкопальных состояний должно как минимум предоставлять основное лечение при рефлекторных синкопе и ОГ, а также лечение или преимущественный доступ пациентам с кардиальным синкопе, падениями, психогенными псевдосинкопе и эпилепсией.
- В зависимости от стратификации риска семейные врачи, отделения неотложной медицинской помощи, стационарные и амбулаторные службы должны иметь возможность напрямую направлять пациентов, также должна быть возможность самообращений. Рекомендованы быстрый доступ с отдельным листом ожидания и спланированными повторными визитами.
- Отделения синкопальных состояний должны использовать индикаторы качества, индикаторы процесса и устанавливать желаемые цели, касающиеся исходов.

Сокращения: ОГ — ортостатическая гипотензия, ТПС — транзиторная потеря сознания.

9. Организационные вопросы**9.1. Отделение ведения пациентов с синкопальными состояниями (транзиторной потерей сознания)**

С момента публикации Рекомендаций ЕОК в 2009г, Рабочая группа EHRA опубликовала консенсусный документ, содержащий обоснование и требования к организации отделений синкопальных состояний [63]. Данный документ предлагает практичный подход к обоснованию и требованиям к отделению синкопальных состояний и предназначен для терапевтов и других сотрудников администрации медицинских учреждений, которые заинтересованы в организации отделения синкопальных состояний в больнице, отвечающего стандартам, предложенным ЕОК, EHRA и Обществом сердечного ритма. Далее приводятся обстоятельства и доказательства, обосновывающие рекомендации по организации отделения синкопальных состояний (табл. 11).

9.1.1. Определение отделения синкопальных состояний

Отделение синкопальных состояний — это подразделение (отделение), предметом деятельности которого является проведение диагностики и лечения пациентов с ТПС и связанными с ней симптомами, включающее подготовленный, обученный персонал и доступ к соответствующим диагностическим и лечебным методам.

9.1.2. Определение специалиста по синкопальным состояниям

Специалист по синкопальным состояниям — это лицо, несущее ответственность за всестороннее ведение пациентов от проведения стратификации риска до выполнения диагностических, терапевтических процедур, проспективного наблюдения путем выполнения стандартного протокола. Специалист по синкопальным состояниям — это врач, обладающий достаточным уровнем знаний для определения основ-

ных форм ТПС, включая мимикрирующие формы, а также синдромы непереносимости ортостаза по анамнестическим признакам и признакам при общем осмотре.

9.1.3. Цель отделения синкопальных состояний

Несмотря на то, что польза от введения отделений синкопальных состояний или специалиста по синкопальным состояниям в различных системах здравоохранения не подвергалась тщательному научному и экономическому изучению, согласно принятому консенсусу, специализированная служба (отделение синкопальных состояний) обеспечивает более высокое качество оказания медицинской помощи при ТПС, от стратификации риска до диагностики, назначения лечения и дальнейшего наблюдения, а также более высокое качество обучения и профессиональной подготовки участников. Дальнейшие исследования, вероятно, окажут существенное влияние на оценку данного эффекта.

9.1.4. Модель отделения синкопальных состояний

В отделении синкопальных состояний должны предоставляться как минимум основные методы лечения при рефлекторных синкопе и ОГ, а также методы лечения или предпочтение при обращении пациентам с кардиальными синкопе, падениями, психогенными псевдосинкопе и эпилепсией (табл. 12). Методы обследования, предоставляемые в отделении синкопальных состояний, приведены в таблице 13.

9.1.5. Поступление и направление в отделение синкопальных состояний

В отделение синкопальных состояний пациенты могут быть направлены напрямую семейными врачами, отделениями неотложной медицинской помощи, стационарными и амбулаторными службами, а также возможны самообращения пациентов. Рекомендовано наличие возможности быстрого при-

Структура отделения синкопальных состояний

Персонал отделения синкопальных состояний включает:

- 1) Одного и более врачей любой специальности, являющихся специалистами по синкопальным состояниям. Ввиду мультифакториального характера ТПС и соответствующего лечения в каждом отделении синкопальных состояний должны быть выделены специалисты для работы в отделении и для проведения консультаций.
- 2) Персонал, включающий специалистов, которые будут развивать систему оказания помощи пациентам с синкопальными состояниями. Это могут быть терапевты, обученные медсестры или другие специалисты, которые привнесут в подразделение разнонаправленные умения и способности в сочетании с административной поддержкой. Обязанности и роли, выполняемые членами команды, могут варьировать в зависимости от локальных условий и индивидуальной подготовки. Ожидается, что медсестры будут выполнять очень важную роль, включая первичное обследование, клиническое обследование при проспективном наблюдении, отбор методов обследования (включая тилт-тест) и имплантацию петлевых ЭКГ-регистраторов в соответствии с предварительно составленными протоколами и регулируемыми документами (см. табл. 14).
- 3) Учитывая, что отделение синкопальных состояний интегрировано в структуру больницы, специалисты по синкопальным состояниям не обязательно должны быть заняты в режиме полного рабочего дня, но зачастую могут выполнять другие обязанности в зависимости от загруженности отделения синкопальных состояний.

Подразделение, протокол, оборудование

- 1) Отделение синкопальных состояний преимущественно должно оказывать помощь амбулаторным пациентам в дополнение к отделению неотложной медицинской помощи и стационарным больным.
- 2) В отделении синкопальных состояний должен соблюдаться внутренний протокол, в котором прописаны тактика диагностики и ведения пациентов и который согласован всеми сотрудниками.
- 3) Подразделение должно быть оборудовано всем необходимым.
- 4) Необходимое оборудование для проведения обследования/проб включает:
 - 12-канальную ЭКГ и монитор для регистрации трехканальной ЭКГ
 - Монитор для неинвазивного beat-to-beat мониторинга АД с записывающим устройством для последующего анализа данных
 - Стол для проведения тилт-теста
 - Холтеровские мониторы/внешние петлевые регистраторы
 - ИПР
 - Систему наблюдения за ИПР^a
 - Мониторы АД для проведения СМАД
 - Оборудование для проведения тестов для оценки функций вегетативной нервной системы
- 5) Установленные протоколы проведения следующих обследований:
 - Эхокардиографии
 - ЭФИ
 - Нагрузочных проб
 - Нейровизуализационных исследований.
- 6) Возможность проведения консультаций специалистами (кардиологом, неврологом, терапевтом, гериатром, психологом) при необходимости.

Терапия

Пациенты с синкопальными состояниями будут получать лечение в условиях отделения синкопальных состояний, если не требуется внешняя экспертиза за пределами отделения.

Ведение базы данных

В отделении синкопальных состояний должна вестись медицинская документация, включая дальнейшее наблюдение при необходимости. Наличие базы данных дает возможность для совместных научных проектов с другими отделениями синкопальных состояний.

Примечание: ^a — имплантация петлевых регистраторов может проводиться или врачами отделения синкопальных состояний, или внешними кардиологами по просьбе терапевтов отделения синкопальных состояний.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ТПС — транзиторная потеря сознания, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

ема пациента с отдельным листом ожидания и спланированным расписанием повторных визитов. В частности, возможность быстрого приема (так называемая защищенная выписка или подготовленное поступление с назначением запланированного раннего обследования) должна быть полезной пациентам с низким/промежуточным риском неблагоприятных исходов, поступивших в отделение неотложной медицинской помощи, ввиду снижения частоты госпитализации — напрямую из отделений неотложной медицинской помощи или после краткосрочного пребывания в палате наблюдения отделения неотложной медицинской помощи (см. раздел 4.1.2).

9.1.6. Исходы и показатели качества

Рабочая группа EHRA [63] на основании консенсуса разработала следующие предварительные индикаторы качества как жесткое руководство для практикующих специалистов:

- 1) Абсолютная частота недиагностированных ТПС должна быть снижена на 20%;
- 2) <20% пациентов с ТПС низкого/промежуточного риска должны поступать из отделения неотложной медицинской помощи;
- 3) Отделение синкопальных состояний должно обеспечить 20% снижение затрат в сравнении с общепринятой практикой и улучшение исходов (включая

Таблица 13

Обследования и пробы, проводимые в отделении синкопальных состояний

Первичное обследование	
Сбор анамнеза и общий осмотр, включая измерение АД через 3 мин после перехода в вертикальное положение (в ортостазе) ^a	
Регистрация стандартной 12-канальной ЭКГ	
Другие тесты и обследования (при наличии показаний)	
Анализ крови	Электролиты, гемоглобин, тропонин, натрийуретический пептид В-типа, глюкоза, Д-димер, анализ системы гемостаза/сатурация крови кислородом
Провокационные пробы	МКС, тилт-тест
Мониторирование	Внешние петлевые регистраторы, имплантируемые петлевые регистраторы, амбулаторное мониторирование ЭКГ в течение 1-7 дней, 24-48-часовое мониторирование АД
Тесты для оценки функции вегетативной нервной системы	Ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, холодовой прессорный тест и/или организация доступа к другим функциональным пробам оценки состояния вегетативной нервной системы
Кардиологическое обследование	Организация доступа к проведению эхокардиографии, нагрузочных проб, электрофизиологического исследования, коронарографии
Неврологическое обследование	Организация доступа для проведения неврологического обследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ЭЭГ, видео-ЭЭГ)
Герiatricкое обследование	Организация доступа для проведения оценки риска падений (оценка когнитивных функций, походки и равновесия, зрения, окружающей среды) и проведение тренировок по сохранению равновесия, походка
Психологическое и психиатрическое обследование	Организация доступа для проведения психологического консультирования и консультации психиатра (при психических нарушениях или психогенных синкопе)

Примечание: ^a — при постуральной ортостатической тахикардии может потребоваться более длительный период пребывания в положении стоя.

Сокращения: АД — артериальное давление, МКС — массаж каротидного синуса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

<5% повторных поступлений в связи с синкопе и <20% рецидивов в течение года после имплантации ЭКС).

9.2. Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний

9.2.1. Определение

Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, — это опытный специалист, обладающий достаточным уровнем знаний об анамнестических признаках и симптомах, выявляемых при общем осмотре, для распознавания основных форм ТПС, а также синдромом непереносимости ортостаза. Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, должна взаимодействовать со специалистом по синкопальным состояниям. Ключевые компетенции медсестры, прошедшей специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, включают специализированные клинические задачи в этой области, общественную пропаганду, обучение и тренинги, проведение аудита, исследований и консультации специалистов того же профиля и других дисциплин.

9.2.2. Обязанности и навыки медсестры, прошедшей специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний

Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состоя-

ний, должна обладать навыками проведения структурированного сбора анамнеза и его интерпретации, регистрации и интерпретации 12-канальной ЭКГ и рутинных анализов крови, тилт-теста, пробы с активным ортостазом, проб для оценки функций вегетативной нервной системы, ЭКГ мониторирования (холтеровское и/или с помощью внешних ИПР), СМАД, мониторирования с помощью ИПР и дальнейшего определения очередности оказания медицинской помощи пациентам и оценки ответа на проводимую терапию. Необходимость обучения другим навыкам зависит от модели оказания медицинской помощи, например, проведения имплантации ЭКС. Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, может также нести ответственность за проспективное наблюдение и коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, проведение тестов для оценки функции вегетативной нервной системы и мониторирование, лечение (включая обучение физическим маневрам контрдавлением) ВВС и ОГ и дальнейшее наблюдение с помощью внешних и внутренних ИПР, холтеровского мониторирования и СМАД [63] (табл. 14).

Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, является ключевой фигурой в развитии и реализации стратегии взаимодействия и процессов, обеспечиваемых отделением синкопальных состояний, для всех участников — пациентов и специалистов — и, наряду со специалистом по синкопальным состояниям, играет ключевую роль в обучении и под-

Таблица 14

Роли врачей и другого персонала при проведении процедур и обследований

Процедура или обследование	Врач отделения синкопальных состояний	Персонал отделения синкопальных состояний	Персонал не из отделения синкопальных состояний
Сбор анамнеза	×		
Структурированный сбор анамнеза (например, применение компьютерных технологий и алгоритмов)		×	
Регистрация 12-канальной ЭКГ		×	
Анализ крови		×	
Эхокардиография и другие визуализирующие методы			×
МКС	×		
Проба с активным ортостазом		×	
Тилт-тест	(×) ^a	×	
Основные пробы для оценки функции вегетативной нервной системы		×	
Мониторирование ЭКГ (холтеровское, внешний петлевой регистратор): проведение и интерпретация	×	×	
ИПР	×	(×) ^b	
Удаленное мониторирование		×	
Другие исследования для оценки функции сердца (нагрузочные пробы, ЭФИ, ангиография)			×
Неврологическое обследование (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ЭЭГ, видео-ЭЭГ)			×
Имплантация ЭКС и ИПР, катетерная абляция			×
Обучение пациентов, обучение с помощью метода биологической обратной связи ^c и информационный лист с инструкциями по проведению физических маневров контрдавлением	×	×	
Окончательный отчет и медицинские справки	×		
Взаимодействие с пациентами, с врачами, направляющими пациентов, с другими участниками	×	×	
Проспективное наблюдение	×	×	

Примечание: ^a — врач не должен находиться в комнате, однако врач, обученный оказанию реанимационных мероприятий, должен быть в доступности при проведении теста; ^b — представленный подход применяется ограниченно в нескольких странах; ^c — обратная связь предполагает проведение тренировки биологической обратной связи с использованием длительного мониторирования АД при проведении обучения физическим маневрам контрдавлению. Каждый маневр должен быть продемонстрирован и даны соответствующие пояснения. Тренировки проводятся под наблюдением с незамедлительным представлением записи для достижения оптимального результата.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, МКС — массаж каротидного синуса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

готовке пациентов и специалистов. Медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, должна принимать участие в регулярно проводимых аудитах и сборе данных для оценки индикаторов качества. См. видео в разделе 11 “Практических инструкций в электронной версии”.

Хотя совокупность навыков, которыми должна обладать медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, не подвергалась тщательному научному и экономическому изучению, согласно консенсусу, медсестра, прошедшая специализированную подготовку для работы в отделении синкопальных состояний, должна обладать навыками, необходимыми для проведения обследования и лечения синкопальных состояний и ТПС.

Необходимы дальнейшие исследования для определения пользы данного консенсуса.

10. Ключевые моменты

Рабочая группа ЕОК отобрала 19 простых правил для проведения диагностики и лечения пациентов с синкопе и ТПС в соответствии с Рекомендациями ЕОК по синкопальным состояниям 2018г:

Диагностика: первичное обследование

1) При первичном обследовании необходимо ответить на 4 ключевых вопроса:

- Явилось ли событие ТПС?
- В случае ТПС имеет ли оно синкопальный или несинкопальный генез?
- В случае подозрения на синкопе ясен ли этиологический диагноз?

• Есть ли основания предполагать высокий риск сердечно-сосудистых осложнений или смерти?

2) При обследовании по поводу ТПС в отделении неотложной медицинской помощи необходимо ответить на 3 ключевых вопроса:

- Существует ли выявляемая серьезная причина, лежащая в основе развившегося синкопе?
- Каков риск неблагоприятных исходов?
- Нуждается пациент в госпитализации?

3) У всех пациентов необходимо провести подробный сбор анамнеза, общий осмотр (включая измерение АД в положении стоя) и регистрацию стандартной ЭКГ.

4) Незамедлительно провести мониторинг ЭКГ (с помощью прикроватного монитора или телеметрии) у пациентов высокого риска неблагоприятных исходов при подозрении на аритмическое синкопе.

5) Провести эхокардиографию при указании на известную патологию сердца или данные, позволяющие заподозрить органическое поражение сердца, или синкопе, вторичное по отношению к кардиоваскулярным причинам.

6) Провести МКС у пациентов >40 лет с синкопе неясного генеза, по механизму соответствующее рефлекторному синкопе.

7) Провести тилт-тест при подозрении на синкопе, ассоциированное с рефлекторным или ортостатическим механизмом.

8) При наличии показаний выполнить анализы крови, в частности, оценку гематокрита и подсчет форменных элементов крови при подозрении на кровотечение, оценку сатурации крови кислородом и анализ газов крови при подозрении на гипоксию, тропонин при подозрении на синкопе, связанное с ишемией миокарда, и Д-димер при подозрении на тромбоэмболию легочной артерии и ее ветвей и пр.

Диагностика: дальнейшие исследования

9) Выполнить длительное мониторирование ЭКГ (с помощью внешних или имплантируемых устройств) у пациентов с рецидивирующими тяжелыми синкопе неясного генеза при наличии всех трех критериев:

- Клинические признаки или изменения ЭКГ, дающие основание заподозрить аритмическое синкопе.
- Высокая вероятность рецидива синкопе в приемлемый интервал времени. Пациенты, которым может быть проведено специфическое лечение при выявлении причины синкопе.

10) Провести ЭФИ пациентам с необъяснимыми синкопе и двухпучковой БНПГ (предположительно АВ-блокада высокой градации) или при подозрении на тахикардию.

11) Провести нагрузочный тест у пациентов с синкопе, развивающимся во время или сразу после нагрузки.

12) Рассмотреть проведение основных проб для оценки функции вегетативной нервной системы (проба Вальсальвы и проба с глубоким дыханием) и СМАД для оценки вегетативной функции у пациентов с подозрением на нейрогенную ОГ.

13) Рассмотреть проведение видеорегистрации (в домашних условиях или в стационаре) при подозрении на несинкопальный генез ТПС.

Лечение

14) Всем пациентам с рефлекторными синкопе и ОГ необходимо дать разъяснения, касающиеся диагноза, оказать поддержку, объяснить риски, связанные с рецидивами, дать рекомендации по тактике избегания триггеров и провоцирующих ситуаций. Эти методы являются краеугольным камнем в лечении этих пациентов и оказывают большое влияние на снижение частоты рецидивов синкопе.

15) У пациентов с *тяжелыми формами рефлекторного синкопе* необходимо выбрать один дополнительный специфический метод лечения или более из приведенного списка в зависимости от клинической характеристики пациентов:

- Мидодрин или флудрокортизон у молодых пациентов с фенотипом низкого АД.
- Маневры контрдавлением (включая обучение при необходимости) у молодых пациентов с продромой.
- Стратегия назначения лечения по данным ИПР у группы отобранных пациентов без продромы или с короткой продромой.
- Отмена/снижение объема гипотензивной терапии с целевым систолическим АД 140 мм рт.ст. у пожилых пациентов с артериальной гипертензией.
- Имплантация ЭКС у пожилых пациентов с преобладающим кардиоингибиторным вариантом синкопе.

16) У пациентов с ОГ необходимо выбрать один дополнительный специфический метод лечения или более из приведенного списка в зависимости от выраженности клинических проявлений:

- Обучение, касающееся модификации образа жизни.
- Адекватные гидратация и потребление соли.
- Отмена/снижение объема гипотензивной терапии.
- Маневры контрдавлением.
- Абдоминальный бандаж и/или компрессионные чулки.
- Возвышенное положение головного конца кровати во время сна.
- Мидодрин или флудрокортизон.

17) Необходимо убедиться в том, что все пациенты с кардиальными синкопе получают специфическое лечение по поводу нарушений ритма и/или основного заболевания.

18) Необходимо взвесить пользу и риск, связанные с имплантацией ИКД, у пациентов с синкопе неясного генеза с высоким риском ВСС (например, пациенты с систолической дисфункцией левого желудочка, ГКМП, АДПЖ или наследственные аритмогенные заболевания). В этих случаях *необъяснимое синкопе* определяется как синкопе, которое не соответствует диагностическим критериям I класса в таблицах Рекомендаций ЕОК по синкопе 2018г и рассматривается как *предполагаемое аритмическое синкопе*.

19) Необходимо пересмотреть весь диагностический алгоритм и рассмотреть альтернативные подходы к лечению, если вышеперечисленные методы оказались неэффективны или неприменимы в конкретном случае. Необходимо помнить, что данный документ носит рекомендательный характер. Хотя приведенные рекомендации основаны на имеющейся доказательной базе, лечение должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям пациента.

11. Пробелы в имеющейся доказательной базе и области дальнейших исследований

Клиницисты, отвечающие за ведение пациентов с ТПС, зачастую вынуждены принимать решения в отсутствие должной доказательной базы или консенсуса экспертов. Ниже приводится короткий список отобранных частых вопросов, которые требуют изучения в будущих клинических исследованиях.

Диагностика: пробелы между имеющейся научной доказательной базой и необходимостью внедрения концепций в клиническую практику

Принятые в практике подходы к обследованию пациентов с синкопе варьируют в широких пределах, так же как и применение на практике опубликованных рекомендаций. Отсутствие систематического подхода к ведению пациентов с ТПС влечет за собой более высокие затраты в системе здравоохранения и социальной помощи, ненужных госпитализаций и выполнения излишних диагностических процедур, удлинению сроков нахождения в стационаре, более низким показателям постановки корректного диагноза и более высокой частоте неверных диагнозов и рецидивов симптомов.

Таким образом, существует необходимость:

1) *В крупномасштабных клинических исследованиях с оценкой пользы в отношении диагностики и приверженности к применению стандартного систематического подхода, представленного в Рекомендациях.*

Несмотря на наличие указания в Рекомендациях ЕОК по синкопальным состояниям, отделения синкопальных состояний широко не внедряются в кли-

ническую практику. Ограничениями на пути к их внедрению являются отсутствие ресурсов, недостаток в обученном персонале и сложная клиническая картина, требующая мультидисциплинарного подхода. Доказательства пользы отделений синкопальных состояний противоречивы.

Таким образом, существует необходимость:

2) *В крупномасштабных исследованиях, оценивающих превосходство и преимущества ведения пациентов в специализированном подразделении синкопальных состояний против традиционной тактики.*

Диагностика: потребность в новых диагностических подходах и устройствах

Регистрация АД является необходимым методом обследования в большинстве случаев ТПС и дает важную информацию для принятия решения о тактике лечения. К сожалению, существующие системы длительного мониторинга АД (или его суррогатных вариантов) не являются оптимальными для диагностики синкопе.

Таким образом, существует необходимость:

3) *В разработке и валидации новых диагностических устройств с оценкой множества параметров, которые смогут регистрировать ритм сердца и АД (и, возможно, другие параметры, такие как сатурация в мозговом кровотоке или ЭЭГ) во время синкопе.*

Лечение: недостаточность доказательной базы об эффективности большинства существующих терапевтических методов

Лишь в нескольких небольших РКИ оценивалась эффективность лечения синкопе. Кроме того, развитие рецидивов синкопе непредсказуемо и часто их число снижается спонтанно после проведения обследования даже в отсутствие специфической терапии. Вследствие такого спонтанного снижения частоты рецидивов любой метод лечения для профилактики синкопе представляется более эффективным, чем он есть на самом деле, что порождает много вопросов о корректности результатов наблюдательных исследований в отсутствие контрольной группы. Ни один метод лечения не может быть эффективен у всех пациентов. Любой вид терапии должен оцениваться в гомогенных подгруппах.

Таким образом, существует острая необходимость в проведении РКИ для оценки эффективности:

4) *Фармакологических методов для лечения особых подгрупп пациентов с рефлекторными синкопе.*

5) *Применения ЭКС для лечения особых подгрупп пациентов с кардиоингибиторными рефлекторными синкопе.*

6) *Фармакологических методов лечения синкопе, обусловленных ОГ.*

7) *Применения ИКД для лечения особых групп пациентов с необъяснимыми синкопе и с риском развития ВСС.*

Лечение: потребность в новых видах лечения

Необходимо в большей мере уделять внимание подходам персонализированной медицины. Повышение уровня знаний в области биохимических механизмов отдельных форм рефлекторных синкопе позволит разработать новые виды лечения для этих случаев. В частности, недавно были установлены фенотипы с низким уровнем аденозина (низкоаденозиновый) и с низким уровнем норэпинефрина.

Таким образом, существует необходимость:

8) В проведении РКИ для оценки эффективности теofilлина (и других антагонистов ксантина) при низ-

коаденозиновых синкопе и ингибиторов транспорта норэпинефрина при синкопе с низким уровнем эпинефрина.

Синкопе — это транзиторный феномен. Идеальным методом лечения является тот, который применяется только при возникновении необходимости.

Таким образом, существует необходимость:

9) В проведении РКИ для оценки эффективности назначения специфических видов лечения по требованию с учетом наличия специфических рецепторов, подобно тому как используются инъекции адреналина при астме или назальный спрей при пароксизмальной СВТ.

12. “Что делать” и “чего не делать” согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
ВВС высоковероятно, если синкопе провоцируется болью, страхом или пребыванием в положении стоя или ассоциировано с типичными нарастающими продромальными симптомами (бледностью, потливостью и/или тошнотой) [8, 13-17].	I	C
Ситуационное синкопе высоковероятно, если оно возникает во время или сразу после действия специфических триггеров, приведенных в таблице 3 [8, 13-17].	I	C
Диагноз синкопе вследствие ОГ подтверждается в случае, когда синкопе возникает во время пребывания в положении стоя и сопровождается ОГ [18-24].	I	C
Аритмическое синкопе высоковероятно при наличии следующих изменений ЭКГ [25-39]: • Персистирующая синусовая брадикардия <40 уд./мин или паузы на фоне синусового ритма >3 сек в состоянии бодрствования и в отсутствие физических упражнений/нагрузок. • АВ-блокада второй степени Мобитц II или третьей степени. • Альтернирующая блокада ПНПГ и ЛНПГ. • ЖТ или пароксизмальная СВТ с высокой частотой сердечных сокращений. • неустойчивые эпизоды полиморфной ЖТ и удлиненного или короткого интервала QT. • Дисфункция ПЭКС или ИКД с развитием пауз сердечного ритма.	I	C
Лечение синкопе в отделении неотложных состояний		
Пациентов с признаками низкого риска неблагоприятных исходов, с вероятным рефлекторным или ситуационным синкопе или синкопе вследствие ОГ рекомендовано выписывать из отделения неотложной медицинской помощи [27, 35, 36, 49-54, 58, 62, 69].	I	B
Пациентам с признаками высокого риска неблагоприятных исходов рекомендовано раннее интенсивное обследование в условиях отделения синкопальных состояний или в палате наблюдения отделения неотложной медицинской помощи (при наличии), или рекомендуется их госпитализация [26, 27, 35, 36, 44-46, 50, 55-57, 59, 60, 70-76].	I	B
Пациентов с отсутствием признаков высокого и низкого риска неблагоприятных исходов рекомендовано оставить под наблюдением в отделении неотложной медицинской помощи или в условиях отделения синкопальных состояний вместо госпитализации [40, 63-65, 77].	I	B
МКС		
Проведение МКС показано пациентам в возрасте >40 лет с синкопе неясного генеза, соответствующего рефлекторному механизму [92-94].	I	B
Диагноз СКС подтверждается, если при МКС развивается брадикардия (асистолия) и/или гипотензия, приводящая в спонтанному возникновению симптомов, и у пациентов отмечаются клинические признаки, соответствующие рефлекторному механизму синкопе [89, 90, 92, 93, 98-102].	I	B
Проба с активным ортостазом		
В рамках первичного обследования при синкопе показано прерывистое измерение ЧСС и АД с помощью сфигмоманометра в положении лежа на спине и при пребывании в положении стоя в течение 3 мин [20, 103, 104].	I	C
Диагноз синкопе вследствие ОГ подтверждается в случае падения систолического АД на величину ≥20 мм рт.ст. от исходного, диастолического АД ≥10 мм рт.ст. от исходного или в случае снижения систолического АД <90 мм рт.ст., что приводит к возникновению спонтанных симптомов [6, 20, 103, 104].	I	C
Мониторирование ЭКГ		
Незамедлительное мониторирование ЭКГ в условиях стационара (с помощью прикроватного монитора или телеметрически) показано пациентам с высоким риском неблагоприятных исходов (определения приведены в таблице 6).	I	C
Проведение ИПР показано на раннем этапе обследования пациентов с рецидивирующими синкопе неясного генеза, отсутствием критериев высокого риска (приведены в таблице 6) и с высокой вероятностью рецидивов в пределах периода действия батареи устройства [175, 176, 181-184, 202]. “Дополнительные данные”, табл. 5	I	A
Имплантация ИПР показана у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов (критерии приведены в таблице 6), у которых комплексное обследование не выявило причину синкопе и не привело к специфическому лечению, и у которых нет общепринятых показаний к имплантации ЭКС или ИКД для первичной профилактики [174, 180, 187, 188, 195]. “Дополнительные данные”, табл. 5 и 6	I	A

<p>Диагноз аритмического синкопе подтверждается при выявлении корреляции между синкопе и нарушением ритма (брадиаритмии или тахикардии) [172, 184-186, 188, 200].</p>	I	B
ЭФИ		
<p>Проведение ЭФИ показано пациентам с синкопе и перенесенным инфарктом миокарда или другими состояниями, способствующими развитию соединительной ткани в миокарде, в случаях, когда после неинвазивного обследования генез синкопе остается неясным [218].</p>	I	B
<p>Имплантация ЭКС показана пациентам с необъяснимыми синкопе и двухпучковой БНПГ при наличии исходного интервала HV ≥ 70 мс, блокады пучка Гиса–Пуркинье второй или третьей степени или при нарастающей предсердной стимуляции, или при фармакологической пробе [188, 214-217, 221].</p>	I	B
<p>У пациентов с необъяснимыми синкопе и перенесенным инфарктом миокарда или другими состояниями, способствующими развитию соединительной ткани в миокарде, рекомендовано проводить лечение при провокации устойчивой мономорфной ЖТ в соответствии с существующими Рекомендациями ЕОК по ЖА [46].</p>	I	B
<p>У пациентов без органического поражения сердца с синкопе, которому предшествуют внезапные и короткие эпизоды учащенного сердцебиения, лечение индуцированной СВТ с высокой ЧСС или ЖТ, при которых воспроизводятся симптомы, ассоциированные с гипотензией или спонтанно возникающие, рекомендовано проводить путем назначения соответствующего лечения согласно Рекомендациям ЕОК по ЖА [46, 222].</p>	I	C
Эхокардиография		
<p>Проведение эхокардиографии показано для диагностики и стратификации риска у пациентов с подозрением на органическое поражение сердца [235, 236].</p>	I	B
Нагрузочные пробы		
<p>Нагрузочные пробы показаны пациентам с синкопе, развивающимися во время или сразу после нагрузки.</p>	I	C
<p>Диагноз синкопе вследствие АВ-блокады второй или третьей степени подтверждается, когда АВ-блокада развивается во время физических нагрузок, даже в отсутствие синкопе [253-257].</p>	I	C
<p>Диагноз рефлекторного синкопе подтверждается в случаях, когда синкопе воспроизводится сразу после выполнения нагрузки в присутствии выраженной гипотензии [250-252].</p>	I	C
Лечение рефлекторного синкопе		
<p>Всем пациентам показано проведение беседы с разъяснениями, касающимися диагноза, поддержка и разъяснения рисков рецидивирования симптомов и по тактике избегания триггеров и провоцирующих ситуаций. <i>"Дополнительные данные", табл. 10</i></p>	I	B
<p>Бета-адреноблокаторы не показаны [279, 280].</p>	III	A
<p>Имплантация ЭКС не показана в отсутствие верифицированного кардиоингибиторного рефлекса [299, 300].</p>	III	B
Лечение ОГ		
<p>Всем пациентам показано проведение беседы с разъяснениями, касающимися диагноза, поддержка и разъяснения рисков рецидивирования симптомов и по тактике избегания триггеров и провоцирующих ситуаций.</p>	I	C
<p>Показаны адекватные гидратация и употребление соли [310, 311].</p>	I	C
Лечение синкопе вследствие нарушений ритма сердца		
<p>Имплантация ЭКС показана при установленной связи между синкопе и симптомной брадикардией [200, 210-212, 255, 334-338, 341].</p>	I	B
<p>Имплантация ЭКС показана пациентам с интермиттирующей/транзиторной АВ-блокаде третьей или второй степени), включая ФП с медленным проведением импульса на желудочки), даже в отсутствие установленной связи между симптомами и изменениями ЭКГ.</p>	I	C
<p>Имплантация ЭКС не показана пациентам при наличии обратимых причин брадикардии.</p>	III	C
<p>Имплантация ЭКС показана пациентам с синкопе, БНПГ и положительным результатом ЭФИ или верифицированной с помощью ИПР АВ-блокадой [188, 217].</p>	I	B
<p>Проведение катетерной абляции показано пациентам с синкопе вследствие СВТ или ЖТ с целью профилактики рецидивов синкопе.</p>	I	C
<p>Имплантация ИКД показана пациентам с синкопе вследствие ЖТ и фракцией выброса $\leq 35\%$ [46].</p>	I	A
<p>Имплантация ИКД показана пациентам с синкопе и перенесенным инфарктом миокарда с индуцированной при ЭФИ ЖТ [218].</p>	I	C
Показания к имплантации ИКД пациентов с необъяснимыми синкопе и систолической дисфункцией левого желудочка		
<p>Имплантация ИКД показана с целью снижения ВСС у пациентов с симптомной сердечной недостаточностью (II-III функционального класса по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ спустя ≥ 3 мес. приема оптимальной медикаментозной терапии с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 1 года и с хорошим функциональным статусом [46].</p>	I	A
Синкопе у пациентов с коморбидными состояниями и астенией		
<p>У пожилых пациентов рекомендовано проведение многофакторного обследования и вмешательства с учетом того, что в генезе синкопе могут играть роль >1 причины и могут отмечаться необъяснимые падения [33, 372-374, 376, 380].</p>	I	B
Неврологическое обследование		
<p>Неврологическое обследование для диагностики основного заболевания показано в случаях, когда предполагается, что синкопе развивается вследствие эпилепсии или вследствие вегетативной дисфункции.</p>	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, АВ — атриоventрикулярный, БНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ВВС — вазовагальное синкопе, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, МКС — массаж каротидного синуса, ОГ — ортостатическая гипотензия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, СКС — синдром каротидного синуса, ТПС — транзиторная потеря сознания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

13. Дополнительные данные и Практические инструкции в электронной версии

Дополнительные данные с дополнительными Web таблицами, дополняющими текст, и дополнительные Практические инструкции в электронной версии со словарем, содержащим определения синкопе и относящиеся к синкопе понятия с видеороликами, блок-схемами, чек-листами, размещены на сайте Европейского журнала сердца *European Heart Journal* и на сайте ЕКО www.escardio.org/guidelines.

14. Приложение

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям: Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (France), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo Albert Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Iain A. Simpson (Великобритания), Jose Luis Zamorano (Испания).

Национальные кардиологические сообщества ESC, принимавшие активное участие по созданию Рекомендаций **Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018:** **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Белоруссия:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Yves Vandekerckhove; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil B. Traykov; **Хорватия:** Croatian Cardiac Society, Davor Puljevic; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Elias Papasavvas; **Чешская Республика:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner;

Дания: Danish Society of Cardiology, Henning Mølgaard; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Mostafa Nawar; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Hannu Parikka; **Бывшая Югославская Республика Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **Франция:** French Society of Cardiology, Olivier Piot; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Kakhaber Etsadashvili; **Германия:** German Cardiac Society, Thomas Klingenhoben; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Spyridon Deftereos; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, László Sággy; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Kristjan Gudmundsson; **Израиль:** Israel Heart Society, Roy Beinart; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Antonio Raviele; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Ayan Abdrakhmanov; **Кыргызстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Ливия:** Libyan Cardiac Society, Hisham A. Benlamin; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Carlo Dimmer; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Aurica Raducan; **Черногория:** Montenegro Society of Cardiology, Mihailo Vukmirović; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Salima Abdelali; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Martin E. W. Hemels; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Kristina H. Haugaa; **Польша:** Polish Cardiac Society, Rafał Baranowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Pedro Silva Cunha; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology, Gheorghe-Andrei Dan; **Российская Федерация:** Russian Society of Cardiology, Tatyana Tyurina; **Сан-Марино:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Peter Mitro; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Ignacio Fernández Lozano; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Lennart Bergfeldt; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Stefan Osswald; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Ben Halima Afef; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, H. Murat Özdemir; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, P. Boon Lim.

12.0	2007г	12.8	21.4
68.0	68.0	67.1	61.4
0.0	32.0	30.0	17.1



2019

Официальный сайт журнала:
[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

Официальный сайт издательства
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:
<https://www.facebook.com/RossijskijKardiologiceskijZurnal/>

Правила для авторов:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:
[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что от всех испытуемых получено письменное согласие на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.





РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

8–9 НОЯБРЯ 2019 ГОДА | РОСТОВ-НА-ДОНУ