

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца с SARS-CoV-2 инфекцией: поиск оптимальной стратегии

Оценка эффективности комплексной системы амбулаторного мониторинга пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт

Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

Ортостатическая АГ в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью

Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ИБС

Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений

Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021



Главный рисунок. См. на стр. 90.

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводил к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



↓ **21%**

ИНСУЛЬТ /
СИСТЕМНАЯ ЭМБОЛИЯ



↓ **31%**

БОЛЬШОЕ
КРОВОТЕЧЕНИЕ



↓ **11%**

ОБЩАЯ
СМЕРТНОСТЬ

«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЭ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®. МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженными митральными стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге; а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутрисудовые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми незначительными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани плазменного фибрина), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно изменить и развести (в водной декстрозе яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис возможно применение натуральной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев. III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS⁴⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10⁶⁻⁸.

1. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-eng-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sales In-Sales-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямой оральные антикоагулянты, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com
PP-EU-RUS-1214 04.03.2021



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, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
импакт-фактор (2019) 1,668

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

Архив номеров: www.rosocardio.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.rosocardio.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**

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 ОБРАЗОВАНИЕ

т. 26 (S1) 2021, (1-2021)
издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

Загидуллин Н. Ш. (Уфа) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Мулова И. С. (Самара) к.м.н.

Намигоков А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аверков О. В. (Москва) д.м.н., профессор

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

Губарева И. В. (Самара) д.м.н., доцент

Жиров И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Иртыга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент

Киселев А. Р. (Саратов) д.м.н., доцент

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Мензоров М. В. (Ульяновск) д.м.н., доцент

Стародубцева И. А. (Воронеж) д.м.н., доцент

Стрюк Р. И. (Москва) д.м.н., профессор

Чулков В. С. (Челябинск) д.м.н., доцент

Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону) д.м.н., доцент

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Загидуллин Н. Ш. (Уфа) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силиция-Полиграф”

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Гарькина С. В. (Санкт-Петербург) к.м.н.

Затейщиков Д. А. (Москва) д.м.н., профессор

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Котовская Ю. В. (Москва) д.м.н., профессор

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

Макцелишвили С. Т. (Москва) д.м.н., профессор,
член-корр. РАН

Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Сергиенко И. В. (Москва) д.м.н., профессор

Соловьева А. Е. (С.-Петербург) к.м.н., доцент

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

Шварц Ю. Г. (Саратов) д.м.н., профессор

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Piotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клеценогов А. С.*

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

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.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, EBSCO,
DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2019) 2,710
Impact-factor (2019) 1,668

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.rosocardio.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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 26 (S1) 2021, (1-2021)

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitkov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

Larisa A. Khaisheva (Rostov-na-Donu) MScD

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

Editorial office:

119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Andreeva, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Мясников Р. П., Букаева А. А., Куликова О. В., Ершова А. И., Петухова А. В., Зотова Е. Д., Мешков А. Н., Мершина Е. А., Киселева А. В., Дивашук М. Г., Пилиус П. С., Харлап М. С., Микова В. М., Корецкий С. Н., Гандаева Л. А., Синицын В. Е., Басаргина Е. Н., Бойцов С. А., Снигирь Е. А., Акиншина А. И., Каштанова Д. А., Макаров В. В., Юдин В. С., Драпкина О. М. Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *PRDM16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда

Кузнецов Д. В., Геворгян А. А., Новокшенов В. В., Крюков А. В., Поляева М. В., Ляс М. Н., Хальметова А. А., Дупляков Д. В.

Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца с SARS-CoV-2 инфекцией: поиск оптимальной стратегии

Ефимова О. И., Павлова Т. В., Пыщева Л. В., Хохлунов С. М. Оценка эффективности комплексной системы амбулаторного мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

Ерусланова К. А., Лузина А. В., Онучина Ю. С., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В., Алимова Е. Р., Акашева Д. У., Базаева Е. В., Ершова А. И., Драпкина О. М., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К., Ткачева О. Н.

Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии

Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В. Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью

Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца

Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Черныш Н. Ю., Берестовская В. С., Жиленкова Ю. И., Кухарчик Г. А., Пармон Е. В.

Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений

Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина

ORIGINAL ARTICLES

8 Myasnikov R. P., Bukaeva A. A., Kulikova O. V., Ershova A. I., Petukhova A. V., Zotova E. D., Meshkov A. N., Merzhina E. A., Kiseleva A. V., Divashuk M. G., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Mikova V. M., Koretsky S. N., Gandaeva L. A., Sinitsyn V. E., Basargina E. N., Boytsov S. A., Snigir E. A., Akinshina A. I., Kashtanova D. A., Makarov V. V., Yudin V. S., Drapkina O. M. New variant of *PRDM16* gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium

17 Kuznetsov D. V., Gevorgyan A. A., Novokshenov V. V., Kryukov A. V., Polyayeva M. V., Lys M. N., Khalmetova A. A., Duplyakov D. V. Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and COVID-19: search for an optimal strategy

22 Efimova O. I., Pavlova T. V., Pyscheva L. V., Khokhlunov S. M. Effectiveness of a comprehensive ambulatory monitoring system for patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke

29 Eruslanova K. A., Luzina A. V., Onuchina Yu. S., Ostapenko V. S., Sharashkina N. V., Alimova E. R., Akasheva D. U., Bazaeva E. V., Ershova A. I., Drapkina O. M., Kotovskaya Yu. V., Runikhina N. K., Tkacheva O. N. Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors

LITERATURE REVIEWS

35 Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G. Polymorphism of *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes as genetic predictors of hypertension

41 Gubareva E. Yu., Fatenkov O. V., Gubareva I. V., Klimenko D. A., Shvan L. Yu., Limareva L. V. Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients

50 Ionova Zh. I., Sergeeva E. G., Berkovich O. A. Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease

56 Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Chernysh N. Yu., Berestovskaya V. S., Zhilenkova Yu. I., Kukharchik G. A., Parmon E. V. Laboratory medicine in modern teaching clinical physicians

62 Batyushin M. M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Мусин Т. И., Багманова З. А., Павлов В. Н., Гумеров Р. М., Тюрин А. В., Талипова Х. М., Гареев Д. А., Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш.

Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции

Грабовый Д. А., Джинибалаева Ж. В., Адонина Е. В., Дупляков Д. В.

Артериит Такаясу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай

Кижватова Н. В., Космачева Е. Д., Кручинова С. В., Намитокоев А. М.

Случай сложной диагностики редкой причины легочной гипертензии

CLINICAL CASES

68 Musin T. I., Bagmanova Z. A., Pavlov V. N., Gumerov R. M., Tyurin A. V., Talipova Kh. M., Gareev D. A., Davtyan P. A., Zagidullin N. Sh.

Osborn wave in a patient with COVID-19: a case report

74 Grabovyi D. A., Dzhinibalaeva J. V., Adonina E. V., Duplyakov D. V.

Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome — a literature review and a case report

81 Kizhvatoва N. V., Kosmacheva E. D., Kruchinova S. V., Namitokov A. M.

Difficult diagnostics of a rare cause of pulmonary hypertension: a case report

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Международное общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии/Общество сердечного ритма/Европейская Ассоциация сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанское Общество сердечного ритма
Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021

EXPERT CONSENSUS

87 From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society
2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals



10

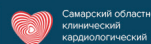
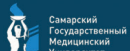
Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы»

гибкий формат
12-13 ноября 2021 года

Регистрация



Оффлайн: г. Самара, ул. А. Толстого 99
отель "Holiday Inn"
Онлайн: samaracardio.ru





ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР
MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

Данный выпуск журнала посвящен актуальным и мультидисциплинарным темам кардиологии и кардиохирургии.

В частности, к фундаментальной и/или персонализированной кардиологии относятся публикации “Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *prdm16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда” при таком редком состоянии как некомпактный миокард и “Полиморфные варианты генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* как генетические предикторы развития артериальной гипертензии” уже при самом распространённом сердечно-сосудистом заболевании — артериальной гипертензии. В статье “Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца” затрагиваются актуальный вопрос о значимости данного витамина при ишемической болезни сердца, чему посвящено большое количество публикаций и дискуссий в последнее время.

Хотя актуальность COVID-19 постепенно сходит на нет, научные и клинические вопросы заболевания сохраняют свою значимость. В частности, в статье “Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца с SARS-CoV-2 инфекцией: поиск оптимальной стратегии” речь идёт о кардиохирургических вмешательствах во время пандемии, в статье “Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при COVID-19-ассоциированной пневмонии” представлен случай появления зубца Осборна при данном вирусном заболевании.

В связи с постоянным ростом продолжительности жизни и соответствующих изменениях сердечно-сосудистой системы, для многих будет интересна статья “Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска”.

Вопросам вторичной и третичной профилактики при фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии посвящены публикации “Комплексная система амбулаторного мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт” и “Ортостатическая гипертензия: диагностические критерии, патогенетические меха-



низмы и стратификация сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью”.

В дискуссионной статье “Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений” речь идёт об основной просветительской цели журнала “РКЖ. Образование” и о возрастающей роли лабораторной медицины в обучении врачей.

Последние успешные рандомизированные клинические исследования по использованию ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 нашли своё отражение в статье “Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпаглифлозина”.

Два интересных и необычных клинических случая артериита Такаясу и редкой причины лёгочной гипертензии представлены в статьях “Артериит Такаясу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай” и “Этюды диагностики редкой причины лёгочной гипертензии”.

Мы надеемся, что представленные публикации будут интересны широкому кругу читателей, кардиологов, научных работников.

С уважением,
Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней,
ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” Минздрава России,
FESC, IACC, д.м.н., профессор
Загидуллин Науфаль Шамилевич

Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *PRDM16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда

Мясников Р.П.¹, Букаева А.А.², Куликова О.В.¹, Ершова А.И.¹, Петухова А.В.², Зотова Е.Д.², Мешков А.Н.¹, Мершина Е.А.³, Киселева А.В.¹, Дивашук М.Г.^{1,4}, Пилюс П.С.³, Харлап М.С.¹, Микова В.М.², Корецкий С.Н.¹, Гандаева Л.А.⁵, Сеницын В.Е.³, Басаргина Е.Н.^{5,6}, Бойцов С.А.⁷, Снегирь Е.А.², Акиншина А.И.², Каштанова Д.А.², Макаров В.В.², Юдин В.С.², Драпкина О.М.¹

В статье представлены результаты клинического, инструментального и молекулярно-генетического исследований трех поколений семьи с диагностированным некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ) и различными фенотипическими проявлениями заболевания (изолированный, гипертрофический и дилатационный тип НМЛЖ). В результате молекулярно-генетического исследования у всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ была выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция в гене *PRDM16*, приводящая к сдвигу рамки считывания в 9 экзоне и образованию преждевременного стоп-кодона. Данный ген кодирует транскрипционный фактор, ответственный за подавление экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии, после рождения. Несмотря на наличие ранее проведенных работ, показывающих связь гена *PRDM16* с развитием НМЛЖ, в настоящее время данных недостаточно, чтобы с уверенностью утверждать о патогенности выявленного варианта. Однако сегрегация варианта с симптомами в трех поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного варианта с развитием НМЛЖ. По мере накопления информации об изменениях в *PRDM16* у пациентов с кардиомиопатиями возможно изменение статуса этого гена и уточнение его вклада в спектр причин первичных заболеваний сердца.

Ключевые слова: некомпактный миокард, секвенирование, фенотип, *PRDM16*.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровья Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ЦСП ФМБА России), Москва; ³ФГБОУ ВО Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁴Курчатовский геномный центр, Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии, Москва; ⁵ФГАУ Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей Минздрава России, Москва; ⁶ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁷ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Мясников Р.П. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Букаева А.А. — аналитик II категории отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: 0000-0002-5932-1744, Куликова О.В.* — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Ершова А.И. — в.н.с., руководитель лаборатории клиномики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Петухова А.В. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: 0000-0002-4248-4491, Зотова Е.Д. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: 0000-0001-5267-1832, Мешков А.Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Мершина Е.А. — к.м.н., в.н.с. отдела лучевой диагностики, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФФМ, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Киселева А.В. — к.б.н., с.н.с. лабора-

тории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Дивашук М.Г. — к.б.н., программист лаборатории молекулярной генетики; руководитель, ORCID: 0000-0001-6221-3659, Пилюс П.С. — врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ, ORCID: 0000-0001-7802-2734, Харлап М.С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Микова В.М. — аналитик отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Корецкий С.Н. — к.м.н., с.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-6009-5775, Гандаева Л.А. — к.м.н., с.н.с., врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0890-7849, Сеницын В.Е. — д.м.н., профессор, руководитель отдела лучевой диагностики, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-5649-2193, Басаргина Е.Н. — г.н.с., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиологии; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000-0002-0144-2885, Бойцов С.А. — академик РАН, д.м.н., профессор, Генеральный директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Снегирь Е.А. — аналитик I категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Акиншина А.И. — аналитик II категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Каштанова Д.А. — аналитик II категории отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Макаров В.В. — к.б.н., начальник отдела анализа и прогнозирования медико-биологических рисков здоровью, ORCID: нет, Юдин В.С. — к.б.н., начальник отдела медицинской геномики, ORCID: нет, Драпкина О.М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olgakulikova2014@mail.ru

АД — артериальное давление, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечный диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, СН — сердечная недостаточность, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, NGS — высокопроизводительное секвенирование.

Рукопись получена 27.01.2021

Рецензия получена 14.03.2021

Принята к публикации 19.03.2021



Для цитирования: Мясников Р.П., Букаева А.А., Куликова О.В., Ершова А.И., Петухова А.В., Зотова Е.Д., Мешков А.Н., Мершина Е.А., Киселева А.В., Дивашук М.Г., Пилюс П.С., Харлап М.С., Микова В.М., Корецкий С.Н., Гандаева Л.А., Сеницын В.Е., Басаргина Е.Н., Бойцов С.А., Снегирь Е.А., Акиншина А.И., Каштанова Д.А., Макаров В.В., Юдин В.С., Драпкина О.М. Новый вариант нуклеотидной последовательности гена *PRDM16* в семье с различными фенотипическими проявлениями некомпактного миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4315. doi:10.15829/1560-4071-2021-4315

New variant of *PRDM16* gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium

Myasnikov R. P.¹, Bukaeva A. A.², Kulikova O. V.¹, Ershova A. I.¹, Petukhova A. V.², Zotova E. D.², Meshkov A. N.¹, Merzhina E. A.³, Kiseleva A. V.¹, Divashuk M. G.^{1,4}, Pilyus P. S.³, Kharlap M. S.¹, Mikova V. M.², Koretsky S. N.¹, Gandaeva L. A.⁵, Sinitsyn V. E.³, Basargina E. N.^{5,6}, Boytsov S. A.⁷, Snigir E. A.², Akinshina A. I.², Kashtanova D. A.², Makarov V. V.², Yudin V. S.², Drapkina O. M.¹

The article presents the examination of three generations of a family with diagnosed left ventricular noncompaction (LVNC) and various phenotypic manifestations of the disease (isolated, hypertrophic and dilated type of LVNC). As a result of a molecular genetics tests, a previously undescribed single nucleotide deletion in the *PRDM16* gene was revealed in all family members with the LVNC phenotype, leading to a frameshift mutation in exon 9 and the formation of a premature termination codon. This gene encodes a transcription factor responsible for after-birth suppressing the expression of genes involved in prenatal and postnatal development. Despite the presence of previous studies showing the relationship of the *PRDM16* gene with LVNC development, currently there are insufficient data to prove the pathogenicity of the identified variant. However, the segregation of the symptomatic variant in three generations supports the association of the identified variant with LVNC. With the accumulation of information about changes in *PRDM16* in patients with cardiomyopathies, it is possible to change the status of this gene and clarify its contribution to primary heart diseases.

Keywords: non-compacted myocardium, sequencing, phenotype, *PRDM16*.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow; ³Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴All-Russian Research Institute of Agricultural Biotechnology, Moscow; ⁵National Medical Research Center for Children's Health, Moscow; ⁶I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow; ⁷National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Bukaeva A. A. ORCID: 0000-0002-5932-1744, Kulikova O. V.* ORCID: 0000-0002-3138-054X, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Petukhova A. V. ORCID: 0000-0002-4248-4491, Zotova E. D. ORCID: 0000-0001-5267-1832, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Merzhina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Divashuk M. G. ORCID: 0000-0001-6221-3659, Pilyus P. S. ORCID: 0000-0001-7802-2734, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Mikova V. M. ORCID: none, Koretsky S. N. ORCID: 0000-0001-6009-5775, Gandaeva L. A. ORCID: 0000-0003-0890-7849, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193, Basargina E. N. ORCID: 0000-0002-0144-2885, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Snigir E. A. ORCID: none, Akinshina A. I. ORCID: none, Kashtanova D. A. ORCID: none, Makarov V. V. ORCID: none, Yudin V. S. ORCID: none, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
olgakulikova2014@mail.ru

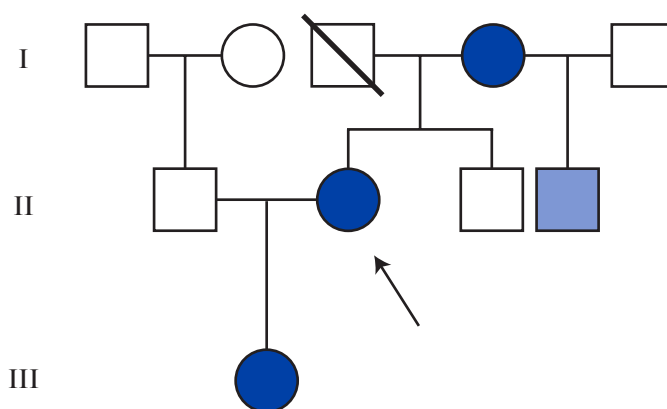
Received: 27.01.2021 **Revision Received:** 14.03.2021 **Accepted:** 19.03.2021

For citation: Myasnikov R. P., Bukaeva A. A., Kulikova O. V., Ershova A. I., Petukhova A. V., Zotova E. D., Meshkov A. N., Merzhina E. A., Kiseleva A. V., Divashuk M. G., Pilyus P. S., Kharlap M. S., Mikova V. M., Koretsky S. N., Gandaeva L. A., Sinitsyn V. E., Basargina E. N., Boytsov S. A., Snigir E. A., Akinshina A. I., Kashtanova D. A., Makarov V. V., Yudin V. S., Drapkina O. M. New variant of *PRDM16* gene nucleotide sequence in a family with various phenotypic manifestations of the non-compacted myocardium. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4315. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4315

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — редкая патология, характеризующаяся аномальным строением миокарда с выраженным некомпактным слоем и повышенной трабекулярностью [1]. В последние годы в связи с улучшением методов визуализации частота обнаружения НМЛЖ существенно возрастает, однако наряду с этим растет и сложность корректной клинической интерпретации данного феномена. Спектр состояний, при которых регистрируется НМЛЖ, варьируется от первичных кардиомиопатий (КМП) и других врожденных заболеваний, ведущих к тяжелой сердечной недостаточности (СН) и требующих радикального лечения, до случайных находок у людей, не предъявляющих жалоб (к примеру, спортсменов и беременных женщин) [2]. В связи с этим оценка морбидности НМЛЖ, определение его роли в развитии сердечной декомпенсации и прогноз заболевания в каждом конкретном случае возможны только после комплексного анализа клинической картины, семейного и генетического анамнеза [3, 4].

По актуальным оценкам, не менее половины случаев НМЛЖ имеют наследственную природу; примерно в 30% случаев удается обнаружить патогенный

или потенциально патогенный генетический вариант методами ДНК-диагностики [1]. Генетическая детерминированность, т.е. наличие у пациента генетических вариантов, опосредующих развитие НМЛЖ, классифицируется как независимый фактор риска фатальных сердечно-сосудистых событий и неблагоприятного прогноза КМП [2]. В связи с этим пациентам с установленным диагнозом НМЛЖ рекомендовано генетическое тестирование [5]. К настоящему моменту не менее 80 генов ассоциированы с развитием НМЛЖ, и этот список расширяется по мере накопления данных высокопроизводительного секвенирования (NGS). Хотя существенная доля выявляемых у пациентов с НМЛЖ вариантов приходится на гены саркомерных белков миокарда, связанные также с развитием различных типов первичных КМП (в частности, *MYH7*, *MYBPC3*, *TTN*), общий спектр генетических находок при НМЛЖ намного шире и включает большое количество вариантов в генах, кодирующих разнообразные факторы клеточного развития и дифференцировки, в т.ч. факторы эмбриогенеза миокарда и пр. Эти данные подкрепляют гипотезу об эмбриональном происхождении НМЛЖ, однако для уточнения роли таких генов



I-1	Нет данных
I-2	Нет данных
I-3	Умер в 35 лет внезапно, злоупотреблял алкоголем
I-4	58 лет, артериальная гипертония, кардиомиопатия, гипертрофический тип
I-5	58 лет, не обследован
II-1	33 года, нет данных
II-2	Пробанд 33 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца
II-3	38 лет, здоров
II-4	25 лет, повышенная трабекулярность левого желудочка
III-1	4 года, кардиомиопатия, сердечная недостаточность

Рис. 1. Родословная.

и повышения доказательности их связи с развитием НМЛЖ необходимо больше данных о корреляциях “генотип-фенотип”.

В данной статье представлена семья с различными фенотипическими проявлениями НМЛЖ при наличии одного и того же варианта в гене, кодирующем транскрипционный фактор, ответственный за подавление экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии, после рождения (рис. 1).

Описание клинического случая

Пробанд — женщина 33 лет, наблюдающаяся у кардиолога в ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России. Телосложение — нормостеническое.

В 27 лет во время первой беременности стали беспокоить перебои в работе сердца. В дальнейшем появилось ощущение нехватки воздуха, головокружение. В октябре 2015г проходила обследование в ФГБУ НМИЦ ТПМ. В анализах крови все стандартно исследуемые показатели были в пределах нормальных значений. При суточном мониторингировании электрокардиограммы по Холтеру (ХМ-ЭКГ) была выявлена редкая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлено: конечный диастолический размер (КДР) 5,2 см, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 0,8 см, фракция

выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 47%, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Stollberger, Jenni). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием (рис. 2) зарегистрирована магнитно-резонансная картина синдрома некомпактного миокарда без дилатации полостей, ФВ 45%. Были назначены бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. После госпитализации пациентка чувствовала себя удовлетворительно, препараты постоянно не принимала. Ухудшение состояния с весны 2017г, когда возобновились перебои в работе сердца, появилась слабость. По данным ХМ-ЭКГ на фоне биспролола 2,5 мг/сут., выявлен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 46-78-144 в мин, 6640 одиночных ЖЭС, 10638 бигеминий, 40 парных ЖЭС, паузы не зарегистрированы. По данным ЭхоКГ, КДР 5,3 см, ТМЖП 0,8 см, ФВ 38%, диастолическая дисфункция 2 типа, признаки НМЛЖ в области верхушки и боковой стенки (критерии Chin, Jenni, Stollberger [6-8]). На фоне коррекции терапии: увеличения дозы биспролола, добавления спиронолактона и периндоприла, состояние пациентки стабилизировалось. При ежегодном динамическом наблюдении, по дан-

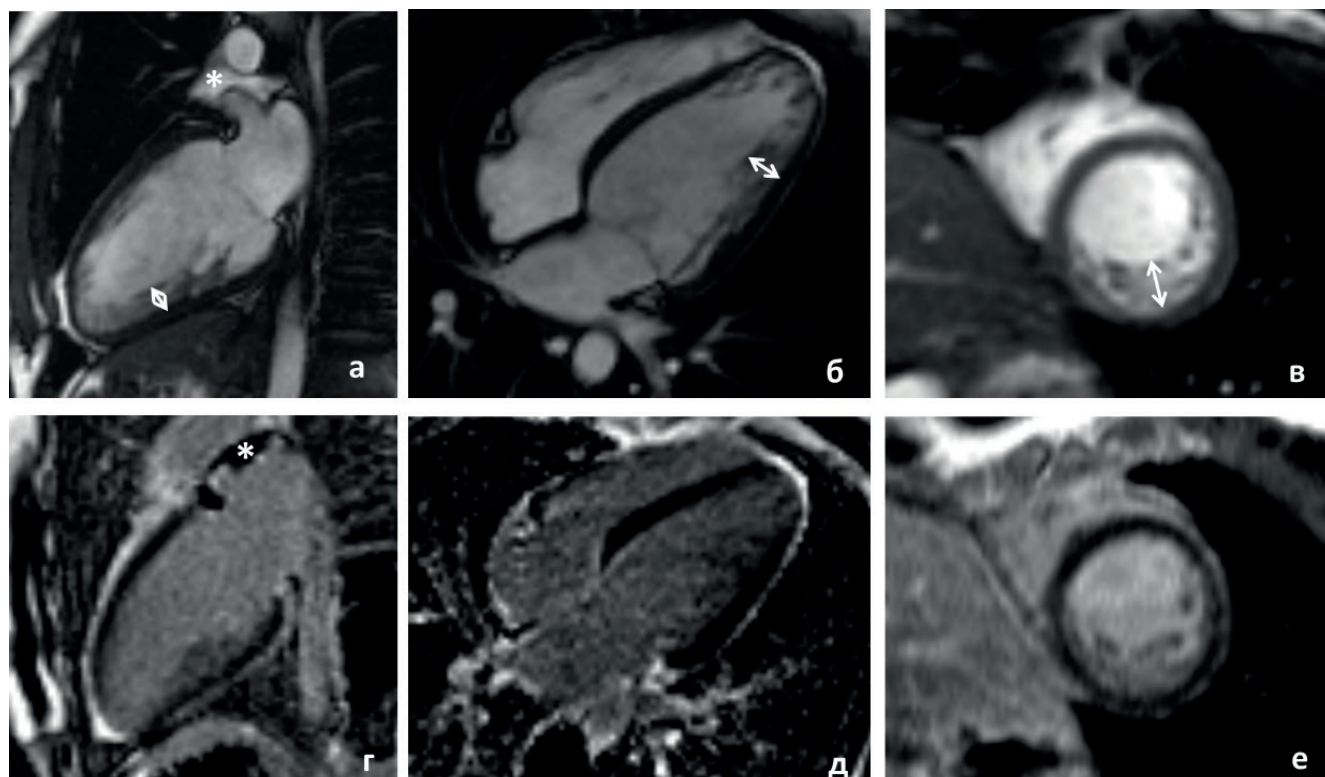


Рис. 2. МРТ сердца пробанда (II-2). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность:

а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

Примечания: стрелками указано повышение трабекулярности миокарда ЛЖ в средних боковых и нижнем сегментах; толщина некомпактного слоя 12-15 мм при толщине компактного 5 мм;

* — небольшое количество свободной жидкости в верхнем завороте перикарда.

ным ЭхоКГ, сохраняются нормальные размеры камер сердца и ФВ 45%.

Диагноз НМЛЖ пробанду был установлен на основании ЭхоКГ критериев некомпактного миокарда [9] и был подтвержден на основании МРТ критериев (Jasquier и Petersen) [10, 11].

Фенотипический каскадный скрининг

Родословная и клинические данные о родственниках пробанда представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Родному брату пробанда 38 лет был проведен кардиологический скрининг, по результатам которого данных за наличие НМЛЖ не получено.

Сводному брату пробанда по материнской линии 25 лет, нормального телосложения (рост 160 см, вес 60 кг), было проведено комплексное кардиологическое обследование. В стандартных анализах все показатели в пределах нормальных значений. По данным ЭхоКГ, КДР 4,9 см, ТМЖП 1,0 см, ФВ 53%, признаки синдрома некомпактного миокарда в области верхушки, боковой и задней стенок (критерий Stollberger). По данным МРТ сердца (рис. 3), камеры сердца не расширены, сократимость миокарда ЛЖ не снижена, участков фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда не выявлено, строение миокарда обычное, несколько повышена

Таблица 1

Клинические данные

Пациенты/симптомы	I-4	II-2	II-4	III-1
Возраст, лет	59	33	25	2
Пол	Ж	Ж	М	Ж
Рост, см	162	167	160	
Вес, кг	74	67	60	
ЭхоКГ (НМЛЖ)	+	+	+	+
МРТ (критерии НМЛЖ)	+	+	-	Не проводилось
НРС и проводимости	+	+	-	+
ХСН	-	+	-	+
Имплатируемые устройства	-	-	-	-
ФВ	54%	46%	56%	36%
ТЭО	-	-	-	-
Внезапная смерть	-	-	-	-
Нейро-мышечные заболевания	-	-	-	-
ВПС	-	-	-	+

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, НРС — нарушения проводимости сердца, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

трабекулярность среднего и верхушечного сегментов боковой и задней стенок ЛЖ.

Мать пробанда, 58 лет. Во время третьих родов отмечалось повышение артериального давления (АД)

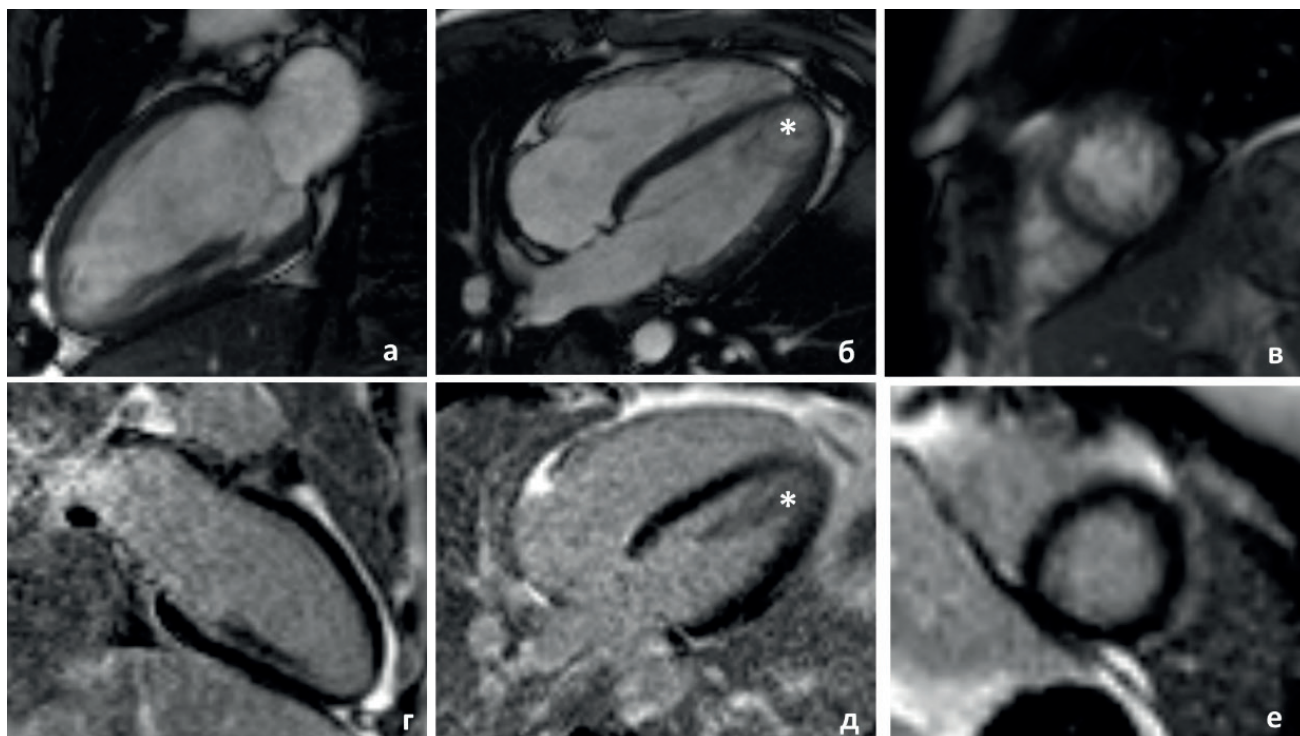


Рис. 3. МРТ сердца сводного брата пробанда (II-4). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность: а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

Примечание: * — повышенная трабекулярность в области верхушки ЛЖ за счет "рассыпного" строения папиллярных мышц.

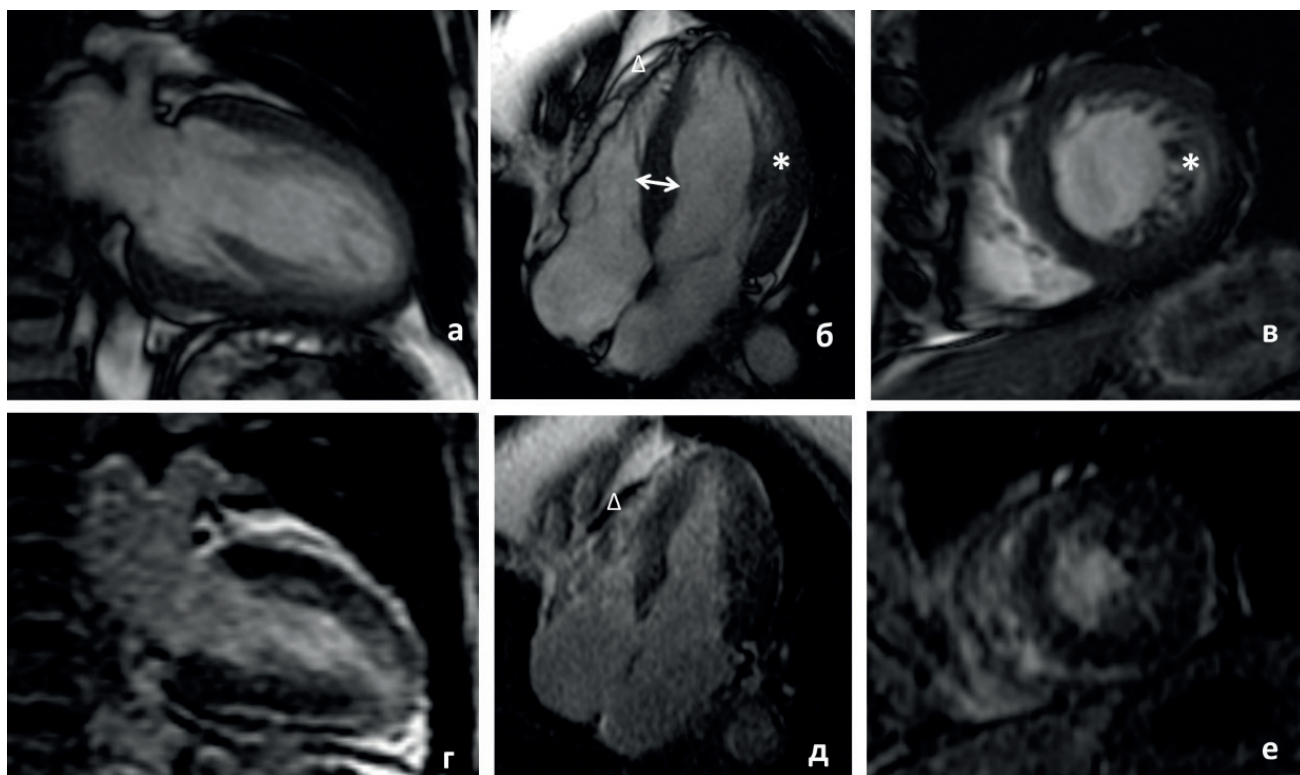


Рис. 4. МРТ сердца матери пробанда (I-4). (а-в) кино-режим, SSFP-последовательность:

а — длинная ось 2-х камерная проекция, б — длинная ось 4-х камерная проекция, в — короткая ось, (г-е) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки интрамиокардиального фиброза, рубцового и поствоспалительного поражения миокарда отсутствуют.

Примечания: стрелками указан гипертрофированный переднеперегородочный сегмент (толщиной 14 мм);

* — повышение трабекулярности миокарда ЛЖ, в средних боковых сегментах толщина некомпактного слоя составляет 15 мм при толщине компактного слоя 6 мм; Δ — небольшое количество жидкости в полости перикарда со стороны правых отделов.

Таблица 2

Выраженность некомпактного миокарда, по данным МРТ сердца, у пробанда и его родственников

№	Соотношение нм/к по сегментам																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
I-4	0,0	0,0	0,0	1,8	1,3	2,8	0,8	0,7	0,0	1,6	2,4	2,6	1,6	0,4	1,2	1,4	3,5
II-2	0,0	0,0	0,0	3,9	4,6	2,5	2,3	0,0	0,0	3,1	3,4	3,7	2,1	2,1	3,1	4,1	7,9
II-4	2,2	1,1	0,0	2,3	0,6	3,0	2,6	0,9	0,0	1,4	2,3	2,1	1,1	1,8	1,6	1,8	5,2

Сокращение: нм/к — отношение некомпактного слоя к компактному.

Таблица 3

Показатели МРТ сердца у пробанда и его родственников

№	КДО индекс мл/м ²	ФВ ЛЖ %	Grothoff				Jacquier %	Petersen
			Индекс массы НМ г/м ²	Нм/массе миокарда %	Нм/к ≥3:1 в одном сегменте 1-3, 7-16	Нм/к ≥2:1 в 4-6 сегменте		
I-4	67	54	16	17	-	+	17,00%	+
II-2	68	45	18	18	+	+	18,00%	+
II-4	87	67	11	16	-	+	16,50%	+

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, НМ — некомпактный миокард, Нм/массе миокарда — отношение массы НМ к индексированной массе, Нм/к — отношение некомпактного слоя к компактному, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

до 160 и 100 мм рт.ст. В дальнейшем не обследовалась, АД не измеряла. С 50 лет при периодическом измерении АД фиксировала цифры 160-180 и 100-110 мм рт.ст., гипотензивные препараты не принимала. Впервые прошла обследование в НИИЦ ТПМ в возрасте 55 лет. По данным ЭхоКГ выявлены признаки некомпактного миокарда, ТМЖП 1,2 см, в выносящем тракте 1,4 см, задняя стенка ЛЖ 1,5 см, КДР 5,4 см, выраженная трабекулярность миокарда ЛЖ, особенно в области заднебоковой стенки ЛЖ. Миокард ЛЖ представляет собой губчатую, ячеистую структуру с межтрабекулярными лакунами, прокрашиваемыми при цветовом доплеровском картировании. Соотношение компактного (6 мм) и некомпактного (18) слоев миокарда в области задней стенки ЛЖ — 3,0 (выраженная степень некомпактности миокарда по критериям Chin, Stollberger, Jenni). На электрокардиограмме синусовый ритм с ЧСС 65 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, полная блокада левой ножки пучка Гиса. При МРТ сердца с контрастированием (рис. 4) выявлена асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина базальных переднего и переднеперегородочного сегментов 13-14 мм, толщина других базальных и средних сегментов не превышает 7-9 мм, верхушечных — 4-6 мм), папиллярные мышцы гипертрофированы, толщиной 9-12 мм, отмечается их “рассыпной” тип строения, что приводит к выраженной трабекулярности в области верхушки и по переднебоковой стенке ЛЖ с толщиной некомпактного слоя 10-20 мм при толщине компактного 4-7 мм. Масса некомпактного миокарда составляет 16% от массы компактного миокарда. После проведенного обследования были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего

фермента, бета-адреноблокаторы, которые пациентка принимает нерегулярно. В настоящее время привычное АД 160-170 и 90 мм рт.ст.

Отец пробанда умер внезапно в возрасте 35 лет (злоупотреблял алкоголем).

Дочери пробанда 4 года. Девочка с 3-х месяцев не прибавляла в весе, тогда же появилась одышка, тахипноэ. При плановом осмотре педиатра был заподозрен врожденный порок сердца, в связи чем проходила стационарное лечение: по данным ЭхоКГ ФВ 35%, повышенная трабекулярность ЛЖ, лево-правый сброс в центральной части межпредсердной перегородки размером 3 мм. По данным ультразвукового исследования почек, увеличение обеих почек. Была назначена терапия преднизолоном 5 мг/сут., спиронолактоном 12,5 мг/сут., дигоксином 0,05 мг/сут. В связи с отсутствием положительной динамики для верификации диагноза была направлена в ФГАУ “НИИЦ ЗД” Минздрава России. По данным ЭхоКГ, выраженная дилатация левых отделов сердца (КДР 3,8, КСР 3,0 см), ФВ 36%, НМЛЖ, открытое овальное окно 1,5 мм. ХМ-ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 80-122-172, парциальный феномен предвозбуждения, единичная ЖЭС. На фоне подобранной терапии состояние улучшилось. Постоянно принимает амиодарон 50 мг/сут., диакарб по схеме, дигоксин 0,02 мг/сут., каптоприл по 2,5 мг 3 раза/сут., фуросемид 3 мг/сут., карведилол по 0,78 мг 2 раза/сут. В настоящее время явления некомпактного миокарда практически купированы. Ребенок развивается соответственно возрасту.

В таблицах 2 и 3 объединены результаты визуализирующих методов обследования пробанда и ее родственников.

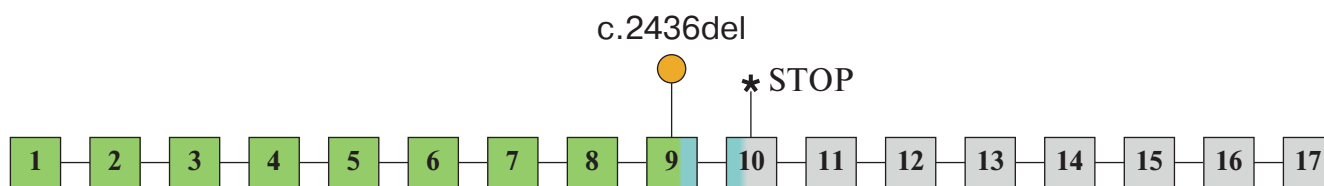


Рис. 5. Экзонная структура гена *PRDM16*. Корректно считываемая последовательность отмечена зеленым, участок считывания в неправильной рамке — голубым, нечитаемый участок — серым. Желтый маркер отмечает мутацию, звездочка — преждевременный стоп-кодон.

Примечание: Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Генетический каскадный скрининг

Пробанду и всем родственникам первой степени родства был проведен молекулярно-генетический анализ.

Секвенирование полного генома и биоинформатический анализ

ДНК была выделена из образцов цельной крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотека WGS была подготовлена с использованием набора Nextera DNA Flex kit (Illumina, США) в соответствии с инструкциями производителя. Средняя глубина покрытия при секвенировании (150 п.н., парные чтения) составила от 30X и более. Чтения были выровнены на референсный геном (GRCh38), а небольшие варианты были найдены с помощью платформы Dragen Bio-IT (Illumina, США) и уточнены с использованием GLnexus [12]. Аннотация проводилась с использованием Ensembl VEP [13]. Для клинической интерпретации были отобраны варианты нуклеотидной последовательности в генах, ассоциированных с развитием НМЛЖ по имеющимся литературным данным, с частотами <0,5% в базе данных gnomAD. Оценка патогенности вариантов проводилась в соответствии с критериями, изложенными в актуальном отечественном руководстве по интерпретации данных NGS [14]. Верификацию находок выполняли путем прямого двунаправленного секвенирования по Сенгеру.

Результаты молекулярно-генетического исследования

В результате молекулярно-генетического исследования выявлена ранее не описанная однонуклеотидная делеция в гене *PRDM16*, приводящая к сдвигу рамки считывания в 9 экзоне и образованию преждевременного стоп-кодона (NM_022114.4: c.2436delT; NP_071397.3: p.Ala813ProfsTer58) (рис. 5). Вариант подтвержден у пробанда, ее дочери, матери и сводного брата по материнской линии. На основании актуальных критериев патогенности находка классифицирована как патогенный вариант (V класса патогенности). У родного брата пробанда указанный вариант не обнаружен.

Обсуждение

В данной работе представлена семья с различными фенотипами НМЛЖ. Наиболее тяжелое течение

заболевания отмечается у дочери пробанда, у которой диагностирован дилатационный тип НМЛЖ с тяжелым течением СН. У пробанда выявлен изолированный НМЛЖ с незначительным снижением систолической функции ЛЖ до 46%. В клинической картине преобладают симптомные нарушения ритма сердца в виде частой ЖЭС, без пробежек желудочковой тахикардии. У матери пробанда обращает на себя внимание наличие гипертрофии миокарда на фоне НМЛЖ, что, в свою очередь, может быть обусловлено повышением АД. Учитывая бессимптомное течение, фактическое начало артериальной гипертензии остается неизвестным, в связи с чем исключать гипертензию как причину гипертрофии миокарда на фоне изначально скомпрометированного миокарда не представляется возможным.

У всех членов семьи с фенотипом НМЛЖ (у пробанда, ее дочери, матери и сводного брата по материнской линии) выявлен патогенный вариант *PRDM16*, приводящий к утрате копии гена. *PRDM16* кодирует белок, представляющий собой фактор транскрипции, содержащий домены типа “цинковые пальцы”. *PRDM16* образует комплексы с различными транскрипционными кофакторами и модуляторами хроматина. В зависимости от биологической задачи он может стимулировать или подавлять тканеспецифичную экспрессию генов. Роль *PRDM16* широко изучалась в жировой ткани [15]. Одновременно с этим показана экспрессия *PRDM16* в кардиомиоцитах мыши и человека [16, 17].

Связь гена *PRDM16* с развитием НМЛЖ была впервые предположена в исследовании Arndt A-K, et al. в 2013г [16] на основании частой встречаемости дилатационной КМП и НМЛЖ у носителей делеции участка 1p36 на 1 хромосоме, включающего данный ген. Последующие исследования подтвердили роль вариантов, приводящих к утрате копии *PRDM16*, в развитии НМЛЖ и дилатационной КМП у детей [18]. В экспериментах на нокаутированных по гену *PRDM16* мышах была показана роль *PRDM16* в развитии гипертрофической КМП [17, 19]. В норме *PRDM16* играет протективную роль, но отсутствие *PRDM16*, согласно Cibi и др. (2020), приводит к гипертрофии миокарда, чрезмерному фиброзу желудочков, дисфункции митохондрий

и нарушению метаболических процессов в клетке, что способствовало развитию СН во взрослом возрасте [17]. Эффект опосредован реактивацией генетической программы эмбриогенеза у взрослых мышей, т.е. сохранением высокой активности генов, участвующих в эмбриональном развитии, но находящихся в дезактивированном состоянии после рождения. У нокаутированных по *PRDM16* мышей наблюдалась активация гипертрофических генов *NPPA*, *NPPB*, *MYH7*, *MYL14*, повышение экспрессии генов, участвующих в развитии фиброза (*TGFb2*, *CTGF*, *TIMP4*, *LTBP2*), генов, вовлеченных в метаболизм углеводов (*BDH1*, *PDK4*, *GLUT1*, *NR4a1*, *HMGCS2*, *PPARG*), снижение экспрессии генов, участвующих в окислении жирных кислот (*FASN*, *CD36*, *SCD1*, *SCD2*, *ADIPOQ*), генов, ответственных за функцию митохондрий (*mt-ND4*, *GPAM*, *UCP3*, *DLAT*, *MTHFD2*), метаболизм железа (*TFRC*, *HAMP*, *ALAS1*, *ALAS2*, *LCN2*) и др. [17]. В работе Cibi DM, et al. (2020) также показано, что гипертрофическая КМП могла развиваться у молодых мышей, но в ответ на метаболический стресс [17].

Однако клинически значимых находок для вариантов в гене *PRDM16* пока слишком мало, чтобы уверенно оценивать его вклад в этиологию заболевания. В курируемой базе данных Clinical Genome Resource (www.clinicalgenome.org) уровень доказательности связи “ген-болезнь” для *PRDM16* в настоящее время обозначен как “ограниченный”. Важность продукта гена *PRDM16* для нормального развития кардиомиоцитов была показана на животных моделях [16], однако для однозначного вывода о связи этого гена с НМЛЖ и первичными КМП имеющихся данных недостаточно.

Косегрегация варианта с симптомами в рамках семьи является одним из ключевых аргументов в пользу связи этого варианта с развитием заболевания и основанием для повышения класса патогенности вариантов с неоднозначной интерпретацией. Мы полагаем, что наша находка подкрепляет имеющиеся данные о роли *PRDM16* в патогенезе НМЛЖ и свидетельствует о целесообразности включения данного гена в генетические панели для диагностики КМП. Однако остается открытым вопрос разнообразия клинических проявлений в рамках одной семьи. Во-первых, согласно данным литературы, сами варианты *PRDM16* могут быть ассоциированы как с диастолической, так и гипертрофической КМП (в эксперименте на животных). Объяснения данному факту в литературе отсутствуют. Во-вторых, тяжелый фенотип у дочери пробанда позволяет ожидать присутствие второго патогенного варианта, утяжеляющего течение КМП, однако иных потенциально значимых вариантов у ребенка выявлено не было. В-третьих,

раннее и более тяжелое течение НМЛЖ у дочери пробанда может быть следствием метаболических нарушений в неонатальном периоде. Четких анамнестических данных в пользу данного предположения нет, однако стабилизация клинического течения и нормальное развитие ребенка в течение последних трех лет говорят в пользу перенесенного стрессового фактора, приведшего к метаболическим нарушениям и запустившего эпизод значимой активации генов, ответственных за эмбриональное развитие, которая не была предотвращена вследствие отсутствия экспрессии *PRDM16*.

Заключение

В данной статье представлена семья с различными фенотипическими проявлениями НМЛЖ при наличии одного и того же ранее не описанного варианта в гене *PRDM16*, кодирующем транскрипционный фактор, ответственный за подавление в постнатальном периоде экспрессии генов, участвующих в эмбриональном развитии. Сегрегация варианта с симптомами в трех поколениях семьи свидетельствует в пользу связи выявленного варианта с развитием НМЛЖ. На текущий момент ввиду малой информированности о роли гена *PRDM16* в развитии патологии, влиянии вариантов в нем на течение заболевания и, тем более, о путях персонализации терапии для носителей таких вариантов, мы не можем каким-либо образом менять тактику ведения пациентов на основании нашей находки. Однако в условиях все более широкого внедрения высокопроизводительных методов молекулярной генетики в схему наблюдения пациентов с первичными заболеваниями сердца сообщение подобных находок, не несущих явной практической пользы на данном этапе, представляется необходимым для привлечения внимания к недостаточно изученным генам-кандидатам НМЛЖ. Текущая схема ДНК-диагностики КМП в клинике зачастую предполагает фокусировку внимания на хорошо изученных генах. Обнаруженный нами вариант и его косегрегация с признаками НМЛЖ в трех поколениях, вкупе с предыдущими литературными данными о находках в *PRDM16*, свидетельствуют о том, что этот ген также заслуживает внимания клиницистов и включения в диагностические панели. Накопление информации об изменениях в *PRDM16* у пациентов с КМП позволит уточнить вклад этого гена в спектр причин первичных заболеваний сердца и будет способствовать расширению знаний об их этиологии в целом.

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

Литература/References

- van Waning JJ, Moesker J, Heijtsman D, et al. Systematic Review of Genotype-Phenotype Correlations in Noncompaction Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e012993. doi:10.1161/JAHA.119.012993.
- Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. Non-compaction cardiomyopathy. Part I: clinical and genetic heterogeneity and predictors of unfavorable prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3872. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия. Часть I: клинико-генетическая гетерогенность и предикторы неблагоприятного прогноза. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3872. doi:10.15829/291560-4071-2020-3872.
- van Waning JJ, Caliskan K, Hoedemaekers YM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:711-22. doi:10.1016/j.jacc.2017.12.019.
- Myasnikov RP, Kulikova OV, Meshkov AN, et al. New Variant of MYH7 Gene Nucleotide Sequence in Familial Non-Compaction Cardiomyopathy with Benign Course. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16:383-91. (In Russ.) Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н. и др. Новый вариант нуклеотидной последовательности в гене MYH7 у пациентов с семейной формой некомпактной кардиомиопатии с доброкачественным течением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(3):383-91. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-01.
- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2011;13:1077-109. doi:10.1093/europace/eur245.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13. doi:10.1161/01.cir.82.2.507.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666-71. doi:10.1136/heart.86.6.666.
- Stöllberger C, Finsterer J. Trabeculation and left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(10):1120-1; author reply 1121. doi:10.1016/j.echo.2004.06.009.
- Finsterer J, Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if non-compaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:268-9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.02.041.
- Jacquier A, Thuny F, Jop B, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *European Heart Journal*. 2010;31(9):1098-104. doi:10.1093/eurheartj/ehp595.
- Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left Ventricular Non-Compaction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(1):101-5. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.045.
- Lin MF, Rodeh O, Penn J, et al. GLnexus: joint variant calling for large cohort sequencing. *bioRxiv*. doi:10.1101/343970.
- McLaren W, Gil L, Hunt SE, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol*. 2016;17:122. doi:10.1186/s13059-016-0974-4.
- Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prokhorchuk EB. Guide to the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (revision 2018, version 2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-23. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23.
- Cohen P, Levy JD, Zhang Y, et al. Ablation of PRDM16 and Beige Adipose Causes Metabolic Dysfunction and a Subcutaneous to Visceral Fat Switch. *Cell*. 2014;156(1-2):304-16. doi:10.1016/j.cell.2013.12.021.
- Arndt A-K, Schafer S, Drenckhahn J-D, et al. Fine mapping of the 1p36 deletion syndrome identifies mutation of PRDM16 as a cause of cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2013;93:67-77. doi:10.1016/j.ajhg.2013.05.015.
- Cibi DM, Bi-Lin KW, Shekeran SG, et al. Prdm16 Deficiency Leads to Age-Dependent Cardiac Hypertrophy, Adverse Remodeling, Mitochondrial Dysfunction, and Heart Failure. *Cell Rep*. 2020;33:108288. doi:10.1016/j.celrep.2020.108288.
- Birjiniuk A, Rosenfeld J, Tunuguntla H, et al. Abstract 12162: Deletions and Loss of Function Mutations in PRDM16 Are Associated With Pediatric Cardiomyopathy. *Circulation*. 2018;138:A12162-A12162. doi:10.1161/circ.138.suppl_1.12162.
- Nam JM, Lim JE, Ha TW, et al. Cardiac-specific inactivation of effects cardiac conduction abnormalities and cardiomyopathy-associated phenotypes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H764-H777. doi:10.1152/ajpheart.00647.2019.

Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца с SARS-CoV-2 инфекцией: поиск оптимальной стратегии

Кузнецов Д. В.^{1,2}, Геворгян А. А.¹, Новокшенов В. В.¹, Крюков А. В.¹, Поляева М. В.¹, Ляс М. Н.¹, Хальметова А. А.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Объем кардиохирургической помощи значительно снизился во всем мире из-за перераспределения ресурсов здравоохранения в связи с пандемией, вызванной коронавирусом-2 (SARS-CoV-2).

Цель. Оценить результаты выбранной нами стратегии ведения больных ишемической болезнью сердца, у которых в раннем послеоперационном периоде после выполнения коронарного шунтирования манифестировала новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

Материал и методы. Мы представляем наш опыт лечения 19 больных ишемической болезнью сердца, у которых в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования манифестировала COVID-19. Основными симптомами COVID-19 у этих пациентов были фебрильная лихорадка, выраженная общая слабость, одышка, а также снижение уровня сатурации крови. Данные лабораторных исследований показали значительное увеличение уровня фибриногена, С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина и Д-димера. У всех пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки определена картина односторонней или двухсторонней полисегментарной пневмонии в виде участков уплотнения легочной ткани по типу "матового стекла". Площадь поражения легочной паренхимы варьировала от 10% до 55%.

Результаты. Лечение пациентов проводили согласно рекомендациям Минздрава России с последующим переводом для продолжения терапии в специализированные инфекционные госпитали. 16 пациентов, переведенных в инфекционные госпитали, были в дальнейшем выписаны из стационаров в удовлетворительном состоянии. 3 пациента погибли от различных осложнений COVID-19 (летальность составила 16%).

Заключение. Разработка новых стратегий скрининга, стандартных рекомендаций и протоколов по ведению кардиохирургических пациентов в условиях пандемии будет способствовать более раннему выявлению COVID-19 и, соответственно, своевременному изменению тактики лечения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Кузнецов Д. В.* — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии № 11; ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0003-4843-4679, Геворгян А. А. — сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: 0000-0003-0730-4608, Новокшенов В. В. — сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: 0000-0002-8988-4185, Крюков А. В. — сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: 0000-0002-7597-7954, Поляева М. В. — сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: нет, Ляс М. Н. — терапевт отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: нет, Хальметова А. А. — кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии № 11, ORCID: 0000-0001-8311-8327, Дупляков Д. В. — зам. главного врача по лечебной части; д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dvksurg@rambler.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, КШ — коронарное шунтирование, ОТ-ПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 14.02.2021

Рецензия получена 17.03.2021

Принята к публикации 23.03.2021



Для цитирования: Кузнецов Д. В., Геворгян А. А., Новокшенов В. В., Крюков А. В., Поляева М. В., Ляс М. Н., Хальметова А. А., Дупляков Д. В. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца с SARS-CoV-2 инфекцией: поиск оптимальной стратегии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4342. doi:10.15829/1560-4071-2021-4342

Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and COVID-19: search for an optimal strategy

Kuznetsov D. V.^{1,2}, Gevorgyan A. A.¹, Novokshenov V. V.¹, Kryukov A. V.¹, Polyayeva M. V.¹, Lyas M. N.¹, Khalmetova A. A.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Extent of cardiac surgery aid has dropped significantly globally due to reallocation of health care resources due to COVID-19 pandemic.

Aim. To evaluate the results of chosen management strategy for patients with coronary artery disease (CAD) and COVID-19 manifested in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting.

Material and methods. We present our experience of treating 19 patients with CAD and COVID-19 manifested in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. The main symptoms of COVID-19 in these patients were high-grade fever, severe general weakness, shortness of breath, and decreased blood oxygen saturation. Laboratory data showed significant increases in fibrinogen, C-reactive protein, ferritin, procalcitonin, and D-dimer levels. In all patients, according to the chest computed tomography, a picture of unilateral or bilateral multisegmental pneumonia in the form of ground-

glass opacity areas was determined. The damaged lung area varied from 10% to 55%.

Results. Patients were treated in accordance with the Russian guidelines, followed by transfer to continue therapy in specialized infectious diseases hospitals. Sixteen patients transferred to infectious diseases hospitals were subsequently discharged from in a satisfactory condition. Three patients died from various complications of COVID-19 (mortality rate, 16%).

Conclusion. The development of new screening strategies, standard guidelines and protocols for the management of cardiac surgery patients in a pandemic will contribute to an earlier detection of COVID-19 and, accordingly, a timely change in treatment strategy.

Keywords: COVID-19, coronary artery disease, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
dvksurg@rambler.ru

¹V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ²Samara State Medical University, Samara, Russia.

Kuznetsov D. V.* ORCID: 0000-0003-4843-4679, Gevorgyan A. A. ORCID: 0000-0003-0730-4608, Novokshenov V. V. ORCID: 0000-0002-8988-4185, Kryukov A. V. ORCID: 0000-0002-7597-7954, Polyayeva M. V. ORCID: none, Lyas M. N. ORCID: none, Khalmetova A. A. ORCID: 0000-0001-8311-8327, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

Received: 14.02.2021 **Revision Received:** 17.03.2021 **Accepted:** 23.03.2021

For citation: Kuznetsov D. V., Gevorgyan A. A., Novokshenov V. V., Kryukov A. V., Polyayeva M. V., Lyas M. N., Khalmetova A. A., Duplyakov D. V. Coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and COVID-19: search for an optimal strategy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4342. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4342

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2 (SARS-CoV-2) был впервые описан в начале декабря 2019г, имел быстрое распространение в мире, что вызвало значительные перебои в предоставлении медицинских услуг во многих странах. Объемы кардиохирургической помощи также претерпели значительные изменения из-за перераспределения ресурсов коечного фонда, в связи с этим по всему миру наблюдается сокращение кардиохирургических операций. Хотя применяемые меры принесли пользу для лечения больных с инфекцией, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), необходимо учитывать последствия отсрочки выполнения плановых кардиохирургических операций больным с патологией сердечно-сосудистой системы. Можно полагать, что у этих пациентов будет прогрессировать основное заболевание, что приведет к увеличению числа больных, нуждающихся в экстренной кардиохирургической помощи.

В настоящее время появляются работы, в которых авторы сообщают об успешных случаях выполнения кардиохирургических операций больным с COVID-19 [1, 2]. Это очень полезный опыт, который позволяет понять, как кардиохирургия может быть адаптирована к работе в условиях пандемии.

В этой статье мы хотим представить наш опыт кардиохирургического лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых в раннем послеоперационном периоде (3-5 сут.) манифестировала клиника инфекции, вызванной COVID-19. Учитывая, что инкубационный период развития этой инфекции имеет длительность до 14 дней, весьма вероятно, что большинству этих пациентов оперативное вмешательство было выполнено на фоне COVID-19.

Материал и методы

В 2020г 315 больным ИБС в кардиохирургическом отделении № 11 ГБУЗ “Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова” в плановом или срочном порядке было выполнено коронарное шунтирование (КШ) (изолированное или в сочетании с коррекцией клапанной патологии сердца). У 19 пациентов ранний

послеоперационный период осложнился развитием COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии. Дооперационная характеристика этих пациентов представлена в таблице 1, а некоторые лабораторные показатели в таблице 2.

Все пациенты, участвовавшие в нашем исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013г), с одобрения этического комитета ГБУЗ “СОККД им. В.П. Полякова”.

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением, категориальные переменные в виде значения и его процентного соотношения. Для анализа результатов использованы методы описательной (дескриптивной) статистики.

Таблица 1
Предоперационная характеристика больных

Признак	
Возраст, лет	67±6
Пол, мужской, n (%)	13 (68%)
Предоперационные данные ЭхоКГ, КГ	
Трёхсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	19 (100%)
Патология клапанного аппарата, требующая хирургической коррекции, n (%)	3 (16%)
Фракция выброса ЛЖ, %	57±16
Сопутствующая патология, n (%)	
Сахарный диабет	5 (26%)
Ожирение, ИМТ >30 кг/м ²	7 (37%)
Гиперлипидемия	16 (84%)
Артериальная гипертензия	19 (100%)
Хроническая болезнь почек	8 (42%)
Цереброваскулярные заболевания	5 (26%)
ОНМК в анамнезе	2 (11%)
Сроки выполнения операции, n (%)	
Плановая	11 (58%)
Срочная	8 (42%)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — класс сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца.

Таблица 2
Динамика лабораторных показателей

Параметр	До операции	После операции	Норма
Лейкоцитов (ед.×10 ⁹ /л)	8,3±2,8	18,5±4,5	4-9
Лимфоцитов (%)	21±6	15±9	19-37
Гематокрит (%)	0,41±0,09	0,32±0,04	0,36-0,48
Тромбоцитов (ед.×10 ⁹ /л)	230±95	210±55	180-320
Креатинин (ммоль/л)	110,0±38,0	125,0±14,0	44,0-115,0
Фибриноген (г/л)	2,3±0,8	8,2±2,3	2-4
С-реактивный белок (мг/л)	0,5±0,2	10,5±3,2	0,00-1,00
Ферритин (мг/л)	45,0±18,0	230±3850	10,0-300,0
D-димер (нг/мл)	0,2±0,1	2,3±0,5	0-0,5
Прокальцитонин (мг/мл)	0	1,5±0,3	0-0,046

Результаты

В предоперационном периоде, за 3-5 сут. до операции, всем пациентам был выполнен анализ на определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР). РНК этого вируса обнаружено не было ни у одного из пациентов.

Всем больным (19 человек), у которых ранний послеоперационный период после КШ осложнился развитием COVID-19, операции выполняли через срединную стернотомию, в условиях искусственного кровообращения и кровяной кардиopleгии. Трём пациентам из них (16%) помимо КШ выполняли коррекцию недостаточности митрального клапана (имплантировали опорное кольцо). Средняя продолжительность искусственного кровообращения у пациентов составила 58,3±11,2 мин, продолжительность искусственной вентиляции легких после операции — 8,3±2,2 ч. Рестернотомий по причине кровотечения в первые 24 ч после операции не было ни у одного пациента.

В раннем послеоперационном периоде (на 3-5 сут.) у этих пациентов манифестировала COVID-19. Общими для всех пациентов были следующие симптомы:

- фебрильная лихорадка, плохо поддающаяся купированию стандартными антипиретиками;
- общая слабость более выраженная, чем у пациентов, перенесших КШ, не осложнившееся COVID-19;
- выраженная одышка;
- снижение показателя сатурации крови от умеренного (92-95%) до более значительного (<90%).

По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки только у одного пациента (на 4 сут. после операции) была диагностирована двухсторонняя пневмония, у остальных пациентов (на 3-5 сут.

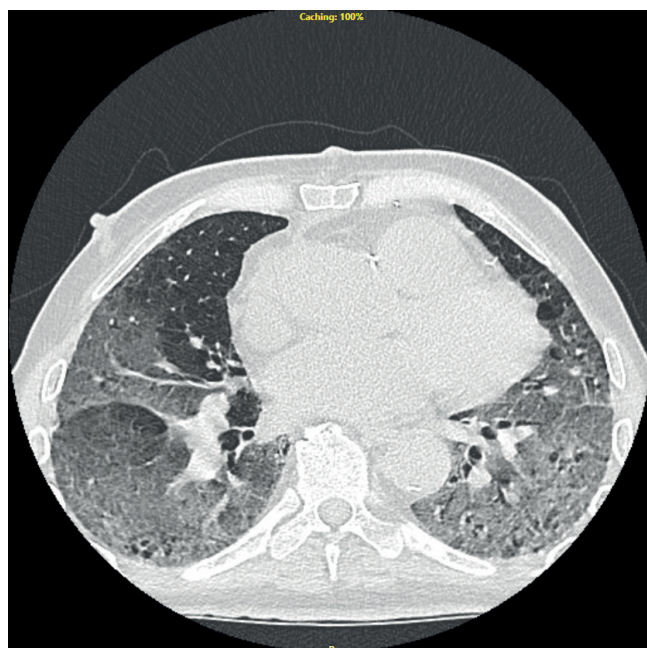


Рис. 1. КТ грудной клетки пациента на 4 сут. после КШ с признаками вирусной пневмонии.

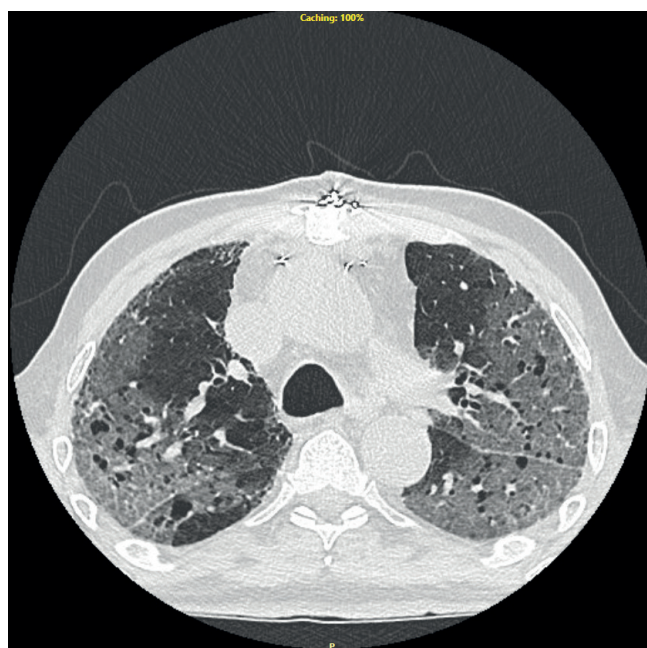


Рис. 2. КТ грудной клетки пациента на 5 сут. после КШ с признаками вирусной пневмонии.

после операции) легочные поля были прозрачными, без патологических теней и инфильтрации.

По данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки у всех пациентов была определена картина односторонней или двухсторонней полисегментарной пневмонии в виде участков уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”. Площадь поражения легочной паренхимы варьировала от 10% до 55% (рис. 1, 2).

У всех пациентов по данным лабораторных методов исследования отмечали увеличение уровня фибриногена, ферритина, прокальцитонина, С-реактивного белка и Д-димера (табл. 2).

После появления подозрений на наличие COVID-19 пациентам повторно выполнен анализ на определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки и ротоглотки методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. РНК этого вируса обнаружена у 11 пациентов (57,8%).

Больные с подозрением на наличие COVID-19 были изолированы в отдельную палату — бокс. Консервативное лечение проводили в соответствии с рекомендациями Минздрава России [3]. Все пациенты в течение суток после выявления КТ-признаков вирусной пневмонии были переведены в инфекционные госпитали.

16 пациентов, переведенных в инфекционные госпитали, были в дальнейшем выписаны из стационаров в удовлетворительном состоянии на 14-17 сут. после перевода. 3 пациента погибли от различных осложнений COVID-19 в последующие 7-10 дней (летальность составила 16%). Двое из них — мужчины 65 и 72 лет, которым было выполнено изолированное КШ в плановом порядке, тяжелой сопутствующей патологии не имели. Третий погибший пациент — женщина 76 лет, перенесла сочетанную операцию — КШ и пластику митрального клапана. Из сопутствующей патологии у женщины были — ожирение I степени, хроническая болезнь почек IIIБ стадии, сахарный диабет, II типа.

Обсуждение

Пандемия COVID-19 привела к значительному уменьшению объемов плановой кардиохирургической помощи во всем мире. Кроме того, кардиологи и кардиохирурги столкнулись с необходимостью решения серьезной проблемы: следует соотносить риски, возникающие при откладывании операции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и риски выполнения операции в инкубационном периоде или возникновения нозокомиальной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В настоящее время в медицинской литературе опубликовано немного данных о результатах хирургического лечения больных с COVID-19. Lei S, et al. сообщили об исходах лечения 34 пациентов, перенесших различные операции в инкубационном периоде COVID-19. Авторы предположили, что операция может усугубить прогрессирование инфекции, т.к. уровень смертности среди таких пациентов составил 20,6%, выше, чем у хирургических больных без COVID-19 [4]. В международном мультицентровом когортном исследовании COVIDSurg Collaborative, в которое вошли 1128 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, перенесшие широкий спектр

операций, 30-дневная летальность составила 23,8%, что также превышает этот показатель по сравнению с пациентами без COVID-19 [5].

В отчете Rescigno G, et al. [6] представлен результат экстренной операции КШ у бессимптомного пациента, который скончался в раннем послеоперационном периоде из-за осложнений со стороны легочной системы, которые стали следствием развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Авторы признают, что недиагностированная инфекция могла вызвать рефрактерный патологический ответ после операции на сердце. Действительно, недавние исследования предположили, что пациенты с COVID-19 относятся к группе более высокого риска развития тромбоемболий. Кроме того, существует консенсус, что SARS-CoV-2 имеет прямое неблагоприятное воздействие на миокард за счет высокой экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 [7].

Таким образом, на основании имеющихся в настоящее время данных, можно предположить, что кардиохирургические пациенты — наиболее уязвимая когорта больных, которые имеют худшие результаты при наличии сопутствующей инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Это подтверждают и наши результаты кардиохирургического лечения больных в инкубационном периоде COVID-19. Летальность после КШ среди таких пациентов составила 16%, в то время как средняя летальность после аорто-коронарного шунтирования во всем мире — ~1%.

В то же время ряд авторов сообщили об относительно удовлетворительных результатах выполнения КШ больным в инкубационном периоде COVID-19, а также в разгар этой инфекции [1, 2]. Анализ этих работ необходим для выработки определенной тактики ведения кардиохирургических больных в условиях пандемии COVID-19.

Полученные нами и зарубежными авторами результаты КШ больных ИБС с COVID-19 позволяют определить следующие рекомендации:

1. Все пациенты, которым показано выполнение кардиохирургических операций, должны пройти полное предоперационное обследование, рассмотрев результаты которого, мультидисциплинарная команда специалистов (так называемая Heart Team) должна дать оценку относительно срочности выполнения операции;

2. Для уменьшения возможности нозокомиальной инфекции SARS-CoV-2 больные должны находиться в стационаре перед операцией как можно меньшее количество времени, а после операции необходимо минимизировать количество контактов пациента с окружающими;

3. Плановое тестирование на наличие инфекции, вызванной SARS-CoV-2, должны проходить все пациенты, готовящиеся к операции для выявления бессимптомного и субклинического течения заболевания;

4. Учитывая, что чувствительность исследования мазка из носоглотки с ОТ-ПЦР на обнаружение SARS-CoV-2 <70% (по некоторым данным — 30–40%), необходимо анализировать уровень лабораторных маркеров активности инфекции (С-реактивный белок, ферритин, прокальцитонин, фибриноген, D-димер), а также данные дополнительных методов исследования, таких как измерение уровня сатурации крови, в сомнительных ситуациях — КТ органов грудной клетки;

5. Любые клинические изменения, указывающие на вероятность COVID-19 в периоперационном периоде, являются показанием к повторному исследованию мазка из носоглотки и выполнению КТ грудной клетки (КТ-скрининг грудной клетки имеет более высокую чувствительность (98%), чем ОТ-ПЦР мазка из носоглотки на определение наличия инфекции, вызванной SARS-CoV-2;

6. При подтверждении наличия COVID-19 необходимо как можно раньше начать лечение в со-

ответствии с территориальными рекомендациями (в Российской Федерации — рекомендациями Минздрава России).

Заключение

Несмотря на пандемию COVID-19, необходимо продолжать оказывать кардиохирургическую помощь больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Разработка новых стратегий скрининга, стандартных рекомендаций и протоколов по ведению таких пациентов в условиях пандемии и внедрение их в повседневную клиническую практику будут способствовать более раннему выявлению инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у кардиохирургических больных и, соответственно, своевременному изменению тактики лечения.

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

Литература/References

1. Yandrapalli S, Cooper H, Malekan R. Successful coronary artery bypass operation in a SARS-CoV-2 infected patient with acute coronary syndrome. *J Card Surg.* 2020;35(9):2361-3. doi:10.1111/jocs.14784.
2. Farsky PS, Feriani D, Valente BBP, et al. CABG Patients Infected with COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;14:e007455. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007455.
3. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020). (In Russ.) Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097.
4. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100331. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331.
5. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet.* 2020;396(10243):27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X. Erratum in: *Lancet.* 2020;396(10246):238. doi:10.1016/S0140-6736(20)31350-7.
6. Rescigno G, Firstenberg M, Rudez I, et al. A case of postoperative covid-19 infection after cardiac surgery: Lessons learned. *Heart Surg Forum.* 2020;23(2):E231-E233. doi:10.1532/HSF.3011.
7. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.

Оценка эффективности комплексной системы амбулаторного мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсультЕфимова О. И.^{1,2}, Павлова Т. В.^{1,3}, Пыщева Л. В.¹, Хохлунов С. М.^{1,3}**Цель.** Улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших кардиоэмболический инсульт, путем создания и апробации комплексной системы амбулаторного мониторинга.**Материал и методы.** В настоящее исследование было включено 139 пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, за период 2016-2019 гг, из них 80 (57,55%) женщин и 59 (42,45%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 72,25±6,33 лет. Перед выпиской из стационара все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и были рандомизированы на две группы. Пациенты I (изучаемой) группы (n=72) в течение года наблюдались в соответствии со специально разработанной комплексной системой амбулаторного мониторинга. Данная система включала в себя реабилитационную программу, созданную индивидуально для каждого больного, ежемесячные визиты к врачу-исследователю, во время которых проводился комплекс физических, лабораторных и инструментальных методов исследования, оценивались динамика жалоб и симптомов, приверженность к терапии, проводилась ее коррекция. Врач проводил беседу с родственниками пациента о необходимости соблюдения рекомендованного режима приема лекарственных препаратов, поддерживая мотивацию к лечению. Пациенты II (контрольной) группы (n=67) наблюдались на уровне первичного звена в соответствии с существующим организационным порядком, принятым в лечебно-профилактических учреждениях по месту жительства, а контрольный визит к врачу-исследователю был выполнен для них однократно — через 12 мес.**Результаты.** По результатам годового наблюдения получено статистически значимое снижение общей смертности в группе ежемесячного мониторинга в сравнении с группой, наблюдающейся на уровне первичного звена: 3 (4,17%) и 18 (26,87%) летальных исходов, соответственно, p=0,021.

Кроме того, в группе II выявлена зависимость возникновения смертельного исхода с отсутствием приема антикоагулянтной терапии (отношение шансов 7,68; 95% доверительный интервал 1,59-37,03; p=0,01). Результаты ROC-анализа подтвердили наличие связи между отсутствием приема антикоагулянтной терапии и развитием смертельного исхода, при этом качество регрессии соответствовало хорошему (площадь под кривой AUC составила 0,77, чувствительность — 94,74%, специфичность — 59,17%).

Заключение. Разработка комплексной программы амбулаторного мониторинга пациентов с ФП, перенесших кардиоэмболический инсульт, доказала свою эффективность, а ее широкое применение является актуальной задачей современного здравоохранения.**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, амбулаторный мониторинг, вторичная профилактика.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара; ³ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Ефимова О. И.* — соискатель кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования; врач терапевт-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ПСО), ORCID: 0000-0002-7670-3568, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Пыщева Л. В. — доцент кафедры анестезиологии, реанимации и скорой медицинской помощи Института профессионального образования, ORCID: 0000-0003-3123-6158, Хохлунов С. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования, ORCID: 0000-0001-6000-620X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kcycha5555@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СМ — суточное мониторирование, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, AUC — площадь под ROC-кривой, ISTH — Международное общество тромбоза и гемостаза.

Рукопись получена 09.03.2021**Рецензия получена** 21.03.2021**Принята к публикации** 31.03.2021**Для цитирования:** Ефимова О. И., Павлова Т. В., Пыщева Л. В., Хохлунов С. М. Оценка эффективности комплексной системы амбулаторного мониторинга пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4402. doi:10.15829/1560-4071-2021-4402**Effectiveness of a comprehensive ambulatory monitoring system for patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke**Efimova O. I.^{1,2}, Pavlova T. V.^{1,3}, Pyscheva L. V.¹, Khokhlunov S. M.^{1,3}**Aim.** To improve the long-term outcomes of patients with atrial fibrillation (AF) after cardioembolic stroke by creating and testing a comprehensive ambulatory monitoring system.**Material and methods.** The present study included 139 AF patients after cardioembolic stroke for the period 2016-2019, of which 80 (57,55%) were women and 59 (42,45%) were men. The mean age of the patients was 72,25±6,33

years. Before the hospital discharge, all patients signed an informed consent and were randomized into two groups. Patients of the group I (n=72) were followed up during the year in accordance with a specially developed comprehensive ambulatory monitoring system. This system included a rehabilitation program created individually for each patient, monthly visits to a physician-researcher, during which a complex of diagnostic tests was carried out. Also, the changes

of complaints, symptoms, and medical adherence were assessed. The latter was corrected. A physician talked with the patient's relatives about the need to comply with the recommended medication regimen, supporting the motivation for treatment. Patients of group II (n=67) were followed up at the primary care level in accordance with the current program, and a control visit to was performed for them once — after 12 months.

Results. After one-year follow-up, a significant decrease in all-cause mortality was obtained in the first group in comparison with the second one: 3 (4,17%) and 18 (26,87%) deaths, respectively (p=0,021).

In addition, in group II, a relationship was found between the death and absence of anticoagulant therapy (odds ratio, 7,68; 95% confidence interval, 1,59-37,03; p=0,01). The ROC analysis confirmed the relationship between the absence of anticoagulant therapy and death, while the regression quality was good (area under the curve, 0,77, sensitivity — 94,74%, specificity — 59,17%).

Conclusion. Comprehensive ambulatory monitoring program for AF patients after cardioembolic stroke has proven high effectiveness, and its widespread practice is an urgent task of modern healthcare.

Keywords: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, ambulatory monitoring, secondary prevention.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ³V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Efimova O.I.* ORCID: 0000-0002-7670-3568, Pavlova T.V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Pyscheva L.V. ORCID: 0000-0003-3123-6158, Khokhlunov S.M. ORCID: 0000-0001-6000-620X.

*Corresponding author:
kcycha5555@yandex.ru

Received: 09.03.2021 **Revision Received:** 21.03.2021 **Accepted:** 31.03.2021

For citation: Efimova O.I., Pavlova T.V., Pyscheva L.V., Khokhlunov S.M. Effectiveness of a comprehensive ambulatory monitoring system for patients with atrial fibrillation after cardioembolic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4402. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4402

Фибрилляция предсердий (ФП) — один из видов нарушения ритма работы сердца, который встречается у 2-4% взрослого населения. В ближайшие годы ожидается дальнейшее увеличение распространенности ФП как за счет повышения продолжительности жизни населения в целом, так и вследствие усовершенствования методов поиска недиагностированной ФП [1]. Данный вид аритмии ассоциирован с высоким риском развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [2, 3]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения во всем мире, а также занимает второе место среди причин смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Согласно современным статистическим данным, доля кардиоэмболического инсульта (КЭИ) достигает 38% от всех ОНМК ишемического генеза [5]. В основе патогенеза КЭИ лежит окклюзия церебральных артерий тромбами, сформированными в камерах сердца, вследствие чего для снижения риска ТЭО пациенты с ФП должны длительно принимать оральные антикоагулянты [1, 6].

После выписки из специализированных неврологических отделений больные, перенесшие ОНМК, поступают на амбулаторный этап лечения. Задачи данного этапа состоят в продолжении реабилитационных мероприятий и проведении комплекса профилактических мер с целью предотвращения развития повторных ТЭО и вторичных осложнений инсульта. Успех профилактики ОНМК у пациентов с ФП зависит от назначения оптимальной медикаментозной терапии лечащим врачом и высокой приверженности пациентов к лечению. Однако, несмотря на наличие целого ряда клинических рекомендаций, регламентирующих длительную терапию пациентов с ФП, к настоящему моменту отсутствуют четко разрабо-

танные программы их амбулаторного ведения после перенесенного КЭИ [7].

Целью данного исследования являлось улучшение отдаленных результатов лечения пациентов с ФП, перенесших КЭИ, путем создания и апробации комплексной системы амбулаторного мониторинга.

Материал и методы

Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «СамГМУ Минздрава РФ». В настоящее исследование было включено 139 пациентов с ФП, перенесших КЭИ за период 2016-2019гг, из них 80 (57,55%) женщин и 59 (42,45%) мужчин. Средний возраст пациентов составил 72,25±6,33 лет.

Диагноз КЭИ был подтвержден у всех пациентов посредством проведения компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга; наличие ФП было документально доказано с помощью данных электрокардиографии (ЭКГ) или суточного мониторирования (СМ) ЭКГ. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими версиями международных рекомендаций по ведению больных с ОНМК и ФП.

Всем пациентам на момент госпитализации было проведено следующее обследование:

- физикальный осмотр;
- лабораторная диагностика (клинический анализ крови, биохимический анализ крови: альбумины, мочевина, креатинин, липидный спектр, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, калий, натрий, коагулограмма, общий анализ мочи);
- инструментальное обследование (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография,

КТ или МРТ головного мозга, цветное доплеровское картирование артерий брахиоцефального ствола; при необходимости — СМ ЭКГ и фиброгастродуоденоскопия).

Во время стационарного лечения все больные прошли обучение в школе “Реабилитация”, в программу которой входили занятия, посвященные повышению информированности пациентов и их родственников о ФП и КЭИ, формированию мотивации к выздоровлению и выполнению рекомендаций врача, приобретению умений и навыков по самоконтролю общего состояния, правильному питанию, адекватной двигательной активности, отказу от вредных привычек. На момент выписки всем пациентам была подобрана оптимальная индивидуализированная медикаментозная терапия (антикоагулянтная, гипотензивная, гиполипидемическая; при необходимости — антиаритмическая, гипогликемическая, коррекция хронической сердечной недостаточности (ХСН), почечной и печеночной функции).

Перед выпиской из стационара все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после чего были рандомизированы на две группы методом случайных чисел. Пациенты I (изучаемой) группы ($n=72$) в течение одного года наблюдались в соответствии со специально разработанной комплексной системой амбулаторного мониторинга. Данная система включала в себя не только реабилитационную программу, созданную индивидуально для каждого больного в соответствии с его клиническими характеристиками, но и регулярные ежемесячные визиты к врачу-исследователю, во время которых проводился комплекс физических, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с существующими в настоящее время подходами. На каждом визите оценивались динамика жалоб и симптомов, приверженность к терапии, и при необходимости проводилась ее коррекция. Также врач проводил беседу с пациентом и его родственниками о необходимости соблюдения рекомендованного режима жизни и приема лекарственных препаратов, поддерживая мотивацию к лечению. Пациенты II (контрольной) группы ($n=67$) наблюдались на уровне первичного звена в соответствии с существующим организационным порядком, принятым в лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства, а контрольный визит к врачу-исследователю был выполнен для них однократно — через 12 мес.

В качестве первичной конечной точки эффективности рассматривалась комбинация инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти; за вторичные конечные точки эффективности были приняты общая смертность и госпитализация по поводу декомпенсации ХСН. За первичную конечную точку безопасности был

принят эпизод большого или клинически значимого небольшого кровотечения по классификации Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH).

Статистический анализ проводился при помощи компьютерных программ IBM SPSS Statistic 22.0 (IBM, США), пакеты прикладных программ Statistica 10.0.228.8, Excel-2013, Access-2010, Word-2010 (Microsoft Corp., США). Различия рассматривали как статистически значимые при $p<0,05$; при $p\leq 0,01$ — очень значимые; при $p\leq 0,001$ — высокосignимые.

В исследовании был использован анализ бинарной классификации с применением кривых (ROC-анализ — Receiver Operator Characteristic analysis), который позволяет классифицировать положительные и отрицательные примеры. Графическим отражением данного статистического метода является ROC-кривая, которая отражает результаты бинарной классификации и показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Количественную интерпретацию метода дает параметр “площадь под ROC-кривой” (Area Under ROC Curve — AUC) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Принято считать, что коэффициент AUC, находящийся в интервале 0,9–1,0, отражает отличное качество классификационной модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — низкое качество. Для проверки независимости категориальных переменных в кросс-таблицах применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Оценка силы связи между воздействием и заболеванием проводилась посредством расчета величины отношения шансов (ОШ) возникновения события в группах сравнения. При ОШ >1 вероятность развития исхода в изучаемой группе выше, чем в контрольной. При этом чем больше значение ОШ, тем выше вероятность развития события. При ОШ <1 вероятность развития исхода в изучаемой группе ниже, чем в контрольной.

Результаты

На первом этапе статистического анализа группы больных, сформированные по итогам рандомизации, были оценены на предмет соответствия нормальному распределению. Вследствие того, что в данных группах распределение признаков отличалось от нормального, для их сравнения нами был применен критерий Колмогорова-Смирнова. Данные о структуре изучаемой и контрольной групп по возрасту, основным антропометрическим параметрам, полу, частоте встречаемости сопутствующей патологии и основных факторов риска развития ССЗ, по форме ФП и наличию геморрагических осложнений в анамнезе, с последующим межгрупповым сопоставлением ука-

Таблица 1

Структура сравниваемых групп по возрасту и основным антропометрическим параметрам*

Показатель	Группа I (n=72)	Группа II (n=67)	p ^{II}
Возраст	72,50 (67,00; 76,00)	73,00 (69,00; 77,00)	0,158
Рост, см	168,00 (161,50; 173,00)	168,00 (160,00; 175,00)	0,808
Вес, кг	81,00 (74,50; 90,00)	80,00 (72,00; 90,00)	0,742
ИМТ, кг/м ²	28,00 (26,00; 31,00)	29,00 (25,00; 31,00)	0,958

Примечание: * — показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁-Q₂).

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Структура сравниваемых групп по полу, сопутствующим заболеваниям, факторам риска ССЗ, форме ФП, наличию кровотечений в анамнезе

Показатель, n (%)	Группа I (n=72)		Группа II (n=67)		p ^{II}
Пол	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	0,647
	43 (59,72%)	29 (40,28%)	37 (55,22%)	30 (44,78%)	
Артериальная гипертензия	72 (100,00%)		66 (98,51%)		0,879
ИМ в анамнезе	16 (22,22%)		18 (26,8%)		0,637
Стентирование в анамнезе	4 (5,56%)		1 (1,49%)		0,680
КШ в анамнезе	3 (4,17%)		1 (1,49%)		0,786
ХСН	72 (100,00%)		66 (98,51%)		0,879
ФП постоянная	39 (54,17%)		48 (71,64%)		0,076
ФП персистирующая	23 (31,94%)		16 (23,88%)		0,412
ФП пароксизмальная	10 (13,89%)		3 (4,48%)		0,339
Имплантированный ЭКС	5 (6,94%)		3 (4,48%)		0,802
РЧА в анамнезе	3 (4,17%)		2 (2,99%)		0,904
Заболевания ЖКТ	7 (9,72%)		2 (2,99%)		0,493
Сахарный диабет	14 (19,44%)		13 (19,40%)		0,997
Курение	7 (9,72%)		6 (8,96%)		0,938
Кровотечение в анамнезе	3 (4,17%)		6 (8,96%)		0,626

Сокращения: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, РЧА — радиочастотная абляция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 3

Структура сравниваемых групп по риску тромбоэмболических и геморрагических осложнений*

Шкала, количество баллов	Группа I (n=72)	Группа II (n=67)	p ^{II}
CHA ₂ DS ₂ -VASc	6,00 (5,00; 7,00)	6,00 (6,00; 7,00)	0,054
HAS-BLED	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 2,00)	0,354

Примечание: * — показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁-Q₂).

занных параметров на предмет поиска статистически значимых отличий, представлены в таблицах 1 и 2.

Таким образом, изучаемая (I) и контрольная (II) группы на момент рандомизации были сопоставимы по возрасту, основным антропометрическим параметрам, полу, частоте встречаемости сопутствующей патологии, формам ФП, наличию в анамнезе геморрагических осложнений.

Исходно группы сравнивались по риску развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений с использованием шкал стратификации CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED, соответственно, при этом было установлено, что по данным показателям группы между собой не различались (табл. 3).

Таким образом, на момент выписки из стационара группы больных, сформированные в результате рандомизации, были сопоставимы по всем основным статистическим характеристикам, что исключает возможное влияние последних на исходы нашего исследования.

По результатам годового наблюдения было проведено сравнение I и II групп по частоте развития запланированных конечных точек (табл. 4).

Таким образом, через 12 мес. амбулаторного этапа реабилитации сравниваемые группы статистически значимо различались по частоте возникновения следующих событий: первичная комбинированная конечная точка эффективности (сердечно-сосудистая

Таблица 4

**Частота запланированных конечных точек
(сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) в сравниваемых группах**

Событие, n (%)	Группа I (n=72)	Группа II (n=67)	p ¹ p ^{II}
Первичная конечная точка эффективности	2 (2,78%)	23 (34,33%)	0,001
Общая смертность	3 (4,17%)	18 (26,87%)	0,021
Госпитализация по поводу ХСН	0 (0,00%)	13 (19,40%)	0,049
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение ISTH	0 (0,00%)	1 (1,49%)	0,879

Сокращения: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ISTH — Международное общество тромбоза и гемостаза.

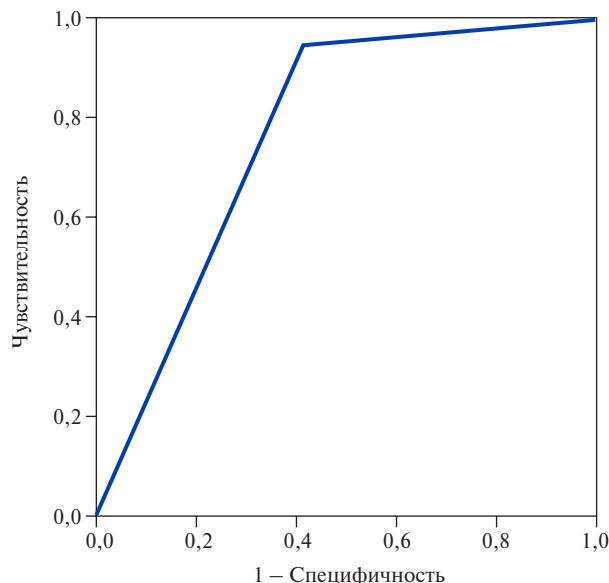


Рис. 1. Соотношение частоты смертельного исхода в течение 12 мес. с фактом приема антикоагулянтов.

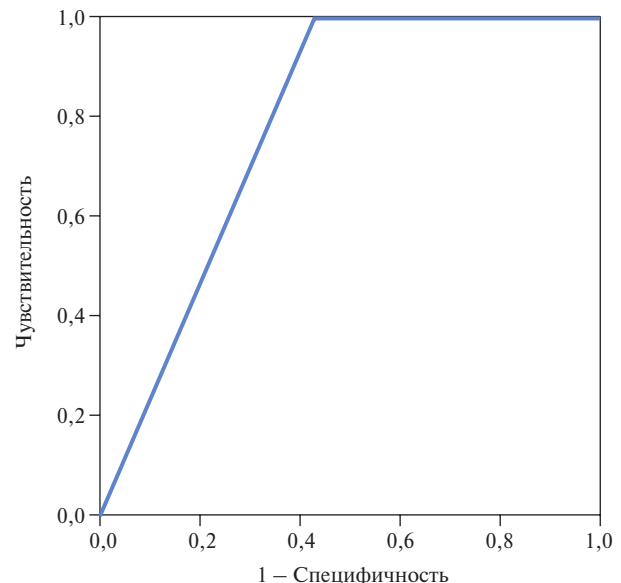


Рис. 2. Соотношение частоты декомпенсации ХСН в течение 12 мес. с фактом приема диуретиков.

смерть, ИМ и ишемический инсульт) и две вторичные точки эффективности (общая смертность и госпитализация по поводу ХСН), которые у пациентов группы I наблюдались реже. При этом различий по частоте развития первичной конечной точки безопасности между группами установлено не было.

Кроме того, в группе II выявлена зависимость возникновения смертельного исхода с отсутствием приема антикоагулянтной терапии (ОШ 7,68; 95% доверительный интервал 1,59-37,03; $p=0,01$). Результаты ROC-анализа подтвердили наличие связи между отсутствием приема антикоагулянтной терапии и развитием смертельного исхода, при этом качество регрессии соответствовало хорошему (площадь под кривой AUC составила 0,77, чувствительность — 94,74%, специфичность — 59,17%) (рис. 1).

В нашей работе также была установлена взаимосвязь между декомпенсацией ХСН в группе II с отсутствием приема диуретиков ($\chi^2 = 7,38$, уровень достоверности $p=0,007$). При проведении сравнительного логистического регрессионного анализа в отношении декомпенсации ХСН была показана

прогностическая значимость приема диуретической терапии, при этом качество регрессии соответствовало хорошему (площадь под кривой AUC — 0,783, чувствительность — 100%, специфичность — 57,14%) (рис. 2).

В группе I в течение 12 мес. амбулаторного наблюдения значительной части больных потребовалось внесение изменений в медикаментозную терапию, назначенную при выписке из стационара. Это могли быть замена препарата, уменьшение или увеличение его дозы, присоединение другого лекарственного средства с иным механизмом действия для усиления эффекта. Например, коррекция антигипертензивной терапии была необходима 34 больным (47,22%), антикоагулянтной терапии — 13 пациентам (18,06%). Наиболее часто изменение дозы требовалось на фоне терапии варфарином — из 12 человек, принимавших данный антикоагулянт, у 8 отмечалась нестабильность уровня международного нормализованного отношения. Однако в итоге в I группе по результатам годового наблюдения приверженность антикоагулянтному и антигипертензивному лечению

составила 100%. Коррекция лечения ХСН потребовалась 24 больным (33,33%), при этом ни один пациент I группы в течение нашего исследования не был госпитализирован вследствие декомпенсации ХСН.

В группе II по итогам заключительного визита было установлено, что в целом по группе антигипертензивные препараты принимали 53 (79,10%), антикоагулянты — 26 (38,81%), а адекватную терапию ХСН — 13 (19,40%) пациентов, что, безусловно, повлияло на частоту развития запланированных конечных точек.

Обсуждение

Важность вторичной профилактики инсульта в настоящее время сомнений не вызывает. За прошедшие годы подходы к долгосрочному лечению пациентов, перенесших инсульт, претерпели кардинальные изменения. В настоящее время пациенты, перенесшие инсульт, в т.ч. и кардиоэмболического генеза, при выписке из специализированного стационара получают перечень рекомендаций для дальнейшего лечения, который состоит из немедикаментозных и медикаментозных мероприятий по вторичной профилактике повторного инсульта и других сердечно-сосудистых событий.

Медикаментозная терапия у таких больных, как правило, состоит из лекарственных препаратов нескольких классов. Первостепенное значение у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, имеет антикоагулянтная профилактика ТЭО, которая должна проводиться больным данного профиля пожизненно (класс рекомендации — I, уровень доказательств — A) [1, 6]. Кроме того, необходимо оценить целесообразность назначения антиаритмических препаратов в зависимости от выбранной стратегии контроля ритма или частоты сердечных сокращений. Необходимость приема других лекарственных средств определяется наличием сопутствующих заболеваний. Например, подавляющее большинство пациентов с ФП нуждаются в антигипертензивной терапии. Так, в популяции больных, включенных в наше исследование, распространенность артериальной гипертензии достигала 100% в группе I и 98,51% в группе II. Выбор препарата для контроля уровня артериального давления во многом зависит от коморбидного статуса конкретного пациента, и зачастую требуется назначение комбинации антигипертензивных средств. Наличие у пациента ишемической болезни сердца, в зависимости от фазы ее течения, может потребовать усиления антитромботической терапии, что повышает риск геморрагических осложнений. Кроме того, в рамках вторичной профилактики должна быть проведена коррекция ХСН и сахарного диабета. Нарушение функции печени и почек также необходимо принимать во внимание при выборе конкретных лекарственных средств, вследствие возможного изменения их фармакокинетических параметров.

Все эти факторы оцениваются и учитываются при составлении плана стационарного лечения и при формулировке рекомендаций на момент выписки пациента. Далее, на амбулаторном этапе ведения требуется периодическая переоценка клинической симптоматики и некоторых лабораторных и инструментальных показателей. Например, прием варфарина требует обязательного ежемесячного определения международного нормализованного отношения, а прием антиаритмических препаратов — регулярного подсчета длительности интервала QT на ЭКГ. Всем больным с ФП показан контроль почечной функции, регулярность которого зависит от исходной величины скорости клубочковой фильтрации конкретного пациента и рассчитывается по специальной формуле. Кроме того, необходимо регулярно переоценивать риски тромботических и геморрагических осложнений, а также соотношение пользы и риска от проводимого лечения. Все эти особенности ведения больных с ФП отражены в современных регламентирующих документах [1, 6], и прогноз жизни пациентов напрямую зависит от оптимального выполнения современных рекомендаций.

Выполнение данной программы вторичной профилактики КЭИ в полном объеме возможно лишь при регулярном наблюдении у специально подготовленного специалиста. О целесообразности широкого внедрения именно такого подхода к амбулаторному этапу реабилитации свидетельствуют и результаты нашего исследования — при ведении пациентов в соответствии с разработанной комплексной системой амбулаторного мониторинга в течение года после выписки из специализированного стационара было получено статистически значимое снижение первичной комбинированной конечной точки (серечно-сосудистая смерть, ИМ, ишемический инсульт), а также таких вторичных точек эффективности, как общая смертность и госпитализация вследствие декомпенсации ХСН.

Регулярные ежемесячные визиты к специалисту позволяли своевременно корректировать лечение, а также поддерживать на высоком уровне приверженность к терапии, которая в группе I достигала 100%. В литературе опубликован ряд исследований, подтверждающих, что именно высокая приверженность больных назначенному лечению позволяет влиять на прогноз их жизни [8–11]. Однако до настоящего времени качество ведения пациентов, перенесших инсульт, на амбулаторном этапе остается недостаточным [10, 12, 13]. Согласно нашим собственным данным, опубликованным ранее, адекватная профилактика ТЭО в реальной клинической практике проводится крайне редко — только в 16,2% случаев врачи амбулаторного этапа рекомендовали пациентам с ФП прием антикоагулянта [14]. Несоблюдение современных рекомендаций по

ведению пациентов врачами амбулаторного звена можно объяснить их значительной загруженностью ежедневной клинической работой, а также, возможно, и недостаточной осведомленностью о современных подходах к лечению.

Заключение

На основании изложенного выше мы считаем, что разработка комплексной программы амбулаторного мониторинга пациентов с ФП, перенесших КЭИ, доказала свою эффективность, а ее широкое применение является актуальной задачей современ-

ного здравоохранения. Следует глобально пересмотреть подходы к амбулаторному ведению пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Целесообразным представляется создание амбулаторных кабинетов вторичной профилактики инсульта, которые будут заниматься коррекцией факторов риска, подбором оптимальной лекарственной терапии и контролем за приверженностью к ней.

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

Литература/References

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-478. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8. doi:10.1161/01.str.22.8.983.
- Conen D, Chae CU, Glynn RJ, et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2011;305(20):2080-7. doi:10.1001/jama.2011.659.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
- Urbinielli R, Bolard P, Lemesle M, et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study. *Neurol Res*. 2001;23(4):309-14. doi:10.1179/016164101101198668.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.
- Zolotovskaya IA, Davidkin IL, Duplyakov DV. Effectiveness of a stroke patient education program for atrial fibrillation in real clinical practice. *Cardiology: news, opinions, training*. 2016;2:40-6. (In Russ.) Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Эффективность программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт, в реальной клинической практике. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2016;2:40-6.
- Lebedeva DI, Brynza NS, Nyamtsu AMZ, et al. The results of implementation of specialized stroke units and educational programs aimed at the secondary prevention of stroke in Tyumen district. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):107-12. (In Russ.) Лебедева Д.И., Брынза Н.С., Нямцу А.М.З. и др. Результаты работы сосудистых центров и образовательных мероприятий по вторичной профилактике инсультов в Тюменской области. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):107-12. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-107-112.
- Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):209-18. doi:10.1160/TH16-10-0757.
- Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-World Adherence and Persistence to Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
- Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: asystematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10(4):e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778.
- Reshetko OV, Sokolov AV, Furman NV. Analysis of antithrombotic therapy for atrial fibrillation in international and Russian registries. *Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;(1):83-96. (In Russ.) Решетько О.В., Соколов А.В., Фурман Н.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах. *Качественная клиническая практика*. 2019;(1):83-96. doi:10.24411/2588-0519-2019-10066.
- Wilke T, Bauer S, Mueller S, et al. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient*. 2017;10(1):17-37. doi:10.1007/s40271-016-0185-9.
- Efimova OI, Sergeeva MA, Pavlova TV, et al. A patient with cardioembolic stroke: characteristics and features. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2):30-8. (In Russ.) Ефимова О.И., Сергеева М.А., Павлова Т.В. и др. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(2):30-8. doi:10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38.

Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска

Ерусланова К.А.¹, Лузина А.В.¹, Онучина Ю.С.¹, Остапенко В.С.¹, Шарашкина Н.В.¹, Алимова Е.Р.¹, Акашева Д.У.², Базаева Е.В.², Ершова А.И.², Драпкина О.М.², Котовская Ю.В.¹, Рунихина Н.К.¹, Ткачева О.Н.¹

На протяжении последнего века в России и в мире наблюдается увеличение продолжительности жизни. Согласно данным Организации Объединённых Наций к 2100г число столетних граждан по всему миру достигнет 25 млн человек. Несмотря на ежегодное увеличение числа супер-долгожителей, данная возрастная группа остается мало изучена.

Цель. Оценить распространённость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и основных факторов риска (ФР) среди супер-долгожителей Москвы.

Материал и методы. По данным регистра сверхдолгожителей Москвы было набрано 82 человека в возрасте от 95 до 105 лет. Участники осматривались на дому. Анамнез жизни и наличие хронических заболеваний собирался со слов участников исследования. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы было выполнено ультразвуковое исследование сердца и магистральных артерий.

Результаты. Классические ФР развития ССЗ были скорее исключением, чем правилом среди участников исследования (курение 8 (9,8%), злоупотребление алкоголем 4 (4,9%), ожирение 6 (7,3%)). Дислипидемия была относительно широко распространена (37 (45,1%)), однако выраженных нарушений липидного профиля выявлено не было, максимальное повышение липопротеинов низкой плотности составило 5,6 ммоль/л. Наиболее часто встречаемыми ССЗ среди участников исследования были гипертоническая болезнь (64 (78%)), ишемическая болезнь сердца (42 (51,2%)) и хроническая сердечная недостаточность (26 (31,7%)); другие заболевания встречались значительно реже. Наиболее часто встречаемыми изменениями по данным эхокардиографии были расширение левого предсердия (38 (74,5%)), увеличение массы миокарда левого желудочка, утолщения задней стенки левого желудочка (24 (48%)) и межжелудочковой перегородки (51 (100%)). Диастолическая и систолическая сердечная недостаточность не были широко распространены среди долгожителей, 16 (32%) и 2 (3,9%), соответственно. Несмотря на довольно большое число атеросклеротических бляшек в бассейне общих сонных и бедренных артерий (5), количество гемодинамически значимых было минимально (3 (4,6%)). Было обнаружено утолщение толщины интима-медиа до 1,0-1,1 мм.

Заключение. Для долгожителей Москвы характерна низкая распространенность традиционных ФР ССЗ (за исключением артериальной гипертонии) и достаточно высокая распространенность атеросклеротических ССЗ, для которых характерно субклиническое течение.

Ключевые слова: долгожители, факторы риска, курение, толщина интима-медиа, артериальная гипертония, дислипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Научно-медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Ерусланова К.А.* — м.н.с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0003-0048-268X, Лузина А.В. — м.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1695-9107, Онучина Ю.С. — врач эндокринолог ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-0556-1697, Остапенко В.С. — к.м.н., зав. отделением гериатрической терапии ОСП РГНКЦ, ассистент кафедры болезней старения ФДПО, ORCID: 0000-0003-1222-3351, Шарашкина Н.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории общей гериатрии и нейрогериатрии, ORCID: 0000-0002-6465-4842, Алимова Е.Р. — студентка, ORCID: 0000-0002-4497-1277, Акашева Д.У. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Базаева Е.В. — к.м.н., н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-5405-5459, Ершова А.И. — к.м.н., руководитель лаборатории клинической, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Драпкина О.М. — д.м.н., член-корр., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Котовская Ю.В. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Рунихина Н.К. — профессор, заместитель директора по гериатрии ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0001-5272-0454, Ткачева О.Н. — д.м.н., профессор, директор ОСП РГНКЦ, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eruslanova_ka@rgnkc.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП — левое предсердие, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 21.07.2020

Рецензия получена 15.09.2020

Принята к публикации 16.10.2020



Для цитирования: Ерусланова К.А., Лузина А.В., Онучина Ю.С., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Алимова Е.Р., Акашева Д.У., Базаева Е.В., Ершова А.И., Драпкина О.М., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространённость сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4028. doi:10.15829/1560-4071-2021-4028

Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors

Eruslanova K.A.¹, Luzina A.V.¹, Onuchina Yu.S.¹, Ostapenko V.S.¹, Sharashkina N.V.¹, Alimova E.R.¹, Akasheva D.U.², Bazaeva E.V.², Ershova A.I.², Drapkina O.M.², Kotovskaya Yu.V.¹, Runikhina N.K.¹, Tkacheva O.N.¹

Over the past century, an increase in life expectancy has been observed in Russia and in the world. According to the United Nations, by 2100, the number of centenarians worldwide will reach 25 million. Despite the annual increase in the number of super-centenarians, this age group remains poorly understood.

Aim. To estimate the prevalence of cardiovascular diseases (CVD) and the main risk factors among super-centenarians in Moscow.

Material and methods. According to the register of long-livers in Moscow, 82 people aged 95 to 105 were included. Participants were examined at home.

The history of life and the presence of chronic diseases was collected by participant words. To assess the state of cardiovascular system, an ultrasound of the heart and main arteries was performed.

Results. Conventional CVD risk factors were the exception rather than the rule among study participants (smoking — 8 patients (9,8%), alcohol abuse — 4 (4,9%), obesity — 6 (7,3%)). Dyslipidemia was relatively widespread (n=37; 45,1%), however, there were no pronounced abnormalities in the lipid profile: the maximum increase in low-density lipoproteins was 5,6 mmol/L. The most common CVDs among the participants were hypertension (n=64; 78%), coronary artery disease (n=42; 51,2%), and heart failure (n=26; 31,7%); other diseases were much less common. The most common echocardiographic changes were left atrial dilatation (n=38; 74,5%), increased left ventricular mass, thickening of left ventricular posterior wall (n=24; 48%) and interventricular septum (n=51; 100%). Diastolic and systolic heart failure were not widespread among long-livers: 16 (32%) and 2 (3,9%), respectively. Despite a rather large number of atherosclerotic plaques in the common carotid and femoral arteries, the number of hemodynamically significant plaques was low (n=3; 4,6%). An intima-media thickening up to 1,0-1,1 mm was found.

Conclusion. Long-livers in Moscow are characterized by a low prevalence of traditional CVD risk factors (with the exception of hypertension) and a fairly high prevalence of atherosclerotic CVDs, which are characterized by a subclinical course.

Keywords: long-livers, risk factors, smoking, intima-media thickness, hypertension, dyslipidemia.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Eruslanova K.A.* ORCID: 0000-0003-0048-268X, Luzina A.V. ORCID: 0000-0002-1695-9107, Onuchina Yu.S. ORCID: 0000-0002-0556-1697, Ostapenko V.S. ORCID: 0000-0003-1222-3351, Sharashkina N.V. ORCID: 0000-0002-6465-4842, Alimova E.R. ORCID: 0000-0002-4497-1277, Akasheva D.U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Bazaeva E.V. ORCID: 0000-0002-5405-5459, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kotovskaya Yu.V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Runikhina N.K. ORCID: 0000-0001-5272-0454, Tkacheva O.N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Corresponding author: eruslanova_ka@rgnkc.ru

Received: 21.07.2020 **Revision Received:** 15.09.2020 **Accepted:** 16.10.2020

For citation: Eruslanova K.A., Luzina A.V., Onuchina Yu.S., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V., Alimova E.R., Akasheva D.U., Bazaeva E.V., Ershova A.I., Drapkina O.M., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4028. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4028

На протяжении последнего столетия наблюдается увеличение продолжительности жизни: с 1950г по 2017г средняя продолжительность жизни увеличилась с 48,1 года до 70,5 лет для мужчин и с 52,9 до 75,6 лет для женщин [1]. В то же время увеличивается число долгожителей и сверхдолгожителей, людей, достигших возраста 85 лет и перешагнувших столетний рубеж, соответственно. Согласно расчетам Организации Объединенных Наций (ООН) к 2100г число столетних граждан во всем мире достигнет 25 млн человек [2].

В России наблюдаются такие же тенденции: ежегодный прирост столетних граждан с 2014г составляет 600-900 человек в год, и на 2019г в стране проживает 20582 сверхдолгожителя (5895 мужчин и 14687 женщин) [3].

Ведущей причиной смерти людей 65 лет и старше в России и в мире вот уже на протяжении по меньшей мере последних 20 лет остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Несмотря на увеличения числа сверхдолгожителей, на сегодняшний момент состояние сердечно-сосудистой системы и основных факторов риска (ФР) развития ССЗ изучено мало в этой возрастной группе.

Целью исследования было оценить состояние сердечно-сосудистой системы среди сверхдолгожителей, распространенность ССЗ и основных ФР их развития.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр (протокол заседания № 02/15 от

12.02.2015г). Клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov № NCT02876809. Набор в исследование был инициирован в 2015г, было включено 82 жителя г. Москвы в возрасте от 95 лет и старше, которые лично (при невозможности — при помощи родственников или опекунов) согласились пройти обследование, предложенное им через службы социальной защиты; 51 из них было выполнено инструментальное обследование — эхокардиография, и 64 — лабораторное, включающее биохимический и общий анализ крови.

Критерием включения был возраст 95 лет и старше. Критериев исключения не было, за исключением отказа от участия в исследовании.

Пациенты осматривались на дому в присутствии социального работника, оказывающего уход за пациентом и/или родственников пациента.

Анамнез жизни собирался со слов пациента и/или его родственников. Для выявления хронических заболеваний и анализа принимаемой терапии при возможности использовались данные доступной медицинской документации.

При осмотре пациента проводились следующие измерения: вес, рост; при анализе результатов проводился расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ <18,5 кг/м² — оценивался как недостаточность питания, от 18,5 до 24,9 кг/м² включительно — нормальная масса тела, от 25 до 29,9 кг/м² — избыточная масса тела, и 30 и более кг/м² — ожирение [4].

Исследование липидного профиля, а также измерение концентрации гликированного гемоглобина осуществляли с использованием биохимического анализатора AU 680 (Beckman Coulter), согласно инструкции производителя.



Рис. 1. Распространенность традиционных ФР (n=82).

За рефересные значения для уровня липидного спектра использовались следующие цифры: <5,0 ммоль/л для общего холестерина (ОХС), <3,5 ммоль/л для липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и <1,7 ммоль/л для триглицеридов (ТГ). Для мужчин уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) считался низким при цифрах <1,2 ммоль/л, а для женщин — 1,0 ммоль/л [5].

Ультразвуковое исследование сердца и магистральных артерий выполнено с помощью портативного аппарата Samsung Medison U6. За нормы взяты рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца Российского кардиологического общества от 2012г [6]. Определение жесткости сосудистой стенки было выполнено с помощью SphygmaCor (AtCor, Сидней, Австралия).

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). В связи с малым количеством наблюдений анализ распределения количественных признаков не проводили. Количественные переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% — 25-й процентиль, 75% — 75-й процентиль, т.к. данные не соответствуют критериям нормального распределения.

Результаты

Средний возраст 98,3 (от 95 до 105 лет), из них 72 (87,8%) женщины. При этом возраст 66 участников исследования был от 95 до 99 лет и 16 был 100 лет и более.

Факторы риска. Большинство долгожителей никогда не курило (n=73, 89%), 8 (9,8%) курили в прошлом и один (1,2%) продолжал курить (до 5 сигарет в день). Медиана длительности курения среди курящих участников исследования составила 5 лет (от 1 года до 65 лет).

Употребление алкоголя не было распространено среди долгожителей: 78 человек (95,1%) употребляли алкогольсодержащие напитки 2-3 раза в год (до 2 бокалов за прием), а 4 (4,9%) употребляли алкоголь регулярно.

В большинстве своем сверхдолгожители вели малоподвижный образ жизни (56 (68,3%)). Меньшая часть регулярно совершала пешие прогулки (18 (22%))

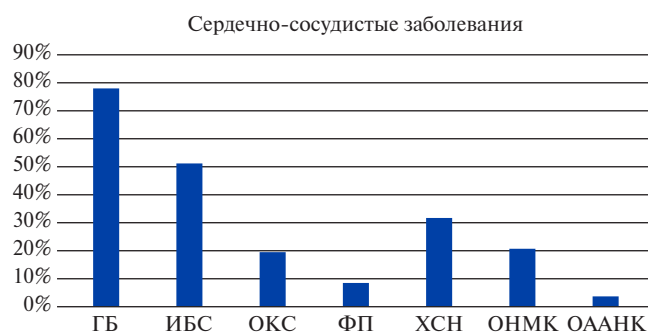


Рис. 2. Распространенность ССЗ среди участников исследования (n=82).

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОААНК — облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

или делали утреннюю гимнастику (7 (8,5%)). Из этих 25 человек (30,5%), 16 (19,5%) отводили до 30 мин в день на занятия спортом, 4 (4,9%) — до 1 часа, и оставшиеся 5 (6,1%) — более часа.

Ожирение было у 6 (7,3%), а избыточная масса тела у 28 (34,1%) участников исследования.

Таким образом, классические ФР развития ССЗ были скорее исключением, чем правилом среди участников исследования (рис. 1).

ССЗ. Наиболее часто встречаемым заболеванием среди участников исследования были гипертоническая болезнь (64 (78%)), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (42 (51,2%)) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (26 (31,7%)). Острый инфаркт миокарда (ИМ) или острое нарушение мозгового кровообращения встречались значительно реже, у 16 (19,5%) и 17 (20,7%) участников исследования. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и фибрилляция предсердий встречались крайне редко: 3 (3,7%) и 7 (8,5%), соответственно (рис. 2).

Лекарственная терапия. Одним из наиболее широко распространенных препаратов среди долгожителей была ацетилсалициловая кислота в качестве первичной (20 (24,4%)) и вторичной профилактики ССЗ (14 (17,1%)).

В качестве гипотензивной терапии наиболее часто назначаемыми были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (25 (30,5%)) и бета-блокаторы (22 (26,8%)). Значительно реже пациенты принимали препараты из класса блокаторов рецепторов ангиотензина II (13 (15,9%)) и блокаторы кальциевых каналов (16 (19,5%)).

Чуть менее четверти (17 (20,7%)) принимали диуретическую терапию (тиазидные и петлевые диуретики) на постоянной основе. 5 (5,6%) принимали пролонгированные нитраты. Никто из пациентов с фибрилляцией предсердий не принимал антикоагулянты (табл. 1).

Таблица 1

**Лекарственные препараты,
принимаемые участниками исследования (n=82)**

Группа лекарственных препаратов	Результат, n (%)
Ингибиторы АПФ	25 (30,5%)
Антагонисты рецептора ангиотензина II	13 (15,9%)
Блокаторы кальциевых каналов	16 (19,5%)
Бета-блокаторы	22 (26,8%)
Диуретики	17 (20,7%)
Липид-снижающая терапия (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA редуктазы)	4 (4,9%)
Вазодилататоры (нитропрепараты)	5 (6,1%)
Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота)	34 (41,5%)

Сокращение: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

Таблица 2

**Результаты эхокардиографического
исследования долгожителей (n=51)**

Параметр	Результат (медиана (25 перцентиль; 75 перцентиль))
Аорта (см)	3,5 (3,2; 3,7)
Размер ЛП (см)	4,3 (4,0; 4,7)
Объем ЛП (см ³)	63 (50,0; 80,0)
Индекс ЛЖ	37 (32,0; 57,0)
КДР ЛЖ (см)	4,8 (4,4; 5,0)
КДО ЛЖ (мл)	72 (58,0; 86,5)
КСО ЛЖ (мл)	27 (21,0; 32,0)
Толщина межжелудочковой перегородки (см)	1,4 (1,3; 1,6)
Толщина задней стенки ЛЖ (см)	1,0 (1,0; 1,0)
Относительная толщина ЛЖ (см)	0,43 (0,39; 0,46)
Объем ПП (см ³)	
Женщины	46,0 (38,0; 56,5)
Мужчины	64 (48,0; 92,0)
КДР ПЖ (см)	2,9 (2,5; 3,0)
Давление в легочной артерии (мм рт.ст.)	39,6 (30,0; 48,8)
Масса миокарды ЛЖ (гр.)	
Женщины	163 (131; 199)
Мужчины	160 (157; 252,3)
ИММ ЛЖ	
Женщины	103 (87,0; 120,7)
Мужчины	108 (89,7; 149,5)
ФВ (%)	62 (60; 66)
Е/А	0,7 (0,6; 0,9)
е'	7,0 (6,0; 9,0)
е'/А'	0,7 (0,5; 0,8)
Е/е'	9 (7,0; 11,0)

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Результаты ультразвукового исследования сердца. Эхокардиографическое исследование было выполнено 51 участнику исследования. Структурно-функциональное состояние сердца характеризовалось: расширением левого предсердия (ЛП) (74,5%),

Таблица 3

**Распространённость патологий
при проведении эхокардиографического
исследования долгожителей (n=51)**

Параметр	Число	Процент	Общие число
Расширение корня аорты	8	15,7%	51
Расширение ЛП	38	74,5%	51
Увеличение объема ЛП	30	58,8%	51
Утолщение межжелудочковой перегородки	51	100%	51
Утолщения задней стенки ЛЖ	42	82,4%	51
Легочная гипертензия	23	57,5%	42
Масса миокарда ЛЖ	24	48%	51
Диастолическая дисфункция (Е/е >9)	16	32%	50
Снижение фракции выброса <40%	2	3,9%	51

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие.

Таблица 4

**Результаты дуплексного ультразвукового
исследования магистральных артерий (n=65)**

Параметр	Результат (медиана (25; 75 перцентиль))
Максимальный стеноз в сонных артериях	45 (35; 50)
Количество атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий	5 (4; 6)
Средняя ТИМ правой ОСА, мм	1,0 (0,93; 1,16)
Средняя ТИМ левой ОСА, мм	1,1 (0,94; 1,22)
Максимальный стеноз в бассейне бедренной артерии	40 (30; 45)
Количество атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий	5 (4; 6)
Средняя ТИМ правой ОБА, мм	1,53 (1,23; 1,9)
Средняя ТИМ левой ОБА, мм	1,54 (1,2; 2,0)

Сокращения: ОБА — общая бедренная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ТИМ — толщина интимы медиа.

Таблица 5

**Результаты обследования жесткости
сосудистой стенки (n=64)**

Параметр	Результат (медиана (25; 75 перцентиль))
Скорость распространения пульсовой волны (м/с)	10 (8,8; 11,3)
Индекс аугментации	31,3 (15,3; 46,0)

утолщением межжелудочковой перегородки >1,1 см (100%), повышением давления в легочной артерии >30 мм рт.ст. (48%) и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (32%). Систолическая дисфункция была у 2 (3,9%) (табл. 2, 3).

Ультразвуковое исследование магистральных артерий (сонных и бедренных артерий). У всех долгожителей были атеросклеротические бляшки в бассейне общих сонных (ОСА) и бедренных артерий (в среднем 5). Однако гемодинамически значимые стенозы (70 и более процентов) встречались крайне редко: 3 в бассейне ОСА и ни одного в бассейне бедренных артерий.

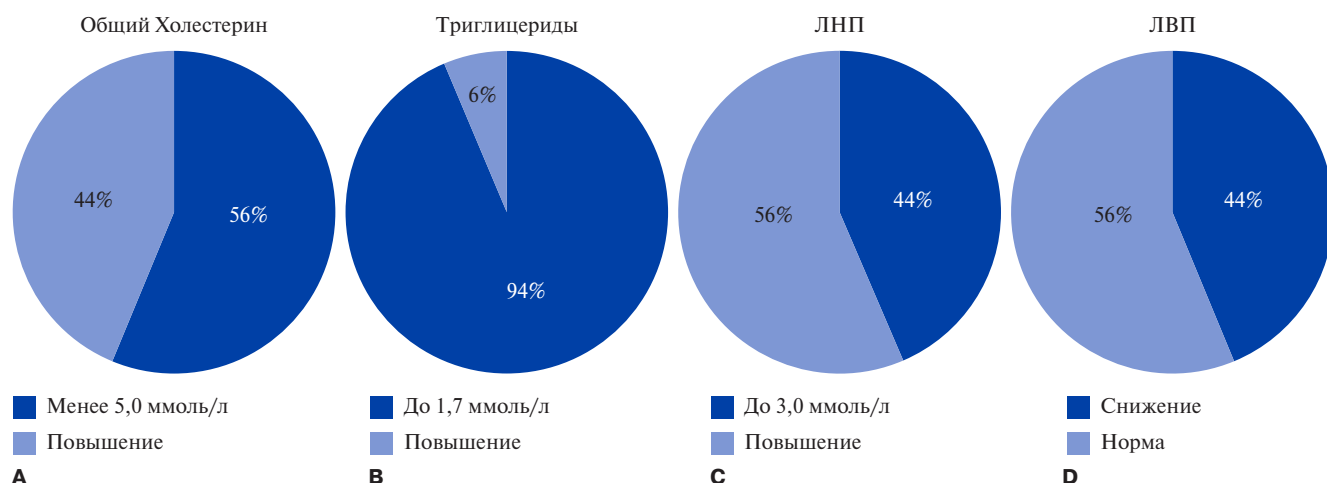


Рис. 3. Круговая диаграмма демонстрирует распределение уровня общего холестерина среди долгожителей (n=64) (А). Круговая диаграмма демонстрирует распределение уровня ТГ среди долгожителей (n=64) (В). Круговая диаграмма демонстрирует распределение ЛНП среди долгожителей (n=64) (С). Круговая диаграмма демонстрирует распределение уровня ЛВП среди долгожителей (n=64) (Д).

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности.

Медиана толщины интимы медиа в бассейне ОСА составила примерно 1 мм, в бедренной 1,5 мм (табл. 4).

Жесткость сосудистой стенки. Жесткость сосудистой стенки была определена у 67 свердолгожителей, из них медиана скорости распространения пульсовой волны составила 10 м/с, а индекса аугментации 31,3 (табл. 5).

Липидный профиль. Липидный профиль был проанализирован у 65 участников исследования. Согласно формальным критериям дислипидемия была обнаружена у 55%. Продолжали прием статинов трое (аторвасатином в дозе 10-20 мг/сут.). Повышение ОХС >5,0 ммоль/л было у 55% (диапазон от 3,0 до 7,5 ммоль/л), ТГ >1,7 ммоль/л у 5,3% (в диапазоне от 0,6 до 1,8 ммоль/л), ЛНП >3,0 ммоль/л у 44% (в диапазоне от 1,7 до 5,5 ммоль/л), и снижение ЛВП <1,0 ммоль/л у 43% (в диапазоне от 0,7 до 2,8 ммоль/л) (рис. 3).

Обсуждение

Здоровый образ жизни, регулярные физические нагрузки, здоровое сбалансированное питание, отказ от никотин- и алкогольсодержащих продуктов снижает риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и, как результат, увеличивает продолжительность активной жизни в целом.

Курение (1,2%) и употребление алкоголя (4,9%) мало распространены среди долгожителей Москвы. Международные данные по этому вопросу разнятся, так в Итальянском регистре GENE на момент исследования курило 3,2% [7], в Китайском Dijiangyan Study — 43% [8]. Та же вариативность прослеживается и в отношении употребления алкоголя, чуть более 50% столетних участников исследования в Италии употребляли 1 бокал вина в день на протяжении всей жизни, среди китайских свердолгожителей — 27% (однако объем и частота употребления алкогольных напитков не указывается). Для московских долго-

жителей было характерно употребление алкогольных напитков по большим праздникам и в малых количествах (“Social drinking”).

Большая часть пациентов вела малоподвижный образ жизни (68,3%) на момент включения в исследование, а 7,8% делали упражнения и 22% регулярно выходили на прогулку, но большинство долгожителей при опросе сообщали, что в молодости и зрелости вели активный образ жизни (например, занимались легкой атлетикой). Данные результаты уступают итальянским данным GENE, где 37% совершали ежедневные пешие прогулки [7], и китайским, где до 40% ежедневно выполняли упражнения [8].

Избыточная масса тела среди лиц молодого и среднего возраста — это известный ФР развития ССЗ. Среди лиц старшей возрастной группы ИМТ перестает быть столь однозначным фактором неблагоприятного прогноза. Исследования последних лет показали, что среди пожилых пациентов низкий и нормальный ИМТ (<23) ассоциирован с более высокой смертностью, чем у тех, у кого он был в интервале от 23 до 32 (что соответствует избыточной массе тела и даже частично ожирению 1 степени) [9]. Среди участников исследования дефицит массы тела и ожирение встречались достаточно редко 13,4% и 7,3%, соответственно. Достоверной разницы в ИМТ между выжившими и умершими обнаружено не было.

Выраженная дислипидемия не была широко распространена среди свердолгожителей Москвы и в целом соответствовала международным данным Италии (ОХС $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л, ЛНП $3,1 \pm 0,9$ ммоль/л) и Китая (ОХС $4,2 \pm 0,8$ ммоль/л, ЛНП $2,3 \pm 0,7$ ммоль/л) [7, 8].

Особенностью свердолгожителей является позднее развитие возраст-ассоциированных заболеваний, включая ССЗ [10]. Среди столетних ветеранов США распространённость артериальной гипертензии была

45%, ИБС 20%, ИМ 15% и ХСН 32%) [10]. Среди московских сверхдолгожителей распространённость артериальной гипертензии и ИБС была выше, в то время как встречаемость ИМ и ХСН было сопоставима.

В литературе мало данных, посвященных инструментальному обследованию сверхдолгожителей. Допплерографическое исследование пульсовой волны долгожителей Окинавы продемонстрировало, что в целом скорость распространения пульсовой волны была <10 м/с, что характерно для более молодых пациентов [11] и соотносится с результатами Московского исследования.

Нами были продемонстрированы следующие закономерности: расширение полости ЛП, увеличение массы миокарда ЛЖ, утолщение межжелудочковой перегородки, широкое распространение легочной гипертензии и диастолической дисфункции среди участников исследования.

Все полученные данные соответствуют структурно-функциональным изменениям сердца, происходящим с возрастом. Так, в рамках Фрамингемского исследования было продемонстрировано, что распространённость увеличения ЛП увеличивается с возрастом и коррелирует с наличием ФР развития ССЗ [12]. Другим возраст ассоциированным изменением является диастолическая дисфункция ЛЖ, ее встречаемость каждое десятилетие начиная с 65 лет у мужчин удваивается, а у женщин утраивается. В 2008г впервые было описано Дискретное утолщение верхней части межжелудочковой перегородки (DUST — discrete upper septal thickening) [13]. Распространённость данного феномена прямо пропорциональна возрасту и, по данным Фрамингемского исследования, среди лиц старше 85 лет достигает 18%. Остается открытым во-

прос по поводу доброкачественности данных изменений и их влияния на состояние человека. Есть данные, что гипертрофия базальной части межпредсердной перегородки не влияет на нормальное функционирование человека в покое, но может лимитировать его физическую активность, вызывая ограничение тока крови через аортальный клапан [13]. Также было показано, что распространённость диастолической дисфункции в разных возрастных группах варьируются и может достигать 50% среди здоровых добровольцев в возрасте 65 лет и старше [14].

Несмотря на довольно большое число атеросклеротических бляшек в бассейне общих сонных и бедренных артерий, количество гемодинамически значимых было минимально. Было обнаружено утолщение толщины интимы-медиа до 1,0-1,1 мм, что соответствует расчетной возрастной норме для столетних людей [15].

Ограничением исследования является дизайн исследования, не позволяющий уточнить причинно-следственные связи.

Заключение

На протяжении последнего столетия отмечается стойкая тенденция к увеличению продолжительности жизни. Для долгожителей Москвы характерна низкая распространённость традиционных ФР ССЗ (за исключением артериальной гипертензии) и достаточно высокая распространённость структурно-функциональных изменений сердца и сосудов.

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

Литература/References

- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in Lancet. 2019;393(10190):e44]. Lancet. 2018;392(10159):1684-735. doi:10.1016/S0140-6736(18)31891-9.
- Robine JM, Cubaynes S. Worldwide demography of centenarians. Mechanism of Ageing and Development. 2017;165(B):56-97. doi:10.1016/j.mad.2017.03.004.
- Russian official data about population. Data about amount of people by age (2019). (In Russ.) Данные Росстата. Распределение населения по возрастным группам на январь 2019 года. <https://gks.ru/search?q=распределение+населения+по+возрастным+группам>.
- Garrow JS, Webster J. Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. Int J Obes. 1985;9(2):147-53.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97. doi:10.1001/jama.285.19.2486.
- 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.
- Montesanto A, De Rango F, Pirazzini C, et al. Demographic, genetic and phenotypic characteristics of centenarians in Italy: Focus on gender differences. Mech Ageing Dev. 2017;165(Pt B):68-74. doi:10.1016/j.mad.2017.04.008.
- Zeng Y, Feng Q, Gu D, Vaupel JW. Demographics, phenotypic health characteristics and genetic analysis of centenarians in China. Mech Ageing Dev. 2017;165(Pt B):86-97. doi:10.1016/j.mad.2016.12.010.
- Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2014;99(4):875-90. doi:10.3945/ajcn.113.068122.
- Selim AJ, Fincke G, Berlowitz DR, et al. Comprehensive health status assessment of centenarians: results from the 1999 large health survey of veteran enrollees. The Journals of gerontology. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(4):515-9. doi:10.1093/gerona/60.4.515.
- Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. Asia Pac J Clin Nutr. 2001;10(2):165-71. doi:10.1111/j.1440-6047.2001.00219.x.
- McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM, et al. Longitudinal tracking of left atrial diameter over the adult life course: Clinical correlates in the community. Circulation. 2010;121(5):667-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885806.
- Pearson AC. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy. Echocardiography. 2017;34(7):1062-72. doi:10.1111/echo.13588.
- Kuznetsov T, Herbots L, López B, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. Circ Heart Fail. 2009;2(2):105-12. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.822627.
- Groenewegen K, den Ruijter H, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur J Prev Cardiol. 2015;23(3):264-74. doi:10.1177/2047487314566999.

Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии

Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.

Генетическая архитектура артериального давления включает >30 генов, полиморфные варианты которых обуславливают фенотипическую неоднородность артериального давления. Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска развития гипертензии. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском артериальной гипертензии (АГ), может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания, кроме того, наличие данной информации позволит уточнить прогноз лиц, уже страдающих данным заболеванием, а также персонализировать подход к лечению пациента. В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития АГ и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе гипертензии. Большое количество исследований выявило ассоциацию наличия АГ и полиморфных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*). Кроме того, полиморфизм данных генов участвует в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, центральной нервной системы, определяет эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертензии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Елькина А. Ю.* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3036-9613, Акимова Н. С. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5935-2655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

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

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ-II — ангиотензин II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, *ACE* — ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора 1 типа к ангиотензину-II, *CYP11B2* — ген альдостеронсинтазы, SNP — полиморфизм единичных нуклеотидов.

Рукопись получена 13.10.2020

Рецензия получена 08.12.2020

Принята к публикации 16.01.2021



Для цитирования: Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

Polymorphism of *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes as genetic predictors of hypertension

Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G.

The genetic architecture of blood pressure (BP) includes more than 30 genes, the polymorphic variants of which cause phenotypic heterogeneity of BP. Given that a human genetic information is largely stable from birth, it can act as an early predictor of hypertension (HTN). Identification of polymorphic variants of genes associated with a high HTN risk may be one of the promising areas of early diagnosis and prevention of this disease. In addition, the availability of this data will make it possible to clarify the prognosis of patients already with HTN, as well as to personalize the treatment approach. The review analyzes the papers devoted to the molecular genetic basis of hypertension and identifies the possible role of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension development. A large number of studies have revealed an association between HTN and polymorphic variants of the *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes. In addition, polymorphism of these genes is involved in the development of atherosclerosis and related diseases, kidney and central nervous system disorders, and justifies the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of HTN.

Keywords: gene polymorphism, hypertension.

Relationships and Activities: none.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Elkina A. Yu.* ORCID: 0000-0002-3036-9613, Akimova N. S. ORCID: 0000-0002-5935-2655, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author: hromyh.anastasiya@mail.ru

Received: 13.10.2020 **Revision Received:** 08.12.2020 **Accepted:** 16.01.2021

For citation: Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G. Polymorphism of *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4143. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

Генетическая архитектура артериального давления (АД) на настоящий момент включает >30 генов, в т.ч. гены с редкими мутациями, приводящими к наследственным формам гипертонии или гипотонии, и 1477 полиморфных варианта. Это обуславливает фенотипическую неоднородность АД и соответствует мозаичной теории Пейджа, согласно которой развитие эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) связано с целым комплексом взаимосвязанных нарушений в различных системах: гемодинамической, метаболической, нейрогуморальной. Данная теория рассматривает эссенциальную АГ не как единое заболевание, а как совокупность в той или иной степени отличных друг от друга болезней (подтипов эссенциальной АГ) с разным происхождением, развитием и последствиями. Мозаика причин гипертонии, если она и существует для эссенциальной АГ, нуждается в разъяснении, поскольку потенциально открывает новые возможности для стратификации, разработки новых лекарств и персонифицированной медицины [1, 2].

Общее представление о полиморфизме единичных нуклеотидов. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP — single-nucleotide polymorphism), который представляет собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК, приводящую к появлению того или иного фенотипического признака. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний, в частности к АГ [3]. Однако далеко не всегда определенный полиморфизм связан с наличием определенного фенотипического признака. В настоящее время известно явление плейотропии, которое означает, что один и тот же полиморфизм может иметь несколько фенотипических проявлений. Например, генетическая предрасположенность к курению ассоциирована с 361 полиморфным вариантом в 14 генах, участвующих в развитии кардиоваскулярной патологии [4]. Данные фенотипические различия могут быть обусловлены разными причинами, в т.ч. взаимодействием разных SNP [5, 6].

В клинической практике генетический анализ чаще осуществляется при помощи молекулярного тестирования “генов-кандидатов” предрасположенности к заболеванию. Это гены, наследственные (полиморфные) варианты которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов), в сочетании с неблагоприятными внешними факторами, могут быть причиной различных заболеваний [7].

Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска

развития гипертонии. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском ее развития, может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания, кроме того, наличие данной информации позволит уточнить прогноз лиц, уже страдающих данным заболеванием, а также персонифицировать подход к лечению пациента [1, 3, 7-10]. Подобный персонифицированный подход к лечению, основанный на полученной исследователями информации о различных эффектах лекарственных препаратов, в зависимости от генома конкретного индивидуума, является важнейшей задачей фармакогеномики. Стоит отметить, что, несмотря на достигнутые успехи в этой отрасли медицины в последние годы, до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по персонифицированному подходу, учитывающему фармакогеномику антигипертензивных средств; тогда как в отношении, например, оральных антикоагулянтов, некоторых противоопухолевых препаратов, подобные рекомендации имеются.

Близнецовые исследования показали, что наследуемость АГ составляет 40%. Чтобы оценить наследуемость АД, американские ученые использовали данные геномного полиморфизма из исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Было установлено, что наследуемость составляет 20%/50% и 27%/39% для систолического АД/диастолического АД у лиц европейского и африканского происхождения, соответственно [11].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ген ангиотензиногена (*AGT*), ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ген рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*) и др.); гены метаболизма липидов (ген аполипопротеина AI, ген аполипопротеина B, ген аполипопротеина C, ген аполипопротеина E, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [3, 12].

В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития АГ, и выявление возможной роли полиморфизма генов РААС, одной из ключевых в генезе гипертонии. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Роль некоторых полиморфных вариантов генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* в развитии гипертонии. Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в пато-

Таблица 1

Характеристика изученных полиморфных вариантов

Локус	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
<i>ACE</i>	Ангиотензинпревращающий фермент	Alu I/D	rs4340	II; ID; DD
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	T207M C>T	rs4762	CC; CT; TT
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	M268T T>C	rs699	TT; TC; CC
<i>AGTR1</i>	Рецептор 1 типа ангиотензина II	A1666C A>C	rs5186	AA; AC; CC

генезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в т.ч. от полиморфизма генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* [3]. Характеристика полиморфных вариантов данных генов представлена в таблице 1. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о сравнительно небольшом количестве исследований, посвященных вопросу, имеется ли связь полиморфизма этих генов с предрасположенностью к развитию АГ. Наиболее изученным в этой связи представляется полиморфизм rs4340 (Alu I/D) гена *ACE*.

Клиническое значение полиморфизма Alu I/D (rs4340) гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ген *ACE* локализован на хромосоме 17 (17q23.3) и отвечает за синтез АПФ, играющего важную роль в регуляции АД и электролитного баланса. АПФ выделяется из легочных и почечных клеток эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II), который является мощным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилатора [4]. Влияние гена *ACE* было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на уровень АПФ в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем — максимален [8]. Большое количество исследований выявило взаимосвязь варианта DD с развитием гипертонической болезни [12-15].

В проведенном в Китае исследовании было выявлено, что полиморфизм Alu I/D гена *ACE* был ассоциирован с рестенозом внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после чрескожного коронарного вмешательства и интракоронарной имплантации стента с лекарственным покрытием [16].

Кроме того, в одном из исследований, проводимом среди детей и подростков, сообщалось о более высоком риске повышенного АД у лиц с наличием генотипа ID, причем особенно среди мальчиков [15]. Также имеются сведения об ассоциации данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза,

ИБС, инфаркта миокарда [13, 17, 18]. Так, в проведенном в Польше исследовании было выявлено, что у пациентов с ИБС достоверно чаще встречался аллель D гена *ACE*, который также был связан с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [19]. Кроме того, имеются данные о повышенном риске развития диабетической нефропатии у лиц, в генотипе которых присутствует ID/DD аллель [20].

Существует генетическая гипотеза об участии данного полиморфизма гена и в патогенезе развития новой коронавирусной инфекции-19 (COVID-19), в частности в предопределении тяжести течения заболевания. Было установлено, что наличие в генотипе полиморфизма D/D гена *ACE* ассоциировано с более тяжелым течением и повышенной летальностью среди европеоидной расы. Вероятнее всего, это связано с чрезмерной активацией РААС после заражения SARS-CoV-2, в основном за счет взаимодействия вируса с АПФ-2 и проникновением, таким образом, в клетки мишени [21].

Клиническое значение полиморфных вариантов T207M C>T (rs4762) и M268T T>C (rs699) гена ангиотензиногена (AGT). Ген *AGT* расположен в 1-й хромосоме (1q42). Данный ген кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, образующийся клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I — предшественник АТ-II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. На сегодняшний день известно >15 полиморфных вариантов гена *AGT*, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [22].

С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы следующие полиморфные варианты гена *AGT*: T207M C>T (rs4762) — замена нуклеотида цитозин на тимин, приводящая к замене аминокислоты треонин на метионин в 207 положении белка и M268T T>C (rs699) — замена нуклеотида тимина на цитозин, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин в 268 положении белка. Частота встречаемости в популяции данных полиморфных вариантов гена *AGT* составляет 34-43%. Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T данного гена связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена и развитием гипертонии [23]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи аллелей 207M и 268T с други-

ми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности полиморфизм M268T (rs699) гена *AGT* статистически достоверно связан со значительным увеличением риска ИБС [24-26].

Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T было ассоциировано также с развитием фибрилляции предсердий в исследовании, проводимом в г. Синьцзяне (Китай) [27].

Более того, полиморфизм M268T T>C гена *AGT* был связан с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с акромегалией [28].

Также полиморфизм 268T гена *AGT* определяет эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности [29]. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дисгенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертензии у больных гепатитом С, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [30-32].

Данные полиморфные варианты гена *AGT* были ассоциированы и сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (поскольку экспрессия гена *AGT* повышается в ответ на действие этинил-эстрадиола) [33-37].

Клиническое значение полиморфизма A1166C A>C (rs5186) гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*). Ген *AGTR1* локализован на 3 хромосоме (3q24) и кодирует рецепторы первого типа к АТ-II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующих все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Как и другие компоненты РААС, этот ген участвует в регуляции АД [4]. Известно >50 его полиморфных вариантов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C A>C (rs5186). При этом происходит замена нуклеотида аденин на цитозин в положении 1166 ДНК.

Наличие аллеля риска С в полиморфизме A1166C A>C приводит к повышенной чувствительности рецепторов 1 типа к нормальному уровню АТ-II и, следовательно, более высоким цифрам АД. Распространенность данного полиморфизма среди европеоидной расы достаточно широка и составляет 27%. Исследования показали, что лица, страдающие АГ, достоверно чаще имели генотип А/С или С/С гена *AGTR1* по сравнению со здоровыми людьми [38-40].

Присутствие данного полиморфизма ассоциировано с изменением регуляции экспрессии гена *AGTR1* посредством взаимодействия с микроРНК miR155, которая представляет собой некодирующую молекулу РНК, способную комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. МикроРНК miR155 негативно регулирует экспрессию гена *AGTR1*, что приводит к увеличению синтеза белка и ассоциировано с развитием гипертензии [41]. Помимо этого, существуют еще 3 аспекта регуляции рецептора 1 типа АТ-II. Во-первых, активация

рецептора 1 типа АТ-II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция АТ-II вызывает уменьшение продукции АТ-II через протеинкиназы. В-третьих, модуляция экспрессии гена *AGTR1* [42].

Также было показано, что ген *AGTR1* играет важную роль в генезе атеросклероза. В проведенном среди пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей исследовании было выявлено, что носители генотипа СС гена *AGTR1* имеют значительно более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,034$) и триглицеридов ($p=0,007$) [34]. Исследование, проведенное в Китае, показало, что генотип АС гена *AGTR1* может являться дополнительным независимым фактором риска рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием у пациентов с ИБС старше 60 лет [16].

Одним из важнейших факторов, способствующих реализации той или иной генетической информации, является эпигенетическое влияние. Одним из эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов является метилирование ДНК, которое представляет собой метилирование цитозина до 5-метилцитозина, в первую очередь по сайтам CpG-динуклеотидов [43]. Недавнее исследование показало, что уровень метилирования *AGTR1* был значимо связан с риском ИБС у мужчин, предполагая его гендерзависимые эффекты в патогенезе ИБС. Было показано, что гиперметилирование *AGTR1* ассоциировано с риском развития ИБС у мужчин, но не у женщин [44].

Также проводилось исследование по изучению взаимосвязи особенностей внутривисцерального кровотока и полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени и хронической болезнью почек I-III стадии. Было выявлено снижение систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличение времени ускорения кровотока у больных с более высокой стадией хронической болезни почек, что может свидетельствовать о повышенном риске раннего развития хронической болезни почек у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени, имеющих в генотипе аллель риска 1166C гена *AGTR1* [45].

Заключение

Таким образом, на основании представленных данных очевидна важная и несомненная роль полиморфизма генов РААС в развитии гипертензии. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, центральной нервной системы, сосудистых осложнений при беременности и гормонзаместительной терапии, определяют эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертензии (табл. 2).

Таблица 2

Клиническое значение изученных полиморфных вариантов

Ген	Полиморфизм	Аллель	Повышение степени риска развития и/или тяжести течения
ACE	Alu I/D	ID/DD	— гипертоническая болезнь, — атеросклероз, ИБС, — инфаркт миокарда, — диабетическая нефропатия
AGT	T207M C>T	TT	— гипертоническая болезнь, — фибрилляция предсердий, — сосудистые осложнения при беременности и гормонзаместительной терапии
AGT	M268T T>C	CC	— гипертоническая болезнь, — ИБС, — почечная тубулярная дисгенезия, — сосудистые осложнения при беременности и гормонзаместительной терапии, — влияние на эффективность лечения ингибиторами АПФ, — диабетическая нефропатия у азиатов
AGTR1	A1666C A>C	CC	— гипертоническая болезнь, — атеросклероз

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Большинство работ посвящено изучению влияния какого-либо одного полиморфизма гена на уровень АД. Учитывая, что вклад каждого из них в отдельности сравнительно небольшой, очевидно, что точное прогнозирование степени риска развития АГ будет возможно на основании изучения совокупного воздействия этих множественных вариантов. Это осуществляется путем полигенной оценки риска — polygenic risk score (PRS), которая представляет собой математическую совокупность рисков развития

заболевания, связанную со всеми SNP, участвующими в регуляции АД [1]. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния нескольких полиморфных вариантов генов РААС и других систем, участвующих в регуляции АД, на развитие гипертонии.

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

Литература/References

- Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):694-705. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001.
- Frolich ED, Dustan HP, Bumpus FM, et al. Irvine H. Page: 1901-1991. The celebration of a leader. *Hypertension.* 1991;18:443-5. doi:10.1161/01.HYP.18.4.443.
- Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetics and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2015;2:4-6. (In Russ.) Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;2:4-6.
- Larsson SC, Mason AM, Back M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2020;41:3304-10. doi:10.1093/eurheartj/ehaa193.
- Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics.* 2019;35(22):4851-3. doi:10.1093/bioinformatics/btz469.
- MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45:D896-901. doi:10.1093/nar/gkw1133.
- Shwarts YuG, Martynovich TV, Akimova NS, et al. The role of genetic factors in the formation of chronic heart failure. *Heart failure journal.* 2013;6(80):369-76. (In Russ.) Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Акимова Н.С. и др. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. *Журнал сердечная недостаточность.* 2013;6(80):369-76.
- Markel AL. Essential systemic hypertension: genetic, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):133-9. (In Russ.) Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):133-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
- Singh DKH, Jajodia A, Kaur H, et al. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-10. doi:10.1155/2014/538053.
- Liao X, Yang Z, Peng D, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol.* 2014;37(3):473-9. doi:10.1590/S1415-47572014000400001.
- Salfati E, Morrison AC, Boerwinkle E. Direct Estimates of the Genomic Contributions to Blood Pressure Heritability within a Population-Based Cohort (ARIC). *PLoS One.* 2015;10(7):e0133031. doi:10.1371/journal.pone.0133031.
- Safronenko AV. Genealogical and molecular genetics aspects of arterial hypertension. Modern problems of science and education. 2012;1:28-34. (In Russ.) Сафроненко А.В. Генетические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;1:28-34.
- Kozlova AS, Lebedz TL, Malinovskyaya YV, et al. Genetic markers of cardiovascular pathology in combat sport athletes. *Environmental bulletin.* 2014;2(28):42-9. (In Russ.) Козлова А.С., Лебедь Т.Л., Малиновская Ю.В. и др. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений. *Экологический вестник.* 2014;2(28):42-9.
- Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *J Genet.* 2019;98:1.
- Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCB, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221248. doi:10.1371/journal.pone.0221248.
- Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2017;18(1):1470320316688774. doi:10.1177/1470320316688774.
- Haidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2019;11(1):118-23.
- Karahan Z, Ugurlu M, Ucaman B, et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The open cardiovascular medicine journal.* 2016;10:117-21. doi:10.2174/1874192401610010117.

19. Borzyszkowska J, Stanislawska-Sachadyn A, Wirtwein M, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J Appl Genet.* 2012;53(2):175-82. doi:10.1007/s13353-012-0083-3.
20. Luo Y, Luo J, Peng H. Associations between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019;23(9):644-51. doi:10.1089/gtmb.2018.0320.
21. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel).* 2020;11(9):E1044. doi:10.3390/genes11091044.
22. Park H-K, Kim M-C, Kim S-M, et al. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med.* 2013;5(1):343-9. doi:10.3892/etm.2012.790.
23. Kim H-K, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):712-9. doi:10.1177/1470320313516174.
24. Zhao H, Zhao R, Hu Sh, et al. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(7):BSR20201414. doi:10.1042/BSR20201414.
25. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(1):59-65. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.
26. Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 polymorphisms in endothelial lipase gene with risk of coronary artery disease and lipid levels in a Chinese. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162727. doi:10.1371/journal.pone.0162727.
27. Kuken B, Yang Y, Liu Zh, et al. Relationship between M235T and T174M polymorphisms in angiotensin gene and atrial fibrillation in Uyghur and Han populations of Xinjiang, China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(8):2065-74.
28. Erbas T, Cinar N, Dagdelen S, et al. Association between ACE and AGT polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients. *Pituitary.* 2017;20(5):569-77. doi:10.1007/s11102-017-0819-5.
29. Gao T, Huang L, Fu Q, et al. Association of polymorphisms in the AGT gene (M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):681-6. doi:10.1177/1470320315583600.
30. Osadnik T, Strzelczyk JK, Fronczek M, et al. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):276-81. doi:10.1016/j.advms.2016.03.006.
31. Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:180-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.05.011.
32. Alaei E, Mirahmadi M, Ghasemi M, et al. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Ann Hum Genet.* 2019;83(6):418-25. doi:10.1111/ahg.12323.
33. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):885-894. doi:10.1007/s11845-019-02166-6.
34. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy in a group of young patients due to polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Journal of scientific articles "Health and Education".* 2017;19(10):106-8. (In Russ.) Костюченко Г.И., Вюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. Журнал научных статей "Здоровье и образование". 2017;19(10):106-8.
35. Ma G-C, Chen Y-C, Wu W-J, et al. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):185. doi:10.3390/diagnostics9040185.
36. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Sulimov AV, et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Ter Arkhiv.* 2019;91(2):32-9. doi:10.2644/2/00403660.2019.02.000076.
37. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019;20(1):1470320318823927. doi:10.1177/1470320318823927.
38. Sousa AC, Reis RP, Pereira A. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Med Port.* 2018;31(10):542-50. doi:10.20344/amp.9184.
39. Qian X, Guo D, Zhou H, Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018;22(2):90-7. doi:10.1089/gtmb.2017.0141.
40. Kobashi G, Hata A, Ohta, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet.* 2004;49(4):182-6. doi:10.1007/s10038-004-0129-4.
41. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *J Hypertens.* 2011;24(2):241-6. doi:10.1038/ajh.2010.211.
42. Shakhanova AT, Aukenov NE, Nurtazina AU. Polymorphisms of genes in hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. *Science and Healthcare.* 2018;1:116-30. (In Russ.) Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Наука и образование. 2018;1:116-30. doi:10.34689/SH.2018.20.1009.
43. Hu H, Chen X, Wang Ch, et al. The role of TFPI2 hypermethylation in the detection of gastric and colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(48):84054-84065. doi:10.18632/oncotarget.21097.
44. Li X, Wu N, Ji H, et al. A male-specific association between AGTR1 hypermethylation and coronary heart disease. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):31-6. doi:10.17305/bjbm.2019.4321.
45. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1-2 Degrees. *Cardiology.* 2019;59(3):5-10. (In Russ.) Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутрипочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени. Кардиология 2019;59(3):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.3.10233.

Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью

Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В.

Артериальная гипертензия (АГ) — важный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с неблагоприятными исходами и высокими расходами на здравоохранение. Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), согласно действующим рекомендациям ЕОК/ЕОАГ по лечению больных с АГ, представляет ряд трудностей и инициирует поиск новых диагностических методик, способствующих пониманию фенотипа пациента, персонализации диагностической и лечебной тактики и улучшению исходов пациента с АГ. Регуляторные механизмы, участвующие в формировании ортостатического ответа организма, такие как активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, продукция катехоламинов, эндотелиальная функция, вносят существенный вклад в поддержание уровня артериального давления, а их нарушение играет активную роль в формировании АГ, что позволяет рассматривать наличие ортостатической АГ у пациента с АГ в качестве маркера стратификации ССР. В статье обсуждаются диагностические критерии ортостатической АГ, ее патофизиологические механизмы и возможное использование в качестве маркера стратификации ССР.

Ключевые слова: ортостатическая артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Губарева Е. Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Фатенков О. В. — д.м.н., главный внештатный специалист министерства здравоохранения Самарской области по терапии и общей врачебной прак-

тике, зав. кафедрой факультетской терапии, доцент, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Губарева И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, доцент, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Клименко Д. А. — врач-ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1497-6023, Шван Л. Ю. — старший лаборант кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9525-987X, Лимарева Л. В. — д.б.н., директор НИИ экспериментальной медицины и биотехнологий, доцент, ORCID: 0000-0003-4529-5896.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ВНС — вегетативная нервная система, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОП — ортостатическая проба, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 05.12.2020

Рецензия получена 18.12.2020

Принята к публикации 15.03.2021



Для цитирования: Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В., Клименко Д. А., Шван Л. Ю., Лимарева Л. В. Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4221. doi:10.15829/1560-4071-2021-4221

Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients

Gubareva E. Yu., Fatenkov O. V., Gubareva I. V., Klimenko D. A., Shvan L. Yu., Limareva L. V.

Hypertension (HTN) is an important modifiable risk factor for cardiovascular disease associated with poor outcomes and high health care costs. The assessment of cardiovascular risk (CVR) according to the current ESC/ESH guidelines for the treatment of hypertensive patients presents a number of difficulties and initiates the search for new diagnostic methods that contribute to understanding the patient's phenotype, personalizing diagnostic and treatment tactics, and improving the outcomes of hypertensive patients.

Regulatory mechanisms involved in the body's orthostatic response, such as activation of the sympathetic nervous system, catecholamine production, endothelial function, significantly contributes to maintaining blood pressure levels. Their violation plays an active role in hypertension development, which allows considering orthostatic HTN in a hypertensive patient as a marker of CVR stratification. The article discusses the diagnostic criteria for orthostatic HTN, its pathophysiological mechanisms and possible use as a marker of CVR stratification.

Keywords: orthostatic hypertension, hypertension, essential hypertension, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Gubareva E. Yu.* ORCID: 0000-0001-6824-3963, Fatenkov O. V. ORCID: 0000-0002-4928-5989, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Klimenko D. A. ORCID: 0000-0003-1497-6023, Shvan L. Yu. ORCID: 0000-0002-9525-987X, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896.

*Corresponding author: ekaterina.ju.gubareva@gmail.com

Received: 05.12.2020 **Revision Received:** 18.12.2020 **Accepted:** 15.03.2021

For citation: Gubareva E. Yu., Fatenkov O. V., Gubareva I. V., Klimenko D. A., Shvan L. Yu., Limareva L. V. Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4221. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4221

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний и остаётся одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в мире [1-3]. Ежегодная смертность и инвалидизация, неотъемлемо связанные с повышением артериального давления (АД), подтверждают наличие прямой закономерности между АД и сердечно-сосудистым риском (ССР) [1, 4]. Кроме того, увеличивается частота АГ среди лиц молодого возраста, однако данная группа нередко ускользает от внимания медицинских работников, что приводит к длительному отсутствию лечения, бессимптомному поражению органов-мишеней и увеличению риска сердечно-сосудистых событий (геморрагического и ишемического инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и заболеваний периферических артерий), а также терминальной почечной недостаточности [1, 3].

Ортостатическая проба (ОП) является простым в выполнении и легкодоступным методом оценки состояния сердечно-сосудистой системы и ее вегетативной регуляции, выполнимым в амбулаторных условиях в течение небольшого промежутка времени врачом любой специальности и не требующим дополнительного оборудования [3].

Изменение пациентом горизонтального положения тела на вертикальное вызывает разнонаправленные изменения гидростатического давления в сосудистой системе относительно некоторой гидростатически индифферентной точки, расположенной на несколько сантиметров ниже уровня диафрагмы. Действие силы тяжести смещает внутрисосудистый объём из грудной клетки (~400-1000 мл) в спланхическое сосудистое русло и вены конечностей, затрудняя венозный возврат и уменьшая объём циркулирующей крови: большая часть изменений происходит ~ в первые 10 сек ортостаза. Изменение объёма кровотока приводит к уменьшению наполнения правого желудочка и снижению сердечного выброса (СВ), в результате которых отмечается преходящее снижение АД и повышение частоты сердечных сокращений, что стимулирует барорецепторные зоны и центральный отдел вегетативной нервной системы (ВНС), следствием чего является снижение тонуса блуждающего нерва и повышение симпатического тонуса. Данный рефлекс обуславливает компенсаторную вазоконстрикцию резистивных и емкостных сосудов в висцеральном, кожно-мышечном и почечном сосудистых руслах, повышение периферического сосудистого сопротивления и ударного объёма, обеспечивающих венозный возврат, поддержание АД и перфузию органов [5-7]. Системная вазоконстрикция является ключевым фактором в поддержании АД в вертикальном положении, более значимым, чем увеличение частоты сердечных сокращений. У здо-

рового человека ортостатическая стабилизация достигается в течение 60 сек и менее.

Неспособность регуляторных механизмов адекватно компенсировать стресс вызывает непереносимость ортостаза, вариантом которой является ортостатическая артериальная гипертензия (ОАГ). Поскольку регуляторные механизмы ортостатического ответа вносят существенный вклад в поддержание уровня АД, а их нарушение играет активную роль в формировании АГ, то это позволяет рассматривать наличие ОАГ в качестве маркера стратификации ССР [3].

Определение и диагностические критерии ОАГ

Термин “ОАГ”, описываемый как “повышение АД в вертикальном положении” и используемый медицинским сообществом с 1940г, является состоянием, редко оцениваемым при физикальном обследовании или расцениваемым как неожиданный и нелогичный результат ОП [5, 6].

Диагностические критерии ОАГ не определены [5, 6], а количество исследований, изучавших это состояние, довольно скудное: термин “ОАГ” не включён и не определён действующими рекомендациями по АГ [1, 8]. Предлагаемые диагностические критерии ОАГ были структурированы в статье Jordan J, et al. (2020) в виде таблицы (табл. 1) [5]. Таблица 1 [5] включает исследования [9-24], являющиеся первыми в литературе, где были предложены или применены конкретные определения ОАГ, однако ни одно из них не базировалось на нормативных данных или оценке ССР. Большинство из них [10-16, 20-24] в качестве диагностического критерия использовалась абсолютная разница систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) в горизонтальном положении и ортостазе; другими [9, 17, 22, 24] — ОАГ определялась как переход АД от нормальных цифр в горизонтальном положении к повышенным цифрам АД в ортостазе, что зависело от определения АГ [5].

Использование в качестве диагностического критерия повышение ДАД в ортостазе менее надёжно, поскольку в вертикальном положении за счёт периферической вазоконстрикции и снижения ударного объёма повышение ДАД на 5-10 мм рт.ст. является физиологическим [5, 25]. Jordan J, et al. (2020) [5] считают важным и редко обсуждаемым аспектом изменение АД у пациента во время выполнения ОП: когда в ортостазе должно повышаться АД и как долго оно должно оставаться повышенным для подтверждения ОАГ. В 2019г Finucane C, et al. предложены 2 диагностических критерия для определения ОАГ: устойчивое повышение (>1 мин) САД ≥ 20 мм рт.ст. или >140 и 90 мм рт.ст., если у пациента в горизонтальном положении регистрируются нормальные цифры АД [5, 24].

Таблица 1

Диагностические критерии ОАГ, таблица впервые опубликована в статье Jordan J, et al. (2020) [5]

Исследование	Критерии ОАГ (изменение АД во время ортостаза)	Комментарии
Streeten DH, et al. (1985) [9]	ДАД лёжа <90 мм рт.ст. и ДАД стоя >90 мм рт.ст.	Исследование выполнялось в популяции пациентов с ГБ, не получавших антигипертензивную терапию (n=1800), у 10% диагностирована ОАГ. Определение не включает ортостатического изменения САД; риск гипердиагностики ОАГ у пациентов с физиологическим повышением ДАД в ортостазе
Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Vriz O, et al. (1997) [10]	Повышение ДАД ≥ 11 мм рт.ст. (ретроспективный анализ)	Исследование выполнялось в популяции молодых пациентов с 1 стадией ГБ (n=1029, возраст 18-45 лет); 6,4% (n=66) пациентов имели гиперреактивную ОР, термин "ОАГ" не использовался
Matsubayashi K, et al. (1997) [11] Kohara K, et al. (2000) [12] Kario K, et al. (2002) [13]	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст.	Авторы не обосновывают выбор критериев ОАГ. Kohara K, et al. ссылаются на ARIC Study [14]
Kario K, et al. (1998) [15]	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.	Исследование выполнялось в популяции пожилых пациентов с ГБ (n=110, возраст ≥ 60 лет). Для определения ОР авторы использовали тилт-тест; выбор критериев ОАГ не обоснован
Honolulu Heart Program (HHP) Alagiakrishnan K, et al. (2000) [16]	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	Исследование выполнялось в популяции пожилых мужчин (n=3741, возраст — 71-93 лет); риск гипердиагностики ОАГ из-за чувствительных критериев; выбор критериев ОАГ не обоснован
Yoshinari M, et al. (2001) [17]	Повышение САД от <140 мм рт.ст. до ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД от <90 мм рт.ст. до ≥ 90 мм рт.ст.	Определение ОАГ применялось к популяции пациентов с сахарным диабетом; авторы обосновывают выбор критериев ОАГ исследованиями Kario K. [6, 13, 15]
Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study Thomas RJ, et al. (2003) [18]	Повышение САД ≥ 5 мм рт.ст.	Исследование выполнялось в популяции молодых людей (n=2781, возраст — 18-30 лет). Риск гипердиагностики ОАГ из-за слишком чувствительного критерия ОАГ, выбор которого не обоснован. В ARIC Study [14] данный критерий классифицирует 30% исследуемых пациентов как имеющих ОАГ
Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Hoshide S, et al. (2008) [19] Kario K. (2013) [20]	Повышение САД $\geq 11,5$ мм рт.ст. (верхний дециль) Подтверждённая ОАГ — повышение САД ≥ 20 мм рт.ст., если ОП проводится в домашних условиях — повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.; вероятная — повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.	Исследование проводилось в популяции пожилых пациентов с ГБ (n=605). Изменения САД регистрировались из перехода в положении сидя в вертикальное положение. Критерий зависим от исследуемой популяции людей Применимо как к ОП, так и к тилт-тесту; выбор критериев ОАГ обоснован анализом ранее опубликованных исследований
Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Study Townsend RR, et al. (2016) [21] Weiss A, et al. (2016) [22]	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст. Любое повышение САД или ДАД	Исследование выполнено в большой популяции пациентов с ГБ (n=8662, возраст ≥ 50 лет). Авторы измеряли АД в ортостазе однократно, через 1 мин. Риск гипердиагностики ОАГ из-за физиологического подъёма ДАД в ортостазе Исследование проводилось в популяции пожилых пациентов (n=474, средний возраст $81,5 \pm 6,8$ лет), экстренно госпитализированных в стационар. Подход к определению ОАГ не обоснован. Авторы определили 86% пациентов, включённых в исследование, как имеющих ОАГ
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study Kostis, et al. (2019) [23] Finucane, et al. (2019) [24]	Повышение САД ≥ 15 мм рт.ст. Устойчивое повышение (>1 мин) САД ≥ 20 мм рт.ст. или >140 и 90 мм рт.ст., если у пациента в горизонтальном положении регистрируются нормальные цифры АД	Исследование проводилось в популяции пациентов с изолированной систолической АГ (n=4736, возраст >60 лет). Изменения САД регистрировались из перехода в положении сидя в вертикальное положение. Подход к определению ОАГ не обоснован Ортостатическая проба с измерением АД beat-to-beat. Критерии для изменения ДАД не включены в определение ввиду его физиологического повышения в ортостазе

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОП — ортостатическая проба, ОР — ортостатическая реакция.

Патогенетические механизмы ОАГ

Патогенетические механизмы ОАГ до конца не изучены [5, 6, 25]. Классическим объяснением считается исходная повышенная активность симпатической системы и чрезмерный симпатический ответ,

вызванный снижением СВ в результате ортостаза [6, 9, 13, 20, 25, 26], кроме того, патогенетический механизм ОАГ (рис. 1, впервые опубликован в статье Magkas N, et al., 2019) может быть обусловлен дисфункцией ВНС (нарушением чувствительности ба-

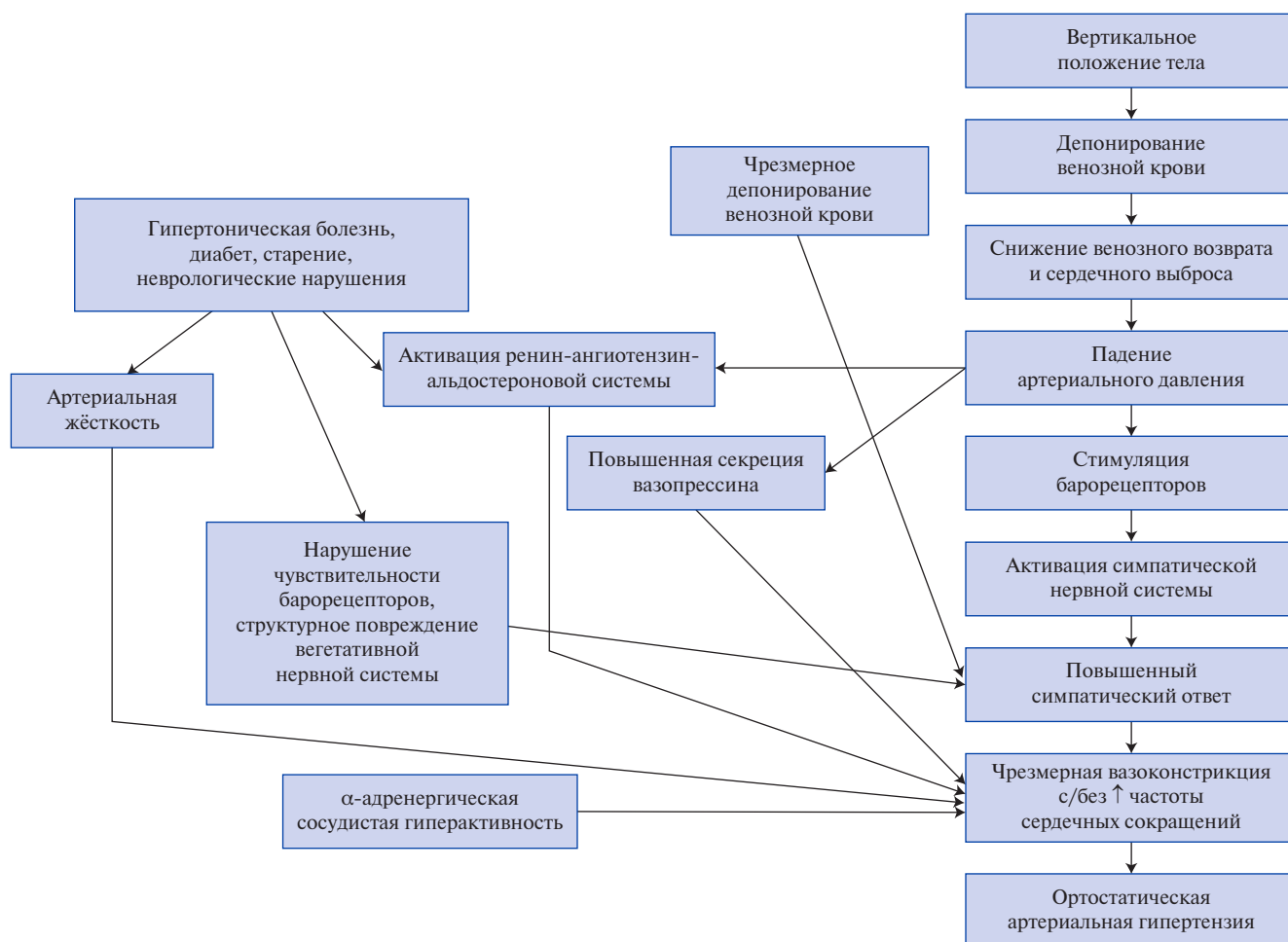


Рис. 1. Патогенетические механизмы ОАГ, рисунок впервые опубликован в статье Magkas N., et al. (2019) [6].

Состояния, обуславливающие патогенетические механизмы ОАГ

Первичные хронические заболевания
Гипертоническая болезнь у пожилых
Гипертоническая болезнь (суточный профиль "over-dipper")
Артериальная гипертензия с ортостатическим депонированием
Сахарный диабет 2 типа
Периферическая нейропатия
Мутация гена, кодирующего фосфодиэстеразу 3А
Дизавтономии
Синдром постуральной ортостатической тахикардии
Расстройство активации тучных клеток
Дефицит транспортера норадреналина
Барорефлекторная недостаточность
Центральная вегетативная дисрегуляция
Состояния, потенциально корригируемые хирургически
Феохромоцитомы
Реноваскулярная гипертензия
Нефроптоз
Сосудистая миелопатия
Нарушения осанки

Таблица 2

рецепторов и/или неспособностью барорефлекса адаптироваться к "нормальным" значениям АД), α-адренергической сосудистой гиперактивностью, повышенной концентрацией норадреналина, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышенной секрецией вазопрессина [6, 13, 20, 25, 27-29]. К факторам, способствующим развитию ОАГ, относят артериальную жёсткость и ремоделирование мелких артерий, чрезмерное депонирование венозной крови [5, 6, 9, 20, 30, 31].

Гипертоническая болезнь (ГБ) наряду со старением, сахарным диабетом и неврологическими расстройствами, состояниями, усиливающими дегенерацию ВНС и активацию симпатикотонии, рассматривается в качестве провоцирующего ОАГ фактора [12, 18, 20, 32]. Структурные и/или функциональные нарушения почечной сосудистой системы, как и при АГ, также могут обуславливать патогенетические механизмы ОАГ. Снижение почечного кровотока активирует РААС, в дальнейшем вызывая вазоконстрикцию, задержку воды и соли и повышение АД (реноваскулярная АГ, нефроптоз) [5, 6, 30, 33, 34].

Таким образом, очевидно, что ОАГ и АГ имеют общие патогенетические механизмы, однако остается неясным, является ли ОАГ причиной, следствием или фенотипом АГ [6]?

К другим редким причинам ОАГ относят сосудистую миелопатию, дефицит транспортера норэпинефрина, барорефлекторную недостаточность, мутацию гена, кодирующего фосфодиэстеразу 3А, феохромоцитому, расстройство активации тучных клеток, нарушения осанки (табл. 2) [5, 6, 25, 35]. У детей

в качестве патогенетических механизмов ОАГ также выделяют повреждение эндотелия и связанное с ним уменьшение плазменных концентраций оксида азота и синтазы оксида азота, дефицит витамина D и его участие в регуляции ВНС и РААС [25, 29, 36].

Эпидемиология ОАГ и возможности использования в стратификации ССР у больных ГБ

Отсутствие общепринятых экспертами диагностических критериев ОАГ осложняет сравнение результа-

Таблица 3

Клинические исследования, изучавшие ОАГ и ГБ

Исследование и общее количество участников	Дизайн исследования	Описание исследования	Критерии ОАГ	Результаты
Frohlich ED, et al. (1967) [39]; n=69	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с ГБ, не получавшие антигипертензивную терапию, без признаков сердечной недостаточности (n=52) Группа контроля (n=17)	Повышение среднего АД ≥ 10 мм рт.ст.	Пациенты с ГБ и ОАГ имели большее ОПСС после тилт-теста в сравнении с группой контроля, пациентами с ГБ и нормальной ОР, ГБ и ОГ, в горизонтальном положении — в сравнении с пациентами с ГБ и ОГ. Среди пациентов с ГБ и ОАГ реже встречались ХСН, злокачественная и резистентная АГ в сравнении с пациентами с ГБ и нормальной ОР, ГБ и ОГ
Streeten DH, et al. (1985) [9]; n=1800	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с ГБ, не получавшие антигипертензивную терапию	ДАД лёжа < 90 мм рт.ст. и ДАД стоя > 90 мм рт.ст.	Большее снижение СВ и КДО ЛЖ, увеличение венозного депонирования и повышение плазменного норэпинефрина после 5-60 мин сравнения у пациентов с ОАГ
Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST) Vriz O, et al. (1997) [10]; n=1029	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с 1 стадией ГБ, средний возраст — 33 года	Повышение ДАД ≥ 11 мм рт.ст.	У пациентов с гиперреактивной ОР регистрировались более высокие цифры АД днём и в течение суток, более низкие цифры АД в горизонтальном положении, гиперкинетический гемодинамический паттерн с большим выбросом норэпинефрина мочи, больший СВ и меньшее ОПСС
Matsubayashi K, et al. (1997) [11]; n=334	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с ГБ, средний возраст — 80 лет, 50% не получали антигипертензивной терапии	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст.	ОАГ может быть взаимосвязана с инсультом и нейрокогнитивным дефицитом независимо от наличия АГ
Kario K, et al. (1998) [15]; n=110	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты не получали антигипертензивную терапию минимум в течение 14 дней до включения в исследование, возраст ≥ 60 лет АГ "белого халата" (n=29) ГБ "over-dipper" (n=14) ГБ "dipper" (n=56) ГБ "non-dipper" (n=11)	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.	Патологическая суточная вариабельность АД взаимосвязана с патологической постуральной вариабельностью АД у пожилых пациентов с ГБ: у пациентов с ГБ суточного профиля "over-dipper" во время тилт-теста диагностирована ОАГ; вертикальное положение тела во время бодрствования может вызывать патологическую суточную вариабельность АД
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Nardo CJ, et al. (1999) [14]; n=13340	Наблюдательное многоцентровое продольное проспективное когортное исследование	Возраст 45-64 лет	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст.	Пациенты групп 3 верхних децилей изменения ортостатического САД имели более высокие цифры САД в положении сидя и больший 8-летний риск вероятности развития ИБС в сравнении с пациентами средних 4 децилей ортостатического изменения САД
Kohara K, et al. (2000) [12]; n=154	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Возраст > 65 лет	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст.	Пациенты с самым высоким тертилем ортостатического повышения САД имели наибольшие значения ТКИМ
Honolulu Heart Program (HHP) Alagiakrishnan K, et al. (2000) [16]; n=3741	Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование	Мужчины, американско-японская популяция, возраст 71-93 лет	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст. и ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	ОАГ была взаимосвязана с АГ сидя, более низким ИМТ. После шестилетнего периода наблюдения взаимосвязей со смертностью от всех причин не выявлено

Таблица 3. Продолжение

Исследование и общее количество участников	Дизайн исследования	Описание исследования	Критерии ОАГ	Результаты
Yoshinari M, et al. (2001) [17]; n=405	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с СД 2 типа без ГБ (n=187) Пациенты с СД 2 типа с ГБ (n=90) Пациенты без СД (n=128)	Повышение САД от <140 мм рт.ст. до ≥140 мм рт.ст. или ДАД от <90 мм рт.ст. до ≥90 мм рт.ст.	Концентрации триглицеридов и кардиоторакальный индекс у больных СД с ОАГ были значимо выше в сравнении с пациентами с СД и нормальным АД. ОАГ может быть взаимосвязана с развитием ранней стадии нейропатии и ГБ
Kario K, et al. (2002) [13]; n=241	Наблюдательное одномоментное проспективное когортное исследование	Возраст ≥60 лет Пациенты с ГБ и ОАГ (n=26) Пациенты с ГБ и ОГ (n=23) Пациенты с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (n=192)	Повышение САД ≥20 мм рт.ст.	Немые инсульты превалировали в группе пациентов с ГБ и ОАГ (3,4/пациент; p<0,0001), ГБ и ОГ (2,7/пациент; p=0,04) в сравнении с пациентами с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (1,4/пациент). Пациенты с ОАГ (p<0,0001) и ОГ (p=0,01) имели большую вариабельность АД в сравнении с пациентами с нормальным АД во время тилт-теста. В группе пациентов с ОАГ получены взаимосвязи с ЭКГ-признаками ГЛЖ, повышенной вариабельностью АД, и профилем АД "over-dipper"
Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study Thomas RJ, et al. (2003) [18]; n=2781	Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование	Возраст — 18-30 лет Снижение САД в ортостазе ≥5 мм рт.ст. (n=741) Изменение САД в ортостазе ±5 мм рт.ст. (n=1590) Повышение САД в ортостазе ≥5 мм рт.ст. (n=450)	Повышение САД ≥5 мм рт.ст.	Восьмилетняя заболеваемость ГБ была наибольшей в группе с подъемом САД в ортостазе (12,4%, p<0,001)
Eguchi K, et al. (2004) [40]; n=86	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты не получали антигипертензивную терапию в течение 14 дней до включения в исследование, средний возраст 67,6 лет Пациенты с ГБ и ОАГ (n=16) Пациенты с ГБ и ОГ (n=18) Пациенты с ГБ и нормальным АД во время тилт-теста (n=25) Группа контроля (n=27)	Повышение САД ≥10 мм рт.ст.	Число немых инсультов и их распространенность превалировали в группе пациентов с ГБ и ОАГ в сравнении со всеми остальными группами; пациенты с ГБ и ОАГ имеют повышенный риск немого инсульта и ССО
Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Hoshida S, et al. (2008) [19]; n=605	Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование	Пациенты с ГБ без сердечной недостаточности (n=434) Группа контроля (n=171)	Повышение САД ≥11,5 мм рт.ст. (верхний дециль)	У пациентов с ГБ и повышенной концентрацией BNP и соотношения альбумин/креатинин, независимо от цифр АД в домашних условиях, выявление ОАГ может быть фактором высокого ССР
Fan XH, et al. (2010) [41]; n=5537	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Возраст исследуемых — 40-75 лет Пациенты с ГБ (n=4711) Пациенты с нормальным АД (n=826)	Повышение САД ≥20 мм рт.ст.	ГБ независимо связана с риском ОАГ; ОАГ взаимосвязана с заболеваниями периферических артерий (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,05-1,81; p<0,05) и инсультом (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,27-2,26; p<0,01)
ARIC Study Yatsuya H, et al. (2011) [42]; n=12817	Наблюдательное продольное проспективное когортное исследование	Пациенты без инсульта на момент включения в исследование, медиана наблюдения 18,7 лет: ишемический инсульт (n=680): лакунарных — 153, не лакунарных тромботических — 383, кардиоэмболических — 144	Повышение САД ≥20 мм рт.ст.	U-образная взаимосвязь между изменениями САД в ортостазе и частотой лакунарных инсультов (p=0,004). Пациенты с ОАГ имели больший возраст, распространенность ГБ и СД
Barochiner J, et al. (2013) [38]; n=304	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с ГБ, получавшие антигипертензивную терапию, возраст 66,7±13,8 лет	Повышение САД ≥5 мм рт.ст.	ОАГ была фактором, независимо связанным с маскированной АГ (ОШ 3,65; 95% ДИ 1,27-10,51)

Таблица 3. Продолжение

Исследование и общее количество участников	Дизайн исследования	Описание исследования	Критерии ОАГ	Результаты
Xu J, et al. (2014) [43]; n=2849	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Возраст >40 лет	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.	ОАГ была взаимосвязана с возрастом и АГ в анамнезе. После ортостаза у пациентов с ОАГ пульсовое давление повышалось, у пациентов с ОГ и нормальным АД в ортостазе, наоборот, снижалось
Shimanami Health Promoting Program (J-SHIPP) Study Tabara Y, et al. (2016) [44]; n=884	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Возраст 66,3 $\pm$ 8,9 лет	Повышение САД ≥ 10 мм рт.ст.; изменения САД регистрировались как разница САД в ортостазе и САД в положении сидя	Оростатическое изменение САД и различия офисного измерения амбулаторного АД были взаимосвязаны ($r=-0,422$; $p<0,001$), взаимосвязь сохранялась при втором визите пациентов ($n=101$, $r=-0,326$; $p=0,001$). Многомерный анализ продемонстрировал независимую обратную взаимосвязь ($\beta=-0,23$; $p<0,001$) от возможных ковариаций, включая исходное офисное АД и антигипертензивную терапию. ОАГ была взаимосвязана с большими различиями между офисным и амбулаторным САД ($p=0,001$). Частота выявляемой маскированной АГ (52,1%) была выше у пациентов с ОАГ, чем в группе пациентов с нормальным АД (27,5%) (ОШ 3,01; $p=0,001$)
Systolic Blood Pressure Intervention (SPRINT) Study Townsend RR, et al. (2016) [21]; n=8662	Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование	Пациенты с ГБ, возраст ≥ 50 лет	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	ОАГ на момент включения в исследование чаще встречалась у женщин и афроамериканцев и была взаимосвязана с более высоким ИМТ и низкими цифрами АД сидя
Nibouche-Hattab WN, et al. (2017) [32]; n=108	Наблюдательное проспективное когортное исследование	Пациенты с нормальным АД и недавно диагностированным СД 2 типа ($n=108$), возраст 40-70 лет, период наблюдения — 1 год Нормальное АД в ортостазе ($n=74$) ОГ ($n=12$) ОАГ ($n=22$)	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	Пациенты с ОАГ имели более высокие цифры САД в горизонтальном положении ($p=0,029$), большую окружность талии ($p=0,022$), ХС ЛНП ($p=0,041$). У них чаще наблюдалось ожирение ($p=0,036$), ГЛЖ ($p=0,024$), МС ($p=0,042$), цереброваскулярные события ($p=0,050$) в сравнении с пациентами с нормальным АД в ортостазе. Через год распространённость ГБ была больше в группе пациентов с ОАГ ($p=0,0008$)
Barochiner J, et al. (2018) [45]; n=186	Наблюдательное одномоментное проспективное исследование	Пациенты с ГБ, получавшие антигипертензивную терапию	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	ОАГ была взаимосвязана с более высокой вариабельностью ОПСС, сердечного ритма в ортостазе и более низким уровнем ДАД в положении лёжа. Пациенты с ОАГ имели более низкое ОПСС в горизонтальном положении в сравнении с пациентами с ОГ
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Study Kostis, et al. (2019) [23]; n=4736	Экспериментальное контролируемое рандомизированное исследование	Пациенты с изолированной систолической АГ, возраст >60 лет	Повышение САД ≥ 15 мм рт.ст.	ОАГ была взаимосвязана с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин после поправки на возраст, пол и исходное САД, однако после поправки на ФР ССЗ и другие сопутствующие заболевания взаимосвязь потеряла значимость
SPRINT Rahman M, et al. (2021) [48]; n=9329	Вторичный ретроспективный анализ	Средний возраст 67,86 $\pm$ 9,4 лет, 35,6% лица негроидной расы, 31,6% — женщины	Повышение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	Доля пациентов с ОАГ — 21,2%, женский пол, негроидная раса и более высокий ИМТ предрасполагали к ОАГ ($p<0,001$). ОАГ сопровождалась более высоким риском развития ССО в группе интенсивного режима антигипертензивной терапии, но не в группе стандартного режима антигипертензивной терапии. Интенсивный режим антигипертензивной терапии по сравнению со стандартным режимом не приводит к снижению риска ССО у пациентов с ОАГ

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДО ЛЖ — конечный диастолический объём левого желудочка, МС — метаболический синдром, ОАГ — ортостатическая артериальная гипертензия, ОГ — ортостатическая гипотензия, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, ОР — ортостатическая реакция, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

тов исследований: в исследованиях, определявших ОАГ как повышение САД ≥ 20 мм рт.ст., распространённость ОАГ варьировала от 1,1% в популяции молодых пациентов до 28% в популяции пожилых [6, 25, 37, 38]; в исследованиях, использовавших меньшие цифры повышения САД в качестве диагностических критериев, распространённость ОАГ, ожидаемо, была выше.

ОАГ является патологической реакцией организма на ортостаз, однако последствия ее диагностики с точки зрения стратификации ССР далеко не ясны [3, 5-7, 13, 15-19, 21, 32, 38, 46].

ОАГ взаимосвязана со всеми компонентами сердечно-сосудистого континуума ГБ: ФР, бессимптомным поражением органов, опосредованным АГ, и ассоциированными состояниями (табл. 3).

Продemonстрированы взаимосвязи ОАГ с АГ [6, 10, 13, 16, 18, 21, 36, 37], гипертриглицеридемией [6, 17, 32], сахарным диабетом [6, 17, 42], индексом массы тела, ожирением и метаболическим синдромом [16, 21, 25, 32, 46], однако возраст, видимо, является решающим в патогенезе ОАГ [6, 17, 20, 25, 32, 36, 42, 47]. Патологические предпосылки и клинические характеристики ОАГ в зависимости от возраста могут отличаться и иметь разное значение: для молодого пациента указывать на повышенный риск развития ГБ в будущем [3, 5, 6, 18, 20, 25, 32], а у пожилого пациента являться самостоятельным фактором ССР [13, 20]. Выявлена взаимосвязь ОАГ и с маскированной АГ [37, 38].

ОАГ взаимосвязана не только с АГ, но и с колебаниями АД в течение суток: величиной утреннего подъёма АД, вариабельностью АД и чрезмерным снижением АД в ночное время (суточный профиль “over-dipper”), являющихся известными маркерами инсульта [3, 13, 15, 20]. Пациенты с ГБ профиля “over-dipper” имеют более высокую распространённость немого инсульта, диагностируемого по данным магнитно-резонансной томографии, в сравнении с пациентами с АГ профиля “dipper”, кроме того, пациенты с ГБ профиля “over-dipper” имеют больший риск развития инсульта с клиническими проявлениями и в случае последнего имеют худший прогноз. ОАГ может быть ФР у пациентов с ГБ, т.к. 2/3 инсультов у пациентов с ГБ профиля “over-dipper” происходят в утреннее время, когда у пациентов отмечается утренний подъём АД [15]. В 1997г Matsubayashi K, et al. [11] обнаружили не зависимость от наличия АГ взаимосвязь ОАГ с инсультом и ней-

рокогнитивным дефицитом. Взаимосвязь ОАГ и частотой лакунарных инсультов подтверждена позднее данными ARIC Study [42] и Nibouche-Hattab WN, et al. (2017) [32], а работами Kario K, et al. (2002) [13], Eguchi K, et al. (2004) [40], Fan XH, et al. (2010) [41] выявлен повышенный риск инсультов в когорте пациентов с ГБ и ОАГ.

Одномоментными исследованиями продемонстрирована взаимосвязь ОАГ с поражением органов, опосредованным АГ: повышением натрийуретических пептидов и соотношением альбумин/креатинин [19], гипертрофией левого желудочка [13, 32], толщиной комплекса интима-медиа [12]; а также ассоциированными клиническими состояниями: поражением периферических артерий [41] и ишемической болезнью сердца [14], что позволяет рассматривать гипотезу о возможном использовании диагностируемой ОАГ в качестве фактора стратификации ССР у больных ГБ.

В 2019г Kostis, et al. [19], по итогам исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), выявили взаимосвязь ОАГ с более высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин после поправки на возраст, пол и исходное САД. Однако после поправки на ФР сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний взаимосвязь потеряла значимость. В 2021г Rahman M, et al. опубликовали данные ретроспективного анализа исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial): в группе интенсивной антигипертензивной терапии ОАГ ассоциировалась с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов [48].

Таким образом, хотя и очевидно, что ОАГ и АГ являются патогенетически взаимосвязанными состояниями, доказательная база мала и нет исследований, изучавших прогноз именно у пациентов с ГБ и ОАГ, а не в общей популяции пациентов с ОАГ. Отсутствуют критерии диагностики ОАГ, утверждённые медицинским сообществом. Исходя из вышеизложенного, обоснованно проведение крупных спланированных исследований для согласованной позиции медицинского сообщества о возможности использования диагностируемой ОАГ у пациента с ГБ в качестве маркера ССР.

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

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940. Erratum in: *J Hypertens.* 2019;37(1):226. doi:10.1097/HJH.0000000000002017.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):37-55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5. Erratum in: *Lancet.*;396(10255):886. doi:10.1016/S0140-6736(20)31972-3.
- Sklyannaya EV. The role of orthostatic test in prognosis of arterial hypertension development in young adults. *The Clinician.* 2018;12(2):16-21. (In Russ.) Скланная Е. В. Роль ортостатиче-

- ческой пробы в прогнозировании развития артериальной гипертензии у молодых лиц. Клинический. 2018;12(2):16-21. doi:10.17650/1818-8338-2018-12-2-16-21.
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(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: *JAMA*. 2017;317(6):648. doi:10.1001/jama.2017.0013.
 5. Jordan J, Ricci F, Hoffmann F, et al. Orthostatic Hypertension: Critical Appraisal of an Overlooked Condition. *Hypertension*. 2020;75(5):1151-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14340.
 6. Magkas N, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Orthostatic hypertension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(3):426-33. doi:10.1111/jch.13491.
 7. Gutkin M, Stewart JM. Orthostatic Circulatory Disorders: From Nosology to Nuts and Bolts. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(9):1009-19. doi:10.1093/ajh/hpw023.
 8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065. Erratum in: *Hypertension*. 2018;71(6):e140-e144. doi:10.1161/HYP.0000000000000076.
 9. Streeten DH, Auchincloss JH Jr, Anderson GH Jr, et al. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies. *Hypertension*. 1985;7:196-203. doi:10.1161/01.hyp.7.2.196.
 10. Vriz O, Soon G, Lu H, et al. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension? An insight from the HARVEST study. *Am J Hypertens*. 1997;10(5 pt 1):546-51. doi:10.1016/s0895-7061(96)00489-x.
 11. Matsubayashi K, Okumura K, Wada T, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*. 1997;28:2169-73. doi:10.1161/01.str.28.11.2169.
 12. Kohara K, Tabara Y, Yamamoto Y, Miki T. Orthostatic hypertension: another orthostatic disorder to be aware of. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:1538-9. doi:10.1111/jgs.2000.48.11.1538.
 13. Kario K, Eguchi K, Hoshide S, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:133-41. doi:10.1016/s0735-1097(02)01923-x.
 14. Nardo CJ, Chambless LE, Light KC, et al. Descriptive epidemiology of blood pressure response to change in body position. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;33:1123-9. doi:10.1161/01.hyp.33.5.1123.
 15. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, et al. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension*. 1998;31:77-82. doi:10.1161/01.hyp.31.1.77.
 16. Alagiakrishnan K, Masaki K, Schatz I, et al. Postural hypertension in elderly men — the Honolulu Heart Program. *Hawaii Med J*. 2000;59:48-50.
 17. Yoshinari M, Wakisaka M, Nakamura U, et al. Orthostatic hypertension in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1783-6. doi:10.2337/diacare.24.10.1783.
 18. Thomas RJ, Liu K, Jacobs DR Jr, et al. Positional change in blood pressure and 8-year risk of hypertension: the CARDIA Study. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:951-8. doi:10.4065/78.8.951.
 19. Hoshide S, Matsui Y, Shibasaki S, et al.; Japan Morning Surge-1 Study Group. Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives. *Hypertens Res*. 2008;31:1509-16. doi:10.1291/hyres.31.1509.
 20. Kario K. Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(12):726-38. doi:10.1038/nrneph.2013.224.
 21. Townsend RR, Chang TI, Cohen DL, et al.; SPRINT Study Research Group. Orthostatic changes in systolic blood pressure among SPRINT participants at baseline. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:847-56. doi:10.1016/j.jash.2016.08.005.
 22. Weiss A, Beloosesky Y, Grossman A, et al. The association between orthostatic hypertension and all-cause mortality in hospitalized elderly persons. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:239-43. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.004.
 23. Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, et al. Association of orthostatic hypertension with mortality in the systolic hypertension in the elderly program. *J Hum Hypertens*. 2019;33:735-40. doi:10.1038/s41371-019-0180-4.
 24. Finucane C, van Wijnen VK, Fan CW, et al. A practical guide to active stand testing and analysis using continuous beat-to-beat non-invasive blood pressure monitoring. *Clin Auton Res*. 2019;29:427-41. doi:10.1007/s10286-019-00606-y.
 25. Hu Y, Jin H, Du J. Orthostatic Hypertension in Children: An Update. *Front Pediatr*. 2020;8:425. doi:10.3389/fped.2020.00425.
 26. Lee H, Kim HA. Orthostatic hypertension: An underestimated cause of orthostatic intolerance. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(4):2102-7. doi:10.1016/j.clinph.2015.12.017.
 27. Buddineni JP, Chauhan L, Ahsan ST, Whaley-Connell A. An Emerging Role for Understanding Orthostatic Hypertension in the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med*. 2011;1(2):113-22. doi:10.1159/000327141.
 28. Zhao J, Yang J, Du S, et al. Changes of atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in children with postural tachycardia syndrome and orthostatic hypertension: a case control study. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(10):1853-7.
 29. Sun X, Zou R, Luo X, et al. Changes in 25 hydroxyvitamin D level in school-aged children with orthostatic hypertension. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2018;33:32-5. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.01.008.
 30. Wijkman M, Länne T, Östgren CJ, Nystrom FH. Diastolic orthostatic hypertension and cardiovascular prognosis in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:83. doi:10.1186/s12933-016-0399-0.
 31. Hoshide S, Kario K, Eguchi K, et al. Altered aortic properties in elderly orthostatic hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28(1):15-9. doi:10.1291/hyres.28.15.
 32. Nibouche-Hattab WN, Lanarsi N, Zeraoula F, et al. Orthostatic hypertension in normotensive type 2 diabetics: What characteristics? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2017;66(3):159-64. doi:10.1016/j.ancard.2017.04.003.
 33. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. New insights into pathophysiology, diagnosis, and treatment of renovascular hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(2):79-89.
 34. Schiefer J, Amthauer H, Genseke P, et al. Position-related renal perfusion disturbances as a possible under-estimated mechanism in patients with resistant hypertension: a case vignette. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(10):1823-33. doi:10.1007/s11255-017-1656-1.
 35. Tabara Y, Masaki M, Ikezoe T, et al. Small Degree of Lumbar Lordosis as an Overlooked Determinant for Orthostatic Increases in Blood Pressure in the Elderly: The Nagahama Study. *Am J Hypertens*. 2019;32(1):61-9. doi:10.1093/ajh/hpy137.
 36. Zhao J, Du S, Yang J, et al. Changes in plasma nitric oxide and nitric oxide synthase activity in children with orthostatic hypertension. *Chin Appl Clin Pediatr*. 2014;29:971-3. doi:10.3760/j.issn.2095-428X.2014.13.005.
 37. Wu JS, Yang YC, Lu FH, et al. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness. *Hypertens Res*. 2008;31(5):897-904. doi:10.1291/hyres.31.897.
 38. Barochiner J, Cuffaro PE, Aparicio LS, et al. Predictors of masked hypertension among treated hypertensive patients: an interesting association with orthostatic hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26(7):872-8. doi:10.1093/ajh/hpt036.
 39. Frohlich ED, Tarazi RC, Ulrych M, et al. Tilt test for investigating a neural component in hypertension. Its correlation with clinical characteristics. *Circulation*. 1967;36(3):387-93.
 40. Eguchi K, Kario K, Hoshide S, et al. Greater change of orthostatic blood pressure is related to silent cerebral infarct and cardiac overload in hypertensive subjects. *Hypertens Res*. 2004;27(4):235-41. doi:10.1291/hyres.27.235.
 41. Fan XH, Wang Y, Sun K, et al. Disorders of orthostatic blood pressure response are associated with cardiovascular disease and target organ damage in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010;23(8):829-37. doi:10.1038/ajh.2010.76.
 42. Yatsuya H, Folsom AR, Alonso A, et al.; ARIC Study Investigators. Postural changes in blood pressure and incidence of ischemic stroke subtypes: the ARIC study. *Hypertension*. 2011;57(2):167-73. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161844.
 43. Xu J, Zhou Y, Cao K, et al. Excessive pulse pressure response to standing in community population with orthostatic systolic hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(3):166-70. doi:10.1016/j.jash.2013.12.002.
 44. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
 45. Barochiner J, Aparicio LS, Alfie J, et al. Hemodynamic characterization of hypertensive patients with an exaggerated orthostatic blood pressure variation. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(3):287-91. doi:10.1080/10641963.2017.1368539.
 46. Hu Y, He B, Han Z, et al. Risk Factors for Orthostatic Hypertension in Children. *J Pediatr*. 2020;227:212-7.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2020.07.030.
 47. Kang M, Xu Y, Zou R, et al. Differences of age and gender in orthostatic hypertension—a single-center study. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;41(8):783-8. (In Chinese). doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2016.08.002.
 48. Rahman M, Pradhan N, Chen Z, et al. Orthostatic Hypertension and Intensive Blood Pressure Control: Post-Hoc Analyses of SPRINT. *Hypertension*. 2021;77(1):49-58. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15887.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца

Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смерти и инвалидизации в развитых странах. При помощи традиционных факторов риска (ФР) ИБС возможно предсказать вероятность развития острых коронарных событий не более, чем в 50% случаев, поэтому изучение влияния генетических и эпигенетических факторов на развитие ИБС крайне актуально. Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D — новый ФР развития атеросклероза и иммунного воспаления. Витамин D реализует протективные эффекты в отношении иммунного воспаления через рецепторы в стенке сосудов. Единичный нуклеотидный полиморфизм гена рецептора витамина D (*VDR*) является потенциальным ФР ИБС, связанным с низким уровнем витамина D. Экспрессия *VDR* коррелирует с экспрессией провоспалительных цитокинов и регулируется микроРНК — микроРНК-125а-5р, микроРНК-125b-5р, микроРНК-214-3р и микроРНК-21. Эти микроРНК регулируют действие, синтез и метаболизм витамина D и сами могут подвергаться влиянию сигналов *VDR* благодаря механизмам динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и к ингибции трансляции. Данный обзор литературы освещает влияние единичного нуклеотидного полиморфизма гена *VDR* и микроРНК на патогенетические механизмы ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, рецептор витамина D, витамин D, полиморфизм генов, цитокины, микроРНК.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Ионова Ж. И.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0001-5795-4006, Сергеева Е. Г. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ORCID: 0000-0003-2505-5035, Беркович О. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, зав. лабораторией ишемической болезни сердца НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-5358-5968.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zhanna@ncmed.me

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, мРНК — матриксная рибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска, *VDR* — рецептор витамина D, NF-κB — ядерный фактор каппа-бета.

Рукопись получена 22.12.2020

Рецензия получена 13.01.2021

Принята к публикации 04.02.2021



Для цитирования: Ионова Ж. И., Сергеева Е. Г., Беркович О. А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4251. doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease

Ionova Zh. I., Sergeeva E. G., Berkovich O. A.

Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of death and disability in developed countries. Using traditional risk factors for CAD, it is possible to predict the likelihood of acute coronary events in no more than 50% of cases. Therefore, the study of influence of genetic and epigenetic factors on the development of CAD is extremely important. Research in recent years has shown that vitamin D deficiency is a new risk factor for atherosclerosis and immune inflammation. Vitamin D implements protective effects against immune inflammation through receptors in the vascular wall. A single nucleotide polymorphism of the vitamin D receptor (*VDR*) gene is a potential risk factor for CAD associated with low vitamin D levels. *VDR* expression correlates with the expression of pro-inflammatory cytokines and is regulated by microRNAs — microRNA-125a-5p, microRNA-125b-5p, microRNA-214-3p and microRNA-21. These microRNAs regulate the action, synthesis and metabolism of vitamin D and can themselves be influenced by *VDR* signals through dynamic feedback, which can lead to destabilization of mRNA and inhibition of translation. This literature review highlights the effect of a single nucleotide polymorphism of the *VDR* gene and microRNA on the pathogenetic mechanisms of CAD.

Keywords: coronary artery disease, myocardial infarction, vitamin D receptor, vitamin D, gene polymorphism, cytokines, microRNA.

Relationships and Activities: none.

First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Ionova Zh. I.* ORCID: 0000-0001-5795-4006, Sergeeva E. G. ORCID: 0000-0003-2505-5035, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968.

*Corresponding author: zhanna@ncmed.me

Received: 22.12.2020 **Revision Received:** 13.01.2021 **Accepted:** 04.02.2021

For citation: Ionova Zh. I., Sergeeva E. G., Berkovich O. A. Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4251. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4251

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) и является основной причиной инвалидизации и смертности во всем мире, включая лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Это сложное, мультифакторное и полигенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит взаимодействие между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды [2].

В работах последних лет показано, что традиционные факторы риска (ФР), включая диетические погрешности, ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническую болезнь, дислипидемию, курение и злоупотребление алкоголем, позволяют прогнозировать риск сердечно-сосудистых событий и осложнений только в 50% случаев [3]. Поэтому крайне актуально исследование новых ФР ИБС, в особенности генетических и эпигенетических [4].

Рядом авторов установлено, что генетический скрининг позволит у 12% пациентов переквалифицировать риск развития ССЗ со среднего на высокий, в связи с чем разработана шкала мультилокусного генетического риска развития заболеваний и их осложнений [5].

Во избежание “потерянной” наследственной предрасположенности к ССЗ, характерной для полигенных заболеваний, помимо генетических факторов, влияющих на риск ИБС, важную роль играет изучение и оценка эпигенетических факторов, ассоциированных с атерогенезом, прежде всего роли микроРНК, представляющих собой малые некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на транскрипционном или посттранскрипционном уровнях [6].

Результатами исследований последних лет показано, что витамин D является не только важнейшим регулятором кальциево-фосфорного обмена, но и играет важную роль в механизмах иммунного воспаления в сосудистой стенке, в патогенезе атеросклеротических изменений [7] и в канцерогенезе [8].

Как в эпидемиологических, так и в лабораторных исследованиях показано положительное влияние витамина D на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [7, 9].

Рецептор витамина D

Рецептор витамина D (VDR) относится к стероидным гормонам. Он необходим для осуществления функций своего лиганда — витамина D, являясь важным регулятором патогенетического пути витамина D, поскольку VDR вовлечен в конверсию сывороточного 25-гидроксивитамина D в активный 1,25-дигидроксивитамин D [10].

VDR состоит из 427 аминокислот и имеет 2 основных функционально значимых домена: N-концевой домен, при помощи которого ядерный рецептор присоединяется к ДНК, и C-концевой домен, не-

обходимый для соединения с лигандом. Известно, что VDR принадлежит к суперсемейству ядерных рецепторов — транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию большого количества генов. Ядерные рецепторы после связывания с лигандами активируются и соединяются в ядре клетки с участками ДНК, локализованными в промоторном регионе таргентных генов [11].

VDR в человеческом организме выявлен во многих органах и тканях: гладкомышечные клетки сосудов, эндотелиоциты, клетки иммунной системы, почки, кишечник, кости, паращитовидные железы. Повсеместное распространение VDR отражает его плейотропную биологическую активность [10].

VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС. Это подтверждается результатами исследования Valcheva P, et al. на лабораторных мышцах: гладкомышечные клетки сосудов мышей с нокаутированным геном *VDR* активнее продуцировали катепсин D, представляющий из себя фермент с ренин-подобной активностью, и ангиотензин II [12].

В лабораторном исследовании Yao T, et al. показана протективная роль витамина D при смоделированном текущем инфаркте миокарда (ИМ): при стимуляции VDR его лигандами улучшалась сократительная функция сердца и уменьшалась зона ИМ за счёт улучшения функционирования митохондрий, уменьшения повреждений эндоплазматического ретикула и ингибиции апоптоза кардиомиоцитов [13].

Установлено, что VDR оказывает влияние на механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки за счёт подавления процессов неоангиогенеза, который, как известно, предрасполагает к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки. VDR, связываясь с лигандом, подавляет ангиогенез посредством ингибиции продукции сосудистого эндотелиального фактора роста. Кроме этого, витамин D через VDR в культурах эндотелиальных клеток снижает экспрессию адгезивной молекулы тромбоцитов (CD62p) [14].

Показано, что витамин D снижает экспрессию эндотелина, тканевого фактора и эпидермального фактора роста гладкомышечными клетками, которые имеют VDR на своей поверхности. Это препятствует миграции гладкомышечных клеток и замедляет рост атеросклеротической бляшки [15].

Полиморфизм гена *VDR*

В исследованиях последних лет установлено, что единичный нуклеотидный полиморфизм гена *VDR* является потенциальным ФР ИБС, связанным с низким

уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [16, 17].

Ген *VDR* был открыт Baker AR, et al. в 1988 году [18]. Этот ген расположен в хромосоме 12 (12q12-14) и включает в себя по меньшей мере 5 промотерных регионов, генерирующих несколько тканево-специфических транскрипций, 8 экзонов, кодирующих белок, и 6 не-транслируемых экзонов с альтернативным сплайсингом [19]. Ген *VDR* имеет вес 100 тыс. пар оснований.

В настоящее время обнаружено >470 типов единичного нуклеотидного полиморфизма гена *VDR*, среди них 4 полиморфизма FokI (rs10735810), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236) были тщательно изучены на предмет их влияния на различные физиологические и патологические фенотипы, такие как рак, СД, болезнь Паркинсона, ИМ и ИБС [19-21].

Полиморфные варианты гена *VDR* могут потенциально влиять на экспрессию *VDR* и стабильность мРНК *VDR* [7].

FokI полиморфизм гена *VDR* локализуется во втором экзоне пятого кодона [22] и характеризуется заменой тимина на цитозин в иницирующем кодоне ATG→ACG. Среди множества различных видов полиморфизма гена *VDR* данный полиморфизм является единственным не связанным с другими полиморфизмами гена *VDR*, а также единственным полиморфизмом, который приводит к двум различным белковым продуктам *VDR* [23].

Минорная f (T) аллель данного гена кодирует протеин полной длины из 427 аминокислот, при этом инициация трансляции возникает на первом ATG сайте, в то время как у носителей F (C) аллеля трансляция начинается со второго стартового кодона ATG во втором экзоне. Таким образом, F (C) аллель кодирует укороченный на 3 аминокислоты протеин, который в 1,7 раз эффективнее длинного для трансактивации генов-мишеней за счет более активной транскрипции [7]. Следовательно, FF генотип гена *VDR* может играть существенную роль в развитии ИБС косвенно через развитие дефицита витамина D [7].

Эти данные подтверждены также анализом 20 клеточных линий фибробластов, в котором было выявлено, что укороченный протеин, кодируемый F аллелью, активнее взаимодействует с транскрипционным фактором за счёт особых генетических эффектов в зоне промотера таргетных генов. Таким образом, некоторые промотерные участки таргетных генов для *VDR* чувствительны к этим зависимым от генотипа различиям в активности [8].

Результаты исследований связи FokI полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. He L, Wang M [16] показали связь между FokI полиморфизмом гена *VDR* и ИБС в китайской популяции, но при этом Pan XM, et al. [22] при исследовании, проведенном также в китайской популяции, подобной связи не обнаружили. Это может

быть объяснено небольшим объемом выборок обследованных. Shanker J, et al. при исследовании в индийской популяции также не выявили ассоциации между FokI полиморфизмом гена *VDR* и ИБС [23]. Возможно, это связано с особенностями распределения полиморфных вариантов гена *VDR* в различных популяциях.

Результаты исследований Hossein-Nezhad A, et al. показали, что дефицит витамина D встречается реже у пациентов с FF генотипом гена *VDR*, что подразумевает защитную роль F аллеля в развитии ИБС [9].

Эти данные подтверждаются результатами мета-анализа Lu S, et al., проведенного в 2016г. Авторы показали, что у носителей FF генотипа гена *VDR* отмечалось снижение риска ИБС на 19% [7].

TaqI, ApaI и BsmI полиморфизмы гена *VDR* взаимосвязаны и локализуются между восьмым и девятым экзонами в 3-концевом регионе гена *VDR*, содержащем микросателлитные последовательности разной длины — короткой (S) и длинной (L), что может оказывать влияние на трансляционную активность и стабильность мРНК *VDR* [16].

Выделяют 3 основных гаплотипа гена *VDR* с различной активностью [16]:

- 1) baT гаплотип — выявляется у 48% популяции;
- 2) BAт гаплотип — встречается в 40% случаев;
- 3) bAt гаплотип — встречается существенно реже.

Не было выявлено различий между гаплотипами в отношении регуляции стабильности матричной РНК. Выявлена лишь тенденция для BAт гаплотипа к экспрессии более высоких уровней матричной РНК в моноцитах по сравнению с уровнем экспрессии у носителей baT гаплотипа [16].

По результатам проспективного исследования DIABHYCAR установлено, что bAt гаплотип гена *VDR* (AAC) был связан с повышенным риском ИБС у пациентов с диабетом 2 типа. Этот эффект был не зависим от влияния других известных ФР ССЗ [24].

BsmI и ApaI полиморфизмы гена *VDR* контролируют экспрессию белков за счет регуляции стабильности матричной РНК и локализуются в 8 интроне 3-регуляторного региона. Это наиболее характерно для рецепторов стероидных гормонов, которые содержат большие регуляторные регионы. У пациентов — носителей BB и Bb генотипов гена *VDR* отмечалась более высокая распространенность артериальной гипертензии. Была отмечена связь bb/Aa генотипа с ишемическим инсультом [25].

В арабской популяции El-Barbary AM, et al. обнаружили связь bb генотипа гена *VDR* и атеросклеротического поражения сосудов [26], в то время как Al-Ghamdi AS, et al. [27] сообщили об отсутствии связи данного генотипа с ИБС в Саудовской Аравии. Небольшое количество обследованных пациентов может частично объяснить противоречивые результаты.

При стратифицированном анализе BsmI полиморфизма гена *VDR* по этническому признаку было вы-

явлено повышение риска ИБС в европейской популяции у носителей b (A) аллеля на 23% по сравнению с носителями B (G) аллеля. При этом у носителей bb (AA) и Bb (AG) генотипов риск ИБС был на 56% и 20% выше, чем у носителей BB (GG) генотипа [28].

В азиатской популяции не выявлено ассоциации BsmI полиморфизма *VDR* с риском ИБС. Это может быть связано с тем, что аллели данного полиморфизма расположены между 8-ым интроном и 9-ым экзоном гена *VDR*, который имеет несбалансированное сцепление в различных этнических группах [28].

ApaI полиморфизм гена *VDR* влияет на стабильность матричной РНК [29]. Поскольку *VDR* играет важную роль в передаче сигналов витамина D, можно предположить, что ApaI полиморфизм гена *VDR* также может влиять на риск ИБС либо за счет изменения чувствительности рецептора к лигандам, либо за счет ген-генных взаимодействий или влияний окружающей среды на гены.

Носительство Aa (CA) генотипа гена *VDR* ассоциировалось со снижением риска ИБС у больных СД 2 типа, и, вероятно, данный генотип может быть связан с низким риском ИБС, но для подтверждения этого требуется проведение более крупных исследований [24].

TaqI полиморфизм гена *VDR* был описан в 1994г [28]. Он обусловлен заменой тимина на цитозин в 352 кодоне. Это приводит к замене кодона AUU (изолейцин) на AUG (метионин) [10]. По результатам метаанализа, tt генотип связан с повышенным риском ИБС в диапазоне от 14% до 27% в различных исследованиях [30].

Результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. Так, например, результаты метаанализа, проведенного Alizadeh S, et al., не показали связи FokI, BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмов гена *VDR* с риском ИБС [30], что может быть связано с различной встречаемостью вышеуказанных генотипов в различных этнических и расовых группах. Например, встречаемость f аллеля (FokI полиморфизм) гена *VDR* была реже среди африканцев, чем среди азиатов, тогда как B аллель BsmI полиморфизма гена *VDR* имеет более низкую встречаемость у азиатов, чем у европейцев и африканцев [16]. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные встречаемости FokI, BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмов гена *VDR* и их связи с риском ИБС и особенностями её клинического течения в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Prabhakar P, et al. в своем исследовании не установили связи между носительством различных генотипов ApaI и TaqI полиморфизма гена *VDR* и развитием ишемического инсульта. У обследованных — носителей ff генотипа гена *VDR*, риск ишемического инсульта повышался в 2,97 раз, у носителей Ff генотипа — в 1,52 раза. Гомозиготное носительство f ал-

леля гена *VDR* ассоциировалось с повышением уровня общего холестерина. Носительство bb генотипа гена *VDR* повышало риск ишемического инсульта в 1,76 раз. Кроме этого, авторами установлено, что лица с дефицитом витамина D (при его уровне в плазме крови <20 мг/мл) также имеют повышенный риск возникновения ишемического инсульта [31].

TaqI, ApaI и BsmI полиморфизмы гена *VDR* могут влиять на экспрессию мРНК *VDR* и способствовать снижению уровня витамина D у пациентов с ИБС. Хотя генетические факторы вносят существенный вклад в изменчивость циркулирующих уровней витамина D, при этом наследуемость оценивается в 30-40% [28]. Несбалансированность связей наблюдалась только в данных трех полиморфизмах гена *VDR*, и они находились в одном гапloidном домене с 3-регуляторным доменом. Гапloidный домен включает 4-9 экзонов и 3-регуляторный домен, что связано с регуляцией экспрессии генов, особенно с регуляцией стабильности мРНК.

По-видимому, у носителей прогностически неблагоприятных генотипов гена *VDR* также отмечается сниженная способность к ингибции сигнального пути NF-κB. NF-κB, в свою очередь, пролонгирует активацию макрофагов и повышает экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах, тем самым поддерживая развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [32].

Эпигенетические механизмы регуляции рецептора витамина D

Результаты исследований последних лет показали, что функционирование 80% генома заключается в эпигенетической регуляции экспрессии генов, кодирующих протеины. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, которые являются важнейшими регуляторами экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. МикроРНК — это одноцепочечные молекулы-регуляторы 30% всех генов. Они имеют специфическую, напоминающую шпильку, структуру, длину от 19 до 24 нуклеотидов, которые образуются из более длинных РНК-предшественников [6]. МикроРНК подавляют экспрессию генов, кодирующих протеины на стадии посттранскрипции за счёт неполной гибридизации с 3-регуляторной нетранслируемой областью мРНК, которая имеет комплементарные сайты.

МикроРНК представляют из себя эффективные посттранскрипционные регуляторы генной экспрессии [6]. Они управляют сложными посттранскрипционными регуляторными сетями, необходимыми для регуляции экспрессии генов. Таким образом, микроРНК необходимы для тонкой транскрипционной регуляции экспрессии генов, но они также могут играть различные роли в пролиферации, дифференцировке и функционировании определенных типов клеток.

В организме человека в настоящее время выявлено 1 тыс. микроРНК, 50 из которых, вероятно, связаны с риском ССЗ [29].

МикроРНК, как и цитокины, образуют взаимосвязанную регуляторную систему, которая контролирует апоптоз, пролиферацию, дифференцировку тканей. МикроРНК играют важную роль в нормальной физиологии организма, облегчая экспрессию генов в сложных тканевых системах, но и имеют значение в развитии патологических состояний, включая дисфункцию эндотелия, формирование с последующим разрывом атеросклеротической бляшки [33, 34]. Некоторые микроРНК рассматривают как возможные диагностические маркеры ИБС [6, 34].

Экспрессионная активность гена *VDR* может модулироваться как самим витамином D, так и другими факторами, играющими важную роль в эпигенетических модификациях, такими как микроРНК [35].

Регуляторные сети микроРНК особенно важны для сигнальных молекул, к которым относится витамин D, оказывающих плеiotропное действие на различные органы и ткани организма. В недавних исследованиях показана роль 1,25(OH)D в эпигенетической регуляции генов, особенно в качестве модулятора функции микроРНК [36].

Показано, что экспрессия *VDR* коррелирует с экспрессией таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1, 6 и 8, и может регулироваться микроРНК [36]. Авторы объясняют данную корреляцию тем, что микроРНК могут играть решающую роль в связанных с ожирением изменениях экспрессии *VDR* посредством местного влияния витамина D в развитии локального воспаления в жировой ткани, однако для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие исследования [37].

Как уже ранее упоминалось, витамин D подавляет экспрессию проангиогенной микроРНК-155, которая представляет из себя отрицательный регулятор экспрессии супрессора передачи сигналов цитокинов, путем ингибирования патогенетического пути NF-κB [35].

Потенциальный сайт связывания микроРНК-125b был идентифицирован в 3-нетранслируемой области гена *VDR* человека [38], где локализованы BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмы гена *VDR*, которые потенциально могут оказывать влияние на взаимодействие микроРНК-125b и гена *VDR*. В исследовании на культуре клеток MCF-7 (эпителиоподобная клеточная линия, полученная из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека) установлено, что повышенная экспрессия микроРНК-125b сопровождалась снижением уровня эндогенного белка *VDR* на 40% [38].

Экспрессия *VDR* в висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением отрицательно коррелировала с уровнями микроРНК-125a-5p, микроРНК-125b-5p и микроРНК-214-3p [36].

Сайт связывания микроРНК-21 также расположен в 3-регуляторном домене гена *VDR* [38] и, как и в случае с микроРНК-125b, потенциально может подвергаться влиянию одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена *VDR*, локализованных в данной области. МикроРНК-21 экспрессируется в эндотелиоцитах и регулирует их функции. Результаты исследований, посвященных поиску роли данной микроРНК в атерогенезе, противоречивы. Lisse TS, et al. в 2013г установили, что при увеличении экспрессии микроРНК-21 в эндотелиоцитах снижается их миграция и пролиферация, что может свидетельствовать об антиангиогенной функции данной микроРНК. Экспрессия микроРНК-21 существенно повышена в атеросклеротических бляшках и макрофагах [30]. Следовательно, повышенная экспрессия микроРНК-21 может указывать на прогрессирующий рост атеросклеротических бляшек.

МикроРНК взаимодействуют с 3-нетранслируемым регионом таргетной мРНК посредством комплементарности с её последовательностями, и в первую очередь подавляют экспрессию генов, вызывая деградацию или ингибирование трансляции транскриптов посредством частичного комплементарного связывания пар оснований с тремя первичными нетранслируемыми или экзонными областями. На функционирование микроРНК также могут повлиять и другие факторы, прежде всего изменения структуры генов — генетические полиморфизмы, амплификация, делеция генов, нарушение процессинга и метилирование [37].

VDR может либо подавлять, либо индуцировать микроРНК посредством двух механизмов:

1) прямой регуляции транскрипции через промотерные последовательности гена *VDR* или гена микроРНК;

2) косвенной регуляции с вовлечением других транскрипционных факторов.

МикроРНК, в свою очередь, могут регулировать действие, синтез и метаболизм витамина D или сами подвергаться влиянию сигналов *VDR* благодаря механизмам динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и/или к ингибции трансляции [30].

Заключение

Таким образом, в последние годы активно исследуется роль генетического полиморфизма гена *VDR* и микроРНК в развитии ИБС и её осложнений. Результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы, что может быть связано с различной встречаемостью вышеуказанных генотипов в различных этнических и расовых группах. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные встречаемости FokI, BsmI, ApaI и TaqI полиморфизмов гена *VDR* и их связи с риском ИБС и особенностями её клинического течения в Северо-Западном регионе Российской Федерации.

Экспрессия VDR может регулироваться микроРНК-125a-5p, микроРНК-125b-5p, микроРНК-214-3p и микроРНК-21 и иметь отрицательную корреляционную связь с уровнем провоспалительных цитокинов, однако для подтверждения этих данных требуется проведение более крупных исследований. В литературе имеются единичные работы, показавшие, что вышеуказанные микроРНК сами могут подвергаться влиянию полиморфных вариантов гена *VDR* благодаря механизмам

динамической обратной связи, что может приводить к дестабилизации мРНК и к ингибции трансляции. Поэтому исследование генетических и эпигенетических факторов, регулирующих экспрессию и функционирование VDR, крайне актуально.

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

Литература/References

- Ragino Yul, Kuzminykh NA, Sherbakova NA, et al. Prevalence of coronary heart disease (according to epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in a population aged 25-45 years in Novosibirsk. *Russ J Cardiol*. 2019;24(6):78-84. (In Russ.) Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и её ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(6):78-84. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
- Gilbert K, Malick M, Madingou N, et al. Metabolites derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids are important for cardioprotection. *Eur J Pharmacol*. 2015;769:147-53. doi:10.1016/j.ejphar.2015.11.010.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41:407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLoS One Res*. 2018;13(1):e0190549. doi:10.1371/journal.pone.0190549.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(9):2261-6. doi:10.1161/ATVBAHA.112.301120.
- Zhang B-K, Lai X, Jia S-J. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective. *Discov Med*. 2015;19(103):73-80.
- Lu S, Guo S, Hu F, et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(21):pe3467. doi:10.1097/MD.0000000000003467.
- Jeon S-M, Shin E-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*. 2018;50(4):20. doi:10.1038/s12276-018-0038-9.
- Hosseini-Nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin d status and vitamin d3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58725. doi:10.1371/journal.pone.0058725.
- Lin L, Zhang L, Li C, et al. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci*. 2019;20(10):984-95. doi:10.2174/1389203720666190807130504.
- Mazaira GI, Zgajnar NR, Lotufo CM, et al. Nuclear Receptors: A Historical Perspective. *Methods Mol Biol*. 2019;1966:1-5. doi:10.1007/978-1-4939-9195-2_1.
- Valcheva P, Cardus A, Panizo S. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):247-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.911.
- Yao T, Ying X, Zhao Y, et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2015;22:8:633-50. doi:10.1089/ars.2014.5887.
- Tay HM, Yeap WH, Dalan R, et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. *Faser J*. 2020;34(8):11133-42. doi:10.1096/fj.20200822R.
- Martinez-Moreno JM, Herencia C, Montes de Oca A, et al. Cardiomyocyte-Specific Vitamin D modulates tissue factor and protease-activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. *FASEB J*. 2016;30(3):1367-76. doi:10.1096/fj.15-272872.
- He L, Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:6224-9.
- Abu EI, Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms (Taql and Apal) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015;35:391-5. doi:10.3109/10799893.2014.959593.
- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;85(10):3294-8. doi:10.1073/pnas.85.10.3294.
- Dorsch MP, Nemerovski CW, Ellingrod VL, et al. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(5):439-45. doi:10.1177/1074248413517747.
- Lin C-H, Chen K-H, Chen M-L, et al. Vitamin D receptor genetic variants and Parkinsons disease in a Taiwanese population. *Neurobiol Aging*. 2014;35(5):1212.e11-3. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.10.094.
- Rivera-Leon EA, Palmeros-Sanchez B, Llama-Covarrubias IM, et al. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (Taql and Apal) and circulating osteocalcin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Endokrynol Pol*. 2015;66(4):329-33. doi:10.5603/EP.2015.0042.
- Pan XM, Li DR, Yang L, et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. *DNA Cell Biol*. 2009;28(10):521-5. doi:10.1089/dna.2009.0908.
- Shanker J, Arvind P, Maitra A, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease: the Indian atherosclerosis research study. *Coronary artery disease*. 2011;22(5):324-32. doi:10.1097/MCA.0b013e3283472a57.
- Ferrarezi DAF, Belli-Muñoz N, Dubois-Laforge D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics: The DIABHYCAR prospective study. *Diabetes and Metabolism*. 2013;39(3):263-70. doi:10.1016/j.diabet.2012.11.004.
- Shikh EV, Milotova NM. The role of polymorphism of the VDR gene encoding the vitamin D receptor in the pathogenesis of arterial hypertension. *Biomedicine*. 2009;1:55-67. (In Russ.) Ших Е.В., Милотова Н.М. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии. *Биомедицина*. 2009;1:55-67.
- El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in rheumatoid arthritis and its association with atherosclerosis. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*. 2015;42:145-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.011.
- Al-Ghamdi AS, Lyer AP, Gull M, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular disease in saudi population. *Indian Journal of Applied Research*. 2017;7(5):601-4.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994;367:284-7.
- Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. MicroRNAs in the diagnosis of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Therapeutic Archives*. 2016;10:87-92. (In Russ.) Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А. и др. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Терапевтический Архив*. 2016;10:87-92. doi:10.17116/terarkh20168867-92.
- Lisse TS, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and MicroRNAs in Bone. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2013;23(3):195-214. doi:10.1615/critrevukaryotgeneexpr.2013007147.
- Prabhakar P, Majumdar V, Kulkarni GB, Christopher R. Genetic variants of vitamin D receptor and susceptibility to ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;456(2):631-6. doi:10.1016/j.bbrc.2014.12.007.
- Huang Z, Zhang Y, Li H, et al. Vitamin D promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting LCN2-modulated NF-κB pathway activation through RPS3. *Cell Death and Disease*. 2019;10(936). doi:10.1038/s41419-019-2177-x.
- Nishiguchi T, Imanishi T, Akasaka T. MicroRNAs and cardiovascular diseases. *BioMed Res Int*. 2015;682857. doi:10.1155/2015/682857.
- Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, et al. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One*. 2014;9(11):e11537. doi:10.1371/journal.pone.0111537.
- Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016;8(3):135. doi:10.3390/nu8030135.
- Jonas MI, Kurylowicz AA, Bartoszewicz Z, et al. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals Is Regulated by miRNA and Correlates With the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5272. doi:10.3390/ijms20215272.
- Zhou Q, Luo L, Wang X, Li X. Relationship between single nucleotide polymorphisms in the 3'UTR of amyloid precursor protein and risk of Alzheimers disease and its mechanism. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20182485. doi:10.1042/BSR20182485.
- Mohri T, Nakajima M, Takagi S. MicroRNA Regulates Human Vitamin D Receptor. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1328-33. doi:10.1002/ijc.24459.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2021-4385

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений

Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Черныш Н. Ю., Берестовская В. С., Жиленкова Ю. И., Кухарчик Г. А., Пармон Е. В.

В конце прошлого века и особенно в первые два десятилетия XXIV в клинической лабораторной диагностике России произошёл гигантский технологический прорыв. Переход от ручных методик к высокотехнологичным и высокопроизводительным автоматизированным системам изменил суть и возможности лабораторной медицины. Лаборатория стала высокотехнологичным, быстро развивающимся отделением медицинских организаций. Вслед за изменениями технологий начал меняться спектр исследований, вырос список лабораторных тестов, доступных для оценки состояния пациента. Динамика этих изменений с каждым годом нарастает. Простые рутинные методики, практиковавшиеся для всех больных, дополняются более специфичными тестами. Место традиционных рутинных тестов определено многолетним опытом их использования, при этом современные анализаторы позволяют использовать в клинической практике тесты с высоким уровнем убедительности и достоверности рекомендаций, которые в условиях доказательной медицины дают возможность клиницисту провести персонализированный диагностический поиск. В то же время для использования всех возможностей лабораторной медицины в образовательные траектории на разных этапах подготовки врача должна быть включена дисциплина "Клиническая лабораторная диагностика".

Ключевые слова: лабораторная медицина, клиническая лабораторная диагностика, образование, подготовка медицинских кадров.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Вавилова Т. В.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Сироткина О. В. — д.б.н., профес-

сор кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-3594-1647, Черныш Н. Ю. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-3800-2680, Берестовская В. С. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5916-8076, Жиленкова Ю. И. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2756-0334, Кухарчик Г. А. — д.м.н., доцент, декан лечебного факультета, зам. директора по учебной и методической работе Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8480-9162, Пармон Е. В. — к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования, ORCID: 0000-0002-0852-631X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vtv.lab.spb@gmail.com

ЗЕТ — зачетная единица трудоемкости, ИМ — инфаркт миокарда, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СТн — сердечный тропонин, ФГОС — федеральный государственный образовательный стандарт, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 03.03.2021

Рецензия получена 15.03.2021

Принята к публикации 22.03.2021



Для цитирования: Вавилова Т. В., Сироткина О. В., Черныш Н. Ю., Берестовская В. С., Жиленкова Ю. И., Кухарчик Г. А., Пармон Е. В. Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4385. doi:10.15829/1560-4071-2021-4385

Laboratory medicine in modern teaching clinical physicians

Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Chernysh N. Yu., Berestovskaya V. S., Zhilenkova Yu. I., Kukharchik G. A., Parmon E. V.

At the end of the last century and, especially, in the first two decades of the 21st century, a significant technological breakthrough took place in clinical laboratory diagnostics in Russia. The transition from manual techniques to high-tech and high-performance automated systems has changed the potential of laboratory medicine. The laboratory has become a high-tech, rapidly developing branch of medical organizations. Following the changes in technology, the range of diagnostic tests began to alter, while the list of laboratory tests available grew. These dynamics are growing every year. Simple routine techniques, practiced for all patients, are complemented by more specific tests. The place of conventional routine tests has been determined by many years of practical experience, while modern analyzers allow the use of tests with a high evidence value of recommendations, which, in the context of evidence-based medicine, enable the clinician to conduct a personalized diagnostic search. At the same time, in order to use all the possibilities of laboratory medicine, the discipline Clinical Laboratory Diagnostics should be included in educational programs at different stages of a doctor's training.

Keywords: laboratory medicine, clinical laboratory diagnostics, education, training of healthcare professionals.

Relationships and Activities: none.

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

Vavilova T. V.* ORCID: 0000-0001-8537-3639, Sirotkina O. V. ORCID: 0000-0003-3594-1647, Chernysh N. Yu. ORCID: 0000-0002-3800-2680, Berestovskaya V. S. ORCID: 0000-0001-5916-8076, Zhilenkova Yu. I. ORCID: 0000-0003-2756-0334, Kukharchik G. A. ORCID: 0000-0001-8480-9162, Parmon E. V. ORCID: 0000-0002-0852-631X.

*Corresponding author: vtv.lab.spb@gmail.com

Received: 03.03.2021 **Revision Received:** 15.03.2021 **Accepted:** 22.03.2021

For citation: Vavilova T. V., Sirotkina O. V., Chernysh N. Yu., Berestovskaya V. S., Zhilenkova Yu. I., Kukharchik G. A., Parmon E. V. Laboratory medicine in modern teaching clinical physicians. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4385. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4385

Развитие лабораторной медицины

Темпы развития лабораторной медицины в России привели к стремительному расширению диагностических возможностей, и вместо ограниченного перечня рутинных тестов у клинициста появились десятки, а в некоторых лабораториях сотни тестов, которые можно назначить для оценки состояния пациента. Крупные сетевые лаборатории предоставляют возможность выполнения тестов уже по нескольким тысячам различных параметров. При этом лабораторные исследования, оплачиваемые из собственных средств, могут быть рекомендованы как лечащим врачом, так и выбраны пациентом, исходя из информации, полученной из разнообразного перечня источников, включая Интернет-ресурсы и средства массовой информации. Доступность широкого спектра лабораторных тестов требует от клинициста знаний в отношении клинической значимости, источников изменчивости, влияния лекарственных препаратов и правил подготовки к исследованию и других факторов, определяющих результат лабораторного исследования у отдельного пациента. Необходимо понимание связи лабораторного теста с клинической задачей: диагностическим поиском, оценкой эффективности проводимого лечения, прогнозом заболевания, мониторингом возможных побочных действий лекарств и т.д. Например, исследование N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови при хронической сердечной недостаточности рекомендовано для разграничения острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и несердечных причин одышки при госпитализации, оценки тяжести ОДСН, определения срока безопасной выписки. Определение концентрации в крови NT-proBNP для стратификации риска, прогноза течения заболевания и оценки проводимого лечения рекомендуется при выписке, а также на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. В зависимости от цели, с которой проводится данное лабораторное исследование, выбирается технология: исследование по месту лечения или тестирование в лаборатории, дискриминационные значения NT-proBNP для трактовки результата: постепенное развитие или острый дебют заболевания, и выбирается терапия [1].

Не менее ярким примером является эволюция использования теста для определения сердечного тропонина (СТн) и клинических понятий, связанных с внедрением этого теста. Доступность лабораторного теста для практических лабораторий и накопленный объём данных позволили Европейскому обществу кардиологов (European Society of Cardiology) совместно с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) на рубеже XX и XXI вв пересмотреть классическое определение инфаркта миокарда (ИМ). Понятие ИМ стало базиро-

ваться на повреждении миокарда, выявляемом при помощи биомаркеров, прежде всего на обнаружении в крови СТн, в условиях острой ишемии миокарда. Аналитические характеристики тропонинового теста совершенствовались, и в последние годы мировые и отечественные общества кардиологов стали делать акцент на преимуществах определения высокочувствительного СТн. Применение тропонинового теста в высокочувствительном формате оказалось для клиницистов новым вызовом — как ориентироваться в многообразии тестов, что такое 99-й перцентиль верхнего референсного предела для здоровой популяции, какой формат теста выбрать и как правильно интерпретировать результат у пациента.

Высокочувствительные (high-sensitivity) тесты последнего поколения способны получить определяемые концентрации СТн в крови $\geq 95\%$ обследуемых лиц из когорты здоровой популяции. Таким образом, потребовалась новая концепция, разграничивающая ИМ и повреждение миокарда. Повреждение миокарда является отдельным клиническим состоянием, которое выявляется по повышенному СТн, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, но без признаков острой ишемии, и не является ИМ. Ключевым лабораторным критерием для ИМ 1 и 2 типа, а также острого повреждения миокарда считается динамика уровня СТн. При хроническом повреждении миокарда длительное повышение СТн сохраняется без существенных изменений. При этом необходимо помнить, что индивидуальный ишемический порог у пациента существенно варьирует в зависимости от степени выраженности воздействующего фактора и тяжести сопутствующего заболевания сердца. Все эти факторы требуют достаточной осведомленности врача в области лабораторной медицины. Не случайно в 4-ом универсальном определении ИМ появился раздел, описывающий аналитические вопросы при определении СТн [2].

Не последнее место в доступности определённого теста в лаборатории медицинской организации играет и экономическая составляющая. Вопреки расхожему мнению о “затратности” лабораторных исследований, лаборатория потребляет всего $\sim 5\%$ расходов медицинских организаций [3], при этом правильно выбранный тест может позволить сократить затраты на лечение пациента. В частности, протокол антибиотикотерапии, основанный на уровне прокальцитонина, демонстрирует безопасное сокращение продолжительности приема антибиотиков без развития осложнений или побочных эффектов после кардиохирургических операций у взрослых и детей. Экономическая эффективность стратегии с учетом результатов лабораторного теста основывается на снижении стоимости антибиотиков, снижении времени нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре в целом [4, 5].

Сегодня обсуждается переход к модели ценностно-ориентированного здравоохранения. Под ценностью подразумевается определенный этический оттенок, прежде всего в виде значимости и важности для самого пациента. Взгляд со стороны пациентов — это оценка не особенностей медицинской технологии, а улучшение качества медицинской помощи при внедрении новых технологических решений в практическое здравоохранение. Доступность и грамотный выбор лабораторных тестов обеспечивают персонализированный подход к лечению пациентов с применением эффективных медицинских технологий [6].

Произошедшие преобразования лабораторной науки привели к очевидному выводу, что знания о возможностях лабораторной медицины, об особенностях проведения различных исследований, правилах подготовки пациентов к исследованию, трактовке и сопоставлении полученных данных необходимо осваивать в программе специалитета в базовом объеме, а узконаправленные, точные знания лабораторных возможностей для различных клинических дисциплин должны в обязательном порядке сопровождать обучение в ординатуре по клиническим специальностям. Более того, сейчас становится очевидным, что изменения в лабораторных стандартах, расширение палитры лабораторных маркеров и необходимость следить за этими изменениями и в них разбираться приведут к тому, что в рамках непрерывного медицинского образования 36-часовые циклы по лабораторной диагностике для клинических специальностей могут стать одним из модулей, который будет выбираться специалистом для усовершенствования своих компетенций в узкой специализации на протяжении всей практической работы.

Интерес к специальности и возможностям лаборатории растет, однако в программе специалитета большинства высших учебных заведений нашей страны программ по “Клинической лабораторной диагностике” не предусмотрено даже в вариативной части, это не предусмотрено и в действующем федеральном государственном образовательном стандарте (ФГОС) высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (уровень специалитета) [7]. Образование по лабораторным методам студенты получают отрывочное, на разных кафедрах и в том понимании, которое имеет не профильный преподаватель. Часто это устаревшие методы, ушедшие технологии или, наоборот, методы, применение которых возможно только в научных целях. Не формируется представление о лабораторном алгоритме, порядке и объеме лабораторных назначений, этапах лабораторного процесса. Нет понимания, как и зачем объяснять пациенту значимость подготовки к исследованию. Отсутствует представление о специфичности и чувствительности лабораторного теста, о возмож-

ности выбора технологии в диагностике, что можно обнаружить рутинным мазком, а для чего непременно надо использовать молекулярно-генетические методы и надо или нет назначать эти исследования вместе. Трудности выявляются и на постаналитическом этапе, когда зачастую объяснить и понять полученный результат клиницист затрудняется. В то же время в профессиональном стандарте врача-лечебника (врач-терапевт участковый) трудовая функция 3.1.2. “Проведение обследования пациента с целью установления диагноза” содержит следующее: “Направление пациента на лабораторное обследование при наличии медицинских показаний в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи с учетом стандартов медицинской помощи” [8].

И наконец, процедура допуска специалиста к медицинской деятельности — аккредитация — на третьем этапе содержит ситуационные задачи, первый вопрос которых посвящен выбору лабораторного теста, а для некоторых диагнозов таких вопросов может быть несколько [9]. Студент же, получив диплом, чаще всего так и не понял, зачем ему нужны лабораторные тесты и в итоге назначает обследование бессистемно.

Таким образом, в настоящее время назрела необходимость включения в программы подготовки врачей клинических специальностей компетенций по лабораторной медицине на всех уровнях образования, начиная со специалитета и продолжая в рамках непрерывного медицинского образования.

Опыт кафедры лабораторной медицины и генетики в практике обучения студентов по направлению “Лечебное дело”

В рамках эксперимента по подготовке специалистов по направлению “Лечебное дело” в Институте медицинского образования ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России (Центр Алмазова), стартовавшего в 2018г, в программу специалитета включены 2 основных блока по направлению “Лабораторная медицина” на 3 и 6 курсе, общей продолжительностью 144 ч (4 ЗЕТ).

Встреча со студентами на 3 курсе готовит их к работе с результатами лабораторных данных пациентов на клинических дисциплинах — пропедевтике, терапии, общей хирургии. Также происходит знакомство с основными лабораторными технологиями, объясняются правила выбора методов, их чувствительность и специфичность, особенности подготовки пациентов к исследованию (табл. 1).

В результате этой подготовки во время обучения студент учится на протяжении 3, 4 и 5 курса использовать полученные знания, видит результаты принятых решений и понимает для каких целей какие проводятся назначения и как их объяснить.

Вторая встреча с лабораторной медициной на 6 году обучения связана с проникновением в более тонкие и глубокие структуры выбора лабораторных тестов, формированием лабораторно-диагностических алгоритмов и применением знаний из опыта, полученного на клинических дисциплинах: кардиологии, ревматологии, эндокринологии, гематологии, хирургии для обоснования этих программ, оценки заключений, планирования динамического обследования пациентов.

Практика использования знаний лабораторной медицины на протяжении четырех лет обучения и корректировка этих знаний специалистами клинической лабораторной диагностики позволяют врачу-лечебнику в повседневной работе своевременно и четко составлять программу обследования пациента и грамотно трактовать полученные результаты. Кроме того, используя возможности образовательного эксперимента, в качестве электива в программу специалитета “Лечебное дело” внесены 2 дисциплины с программой освоения объемом 36 ч (1 ЗЕТ). Один электив рассчитан на освоение специфики ла-

бораторной диагностики в акушерско-гинекологической практике в 11 семестре обучения.

Второй электив “Лабораторные исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях” учитывает структуру заболеваемости в стране и специфику медицинской деятельности Центра Алмазова [10] и по времени проведения (4 курс) совпадает с большими блоками терапевтических дисциплин, в первую очередь, конечно, с кардиологией.

Взросшие возможности биохимических исследований в диагностике острых и хронических заболеваний сердца, нарушения гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями диктуют необходимость включить в подготовку врача формирование соответствующих компетенций. Изучение дисциплины “Лабораторные исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях” направлено на формирование у обучающихся профессиональных компетенций, отражающих готовность будущего врача к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания, и общепрофессиональных компетенций, отражающих необходимость молодого специалиста обладать способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач.

Для освоения указанных компетенций разработаны разделы дисциплины (табл. 2), позволяющие студенту впоследствии соответствовать требованиям профессиональных стандартов [11, 12].

Опыт кафедры лабораторной медицины и генетики в практике обучения врачей клинических направлений на последипломном уровне

Многолетний опыт Центра Алмазова по подготовке ординаторов и профессиональное взаимодей-

Таблица 1
Содержание дисциплины “Лабораторная медицина” для студентов по направлению “Лечебное дело”, структурированное по разделам

№	Наименование раздела
1	Лабораторная медицина в современных условиях
2	Специфичность и чувствительность лабораторных тестов
3	Этапы лабораторных исследований
4	Лабораторная гематология
5	Общеклинические методы исследования
6	Нарушения системы гемостаза
7	Биохимические исследования в клинической практике
8	Молекулярно-биологические методы исследований

Таблица 2
Содержание дисциплины “Лабораторные исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях”, структурированное по разделам

№	Наименование раздела
1	Организация работы экспресс-лаборатории кардиологического и кардиохирургического стационара
2	Биохимические лабораторные исследования в оценке стабильного кардиологического больного
3	Физиология свертывания и патогенез нарушений у кардиологических больных. Маркеры активации свертывания и методы их определения
4	Гематологические исследования в кардиологической практике. Анемия у кардиологического больного — диагноз, значение, контроль терапии
5	Лабораторные исследования в оценке кардиологических рисков
6	Лабораторная поддержка анти тромботической терапии
7	Сахарный диабет и кардиологическая патология — клинко-лабораторные параллели
8	Лабораторное обеспечение диагностики острого коронарного синдрома. Третье определение инфаркта миокарда — что нового в лабораторной диагностике
9	Терапевтический лекарственный мониторинг у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями
10	Определение и лабораторная диагностика кардио-ренального синдрома
11	Работа в кабинете контроля антикоагулянтной терапии

ствие кафедр в подготовке специалистов различных направлений сформировало модули по разделам лабораторной медицины в программах различных клинических направлений с учетом специфики обучающихся.

В рамках дисциплин внутренних болезней наиболее актуальны лабораторная гематология, гемостаз и биохимические исследования, для урологии и гинекологии — диагностика инфекционных агентов. Молекулярно-генетические методы так значимо вошли в практику современной лаборатории, что знакомство с ними необходимо и кардиологам, и гематологам, и эндокринологам, и акушерам.

Еще раз подтвердить необходимость введения программ — модулей по лабораторной медицине, можно, обращаясь к профессиональным стандартам. Например, профессиональный стандарт врача-кардиолога в трудовой функции 3.1.1. “Проведение обследования пациентов при заболеваниях и (или) состояниях сердечно-сосудистой системы с целью постановки диагноза” содержит следующее: “Направление пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на лабораторное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями” [11]. Кроме того, в профстандарте есть указание на проведение лабораторной диагностики экспресс-методами, в т.ч. определение уровня СТн в крови, а также необходимость иметь навыки интерпретировать и анализировать результаты дополнительного лабораторного обследования пациентов с заболеваниями и (или) состояниями сердечно-сосудистой системы [11].

Одновременно очень важным аспектом подготовки врача по направлению “Клиническая лабораторная диагностика” остается высокий уровень знаний по базовым клиническим дисциплинам, который можно и нужно совершенствовать участием в клинических разборах, консилиумах. В профессиональном стандарте “Специалист в области клинической лабораторной диагностики” врачебная трудовая функция 3.2.1. включает консультирование врачей-специалистов на этапе назначения клинических лабораторных исследований, медицинских работников и пациентов по особенностям взятия, транспортировки и хранения биологического материала, по правилам и методам проведения исследований при выполнении клинических лабораторных исследований по месту взятия биологического материала (point-of-care testing), врача-клинициста на этапе интерпретации результатов клинических лабораторных исследований, а также составление клинко-лабораторного заключения по комплексу результатов клинических лабораторных исследований [12], которое без взаимодействия с клиницистами невозможно.

Результатом работы с ординаторами и консультативной деятельности сотрудников кафедры по трактовке полученных данных лабораторных иссле-

дований стало создание программ дополнительного профессионального образования в системе непрерывного медицинского образования для специалистов клинических направлений. Циклы по оценке гемостаза, патологии системы крови, инновационным методам лабораторной диагностики аккредитованы для освоения по направлениям терапия, кардиология, сердечно-сосудистая хирургия и т.д. Нельзя сказать, что среди слушателей этих циклов преобладают клиницисты, но регулярно эти образовательные модули выбирают практикующие врачи.

Помимо образовательных программ, важность и необходимость получения знаний по лабораторной медицине клиницистами подтверждается слушателями лабораторных вебинаров на образовательном портале Фармамед [13]. Кафедра лабораторной медицины и генетики Центра Алмазова проводит ежегодно >10 вебинаров по лабораторной тематике, аккредитованных по клиническим дисциплинам, неизменно пользующихся популярностью. Количество участников вебинаров постоянно увеличивается — в 2018г число зарегистрировавшихся составляло от 1992 до 3563 участников на одно мероприятие. Всего в вебинарах кафедры приняло участие >12 тыс. человек, при этом в зависимости от темы занятия перевыполнение плана по участникам составляло до 175%. В 2020г ситуация, связанная с пандемией, привела к еще большей востребованности дистанционных образовательных мероприятий, и количество участников вебинаров резко возросло — только на вебинар по трактовке клинического анализа крови зарегистрировалось ~9 тыс. человек. Число врачей, правильно выполнивших тесты, колеблется от 52% до 92%. Спектр врачебных специальностей меняется в зависимости от темы лекции. При анализе контингента участников >70% составляют врачи клинических направлений, с преобладанием терапевтических дисциплин. Неожданным оказалось, что на модулях лабораторной тематики врачи клинической лабораторной диагностики занимали 2 место (23%) после терапевтов (31%), третьей группой были кардиологи (10%). Оценка удовлетворенности содержанием модулей по 5 бальной шкале показала, что в среднем 84% слушателей поставили максимальный балл. Учитывая все вышесказанное и то, что количество слушателей этих вебинаров неизменно растет и может достигать >4 тыс. человек на одном мероприятии, интерес клиницистов к усовершенствованию своих компетенций в области лабораторной медицины очевиден.

Важным аспектом является формирование фондов оценочных средств на всех этапах подготовки врача по лабораторной тематике. Сегодня в тестовых вопросах и даже в ситуационных задачах можно столкнуться с устаревшими и вышедшими из употребления лабораторными методами и не увидеть во-

просы по современным принципиально значимым тестам, применяющимся в повседневной практике и присутствующим в отечественных и международных рекомендациях и протоколах.

В связи с этим, а также с динамическим изменением в объеме исследований лабораторной медицины и внедрением в практику и клинические рекомендации узконаправленных, современных, высокотехнологических, диагностических тестов, необходимо включать в оценочные средства дисциплин, изучаемых на клинических специальностях, лабораторные разделы, а это, в свою очередь, диктует участие в подготовке лабораторной части оценочных средств специалистов профильных кафедр в качестве соавторов и экспертов.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить насущную необходимость включения дисциплин и модулей по лабораторной медицине в программу специалитета

по всем направлениям от медико-профилактического до лечебного как значимую составляющую в формировании компетенций будущего врача. С внедрением ФГОС3++ возможности для такого включения существенно расширяются, т.к. новый образовательный стандарт подразумевает формирование списка профессиональных компетенций образовательными организациями самостоятельно [14]. Необходимо продолжить разработку “лабораторных” образовательных модулей для подготовки ординаторов с четким профилированием по разделам лабораторной медицины в зависимости от специальности, а также разрабатывать для врачей-клинических специальностей “лабораторные” циклы повышения квалификации с возможностью получения баллов непрерывного медицинского образования.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;2020;25(11):4083. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
- Thygesen K, Alpert JS, Jeffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40:237-69. doi:10.1093/eurheartj/ehy46.
- Sveschinsky ML, Zheleznyakova IA, Kukushkin VI, et al. Analysis of resource utilization for laboratory diagnostics by Russia's hospitals. Manager of Health Care. 2017;2:30-8. (In Russ.) Свешинский М.Л., Железнякова И.А., Кукушкин В.И. и др. Анализ фактического использования ресурсов лабораторными службами больничных учреждений в РФ. Менеджер здравоохранения. 2017;2:30-8.
- Maravić-Stojković V, Lausević-Vuk L, Jovic M, et al. Procalcitonin-based therapeutic strategy to reduce antibiotic use in patients after cardiac surgery: a randomized controlled trial. Srp Arh Celok Lek. 2011;139(11-12):736-42. doi:10.2298/SARH1112736M.
- Bobillo-Perez S, Sole-Ribalta A, Balaguer M, et al. Procalcitonin to stop antibiotics after cardiovascular surgery in a pediatric intensive care unit-The PROSACAB study. PLoS One. 2019;14(9):e0220686. doi:10.1371/journal.pone.0220686.
- Shlyakhto EV, Vasilievich Yul. Outcome-based healthcare. Translational Medicine. 2017;4(1):6-10. (In Russ.) Шляхто Е.В., Яковенко И.В. Медицина, ориентированная на исход заболевания: Трансляционная медицина. 2017;4(1):6-10.
- Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation of February 9, 2016 N 95 "On approval of the federal state educational standard of higher education in the field of training 31.05.01 General medicine (specialist level)". (In Russ.) Приказ Министерства образования и науки РФ от 9 февраля 2016 г. N 95 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (уровень специалитета)". <http://base.garant.ru/71345004>.
- Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 21, 2017 N 293n "On the approval of the professional standard "Medical doctor (district therapist)". (In Russ.) Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 21 марта 2017 г. N 293н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)". <http://base.garant.ru/71648500>.
- Methodological center for accreditation of specialists. Situational tasks and cases. (In Russ.) Методический центр аккредитации специалистов. Ситуационные задачи и кейсы. http://fmza.ru/fund_assessment_means/lechebnoe-delo/situatsionnye-zadachi-keys-zadaniya.
- Shlyakhto EV, Parmon EV, Petrova NN, Kukharich GA. Translational medicine as the basis of the scientific and educational ecosystem of the Almazov Center. Translational medicine. SPb: ООО "Info-ra", 2020;23-40. (In Russ.) Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Петрова Н.Н., Кухарчик Г.А. Трансляционная медицина как основа научно-образовательной экосистемы Центра Алмазова. Трансляционная медицина. СПб: ООО "Инфо-ра", 2020;23-40. ISBN: 978-5-9907332-7-5.
- Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 14, 2018 No. 140n "On the approval of the professional standard "Doctor-cardiologist". (In Russ.) Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. № 140н "Об утверждении профессионального стандарта "Врач-кардиолог". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71833356>.
- Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of March 14, 2018 N 145n "On the approval of the professional standard "Specialist in the field of clinical laboratory diagnostics". (In Russ.) Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 г. N 145н "Об утверждении профессионального стандарта "Специалист в области клинической лабораторной диагностики". <https://base.garant.ru/71913892>.
- Educational Center Farmamed.RF. (In Russ.) Образовательный центр Фармамед, РФ. <https://obrfm.ru/>.
- Order of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation of August 12, 2020 N 988 "On the approval of the federal state educational standard of higher education — specialty in the specialty 31.05.01 General medicine". (In Russ.) Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 12 августа 2020 года N 988 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело". http://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/310501_C_3_01092020.pdf.

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина

Батюшин М. М.

Развитие хронической болезни почек (ХБП) является фактором риска не только формирования сердечно-сосудистых заболеваний, но и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Статья представляет собой литературный обзор по проблеме применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2) у больных с ХБП и ХСН. В статье детально представлены механизмы действия НГЛТ2-ингибиторов в свете рено- и кардиопротекции. Помимо глюкозурического эффекта НГЛТ2-ингибиторов они обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом. Одним из эффектов НГЛТ2-ингибиторов является способность снижать артериальное давление. Другим эффектом НГЛТ2-ингибиторов, объясняющим их ренопротективное действие, является влияние на гломерулярную фильтрацию. Показана способность НГЛТ2-ингибиторов подавлять процессы перекисного окисления в митохондриях эпителия проксимальных канальцев. Еще одним предполагаемым механизмом органопротективного действия НГЛТ2-ингибиторов является их способность сдерживать активацию симпатической нервной системы.

Изложены результаты исследований с применением эмпагlifлозина при ХСН и ХБП. В частности, в исследовании EMPA-REG OUTCOME было показано, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями применение эмпагlifлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также снижению риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. По результатам EMPEROR-Reduced эмпагlifлозин показал благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

Отношения и деятельность. Обзор проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Батюшин М. М. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 2, зав. нефрологическим отделением, ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
batjushin-m@rambler.ru

АД — артериальное давление, НГЛТ2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, НН — натрий-водородный обменник, RR — относительный риск.

Рукопись получена 16.02.2021

Рецензия получена 14.03.2021

Принята к публикации 18.03.2021



Для цитирования: Батюшин М. М. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Роль эмпагlifлозина. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4349. doi:10.15829/1560-4071-2021-4349

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin

Batyushin M. M.

The development of chronic kidney disease (CKD) is a risk factor not only for cardiovascular diseases, but also for heart failure (HF). This article is a literary review on the use of Sodium-glucose co-transporter-2 (NGLT2) inhibitors in patients with CKD and HF. The paper describes in detail the action of NGLT2 inhibitors in the light of nephro- and cardioprotection. In addition to the glucosuric effect of NGLT2 inhibitors, they have a natriuretic and diuretic effect. One of the effects of NGLT2 inhibitors is the ability to lower blood pressure. One of the key effects of NGLT2 inhibitors, explaining nephroprotection, is the influence on glomerular filtration. The ability of NGLT2 inhibitors to suppress the peroxidation in mitochondria of proximal tubular epithelium was shown. Another putative mechanism of the organ protection action of NGLT2 inhibitors is their ability to inhibit the activation of the sympathetic nervous system.

The results of studies using empagliflozin in HF and CKD are presented. In particular, the EMPA-REG OUTCOME study showed that in patients with type 2 diabetes and concomitant cardiovascular diseases, empagliflozin led to a 35% decrease in hospitalization risk due to decompensated HF and decrease of cardiovascular death risk by 38% regardless of baseline renal function. According to the EMPEROR-Reduced study, empagliflozin showed a favorable safety profile.

Keywords: kidney disease, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors.

Relationships and Activities. This review was supported by Boehringer Ingelheim.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524.

Corresponding author:
batjushin-m@rambler.ru

Received: 16.02.2021 **Revision Received:** 14.03.2021 **Accepted:** 18.03.2021

For citation: Batyushin M. M. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in heart failure and chronic kidney disease: the role of empagliflozin. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4349. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4349

В случае развития хронической болезни почек (ХБП) при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) хроническая сердечная недостаточность (ХСН) формируется чаще и протекает более тяжело [1]. И наоборот, развитие ХБП является фактором риска не только формирования ССЗ, но и ХСН [2]. Актуальным является поиск новых лекарственных подходов к ведению больных с ХСН, в т.ч. в случае наличия ХБП. Прошло >30 лет с момента проведения исследований с применением природного гликозида флоризина в отношении моделей сахарного диабета (СД), продемонстрировавших его глюкозурический эффект, а позже способность блокировать рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1 и 2 типов (НГЛТ1, 2) [3]. В настоящее время большое количество соединений из категории НГЛТ2-ингибиторов получило одобрение применения в клинической практике, включая одобренные в США и Европе: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, а также одобренные в Японии ипраглифлозин, лусеоглифлозин и тофоглифлозин, в Индии — ремоглифлозин и двойной ингибитор НГЛТ1 и 2 — сотаглифлозин, одобренный для применения у пациентов с СД 1 типа в Европе, но пока не запущенный для клинического применения. Следует заметить, что для НГЛТ2-ингибиторов в последнее время ХСН рассматривается и регистрируется в качестве дополнительного показания к назначению.

Механизмы действия НГЛТ2-ингибиторов в свете рено- и кардиопroteкции

В норме у здорового человека в почках ежедневно фильтруется ~180 г глюкозы, при этом наблюдается практически полная ее реабсорбция (~99,9%). В проксимальном канальце в начальном его отделе, где концентрируется большая часть НГЛТ2, реабсорбируется до 97% глюкозы, оставшаяся часть реабсорбируется в конечной части проксимального канальца с помощью транспортеров НГЛТ1 [4]. В случае развития СД существенно усиливается клубочковая фильтрация глюкозы, однако это сопровождается и повышением ее реабсорбции до 600 г/сут. [5].

Помимо глюкозурического эффекта НГЛТ2-ингибиторов они обладают натрийуретическим и диуретическим эффектом, который проявляется увеличением объема мочи примерно на 300 мл/сут. в течение первых 2-3 дней и возвращением к исходному уровню диуреза в течение нескольких недель в связи с восстановлением натрий-водного баланса. Диурез при применении НГЛТ2-ингибиторов усиливается как при эугликемии, так и в большей степени при гипергликемии, а также сохраняется повышенным при ХБП 3-4 стадий, ХСН и острой сердечной недостаточности (СН) [6].

Снижение объема плазмы при терапии НГЛТ2-ингибиторами происходит примерно на 7% (5-12%)

к третьему месяцу лечения [7]. В норме НГЛТ2 отвечает за реабсорбцию ~5% натрия в канальцевой моче, тогда как при СД объем реабсорбции возрастает до 15%, что объясняется повышением экспрессии НГЛТ2 и НГЛТ1 в эпителии проксимальных канальцев [8]. Таким образом, блокада НГЛТ2 сопровождается натрийурезом. Более того, НГЛТ2-ингибиторы способны также влиять на натрий-водородный обменник изоформа 3 (NHE3) в проксимальных канальцах, также снижая реабсорбцию натрия [9]. Влияние НГЛТ2-ингибиторов на NHE3 может объясняться тесными функциональными и органическими взаимосвязями НГЛТ2 и NHE3 [10]. В экспериментальных моделях было показано, что применение НГЛТ-ингибитора флоризина заметно повышает выделение натрия и HCO_3^- с мочой. Эти данные согласуются с данными стационарной микроперфузии проксимального канальца *in vivo*, при которой добавление флоризина в люминальную жидкость резко снижает активность NHE3 даже в отсутствии глюкозы. Это свидетельствует о том, что эффект ингибирования НГЛТ не может быть просто опосредован осмотическим мочегонным механизмом, индуцированным люминальной глюкозой. Более того, с помощью иммунофлуоресцентных экспериментов было показано, что НГЛТ2, но не НГЛТ1, экспрессируются вместе с NHE3 на апикальной мембране эпителия проксимального канальца [10]. Кроме того, данные литературы свидетельствуют о существовании в проксимальном канальце почки мультимерного белкового комплекса, включающего 2 транспортера-каркасных белка PDZK1 и MAP17 [11-13]. Показано, что белок MAP17 непосредственно взаимодействует с НГЛТ2, что необходимо для реализации транспортной функции НГЛТ2. Белок MAP17, в свою очередь, взаимодействует с PDZK1, который непосредственно взаимодействует с NHE3 [12].

Одним из эффектов НГЛТ2-ингибиторов является способность снижать артериальное давление (АД). Систолическое АД у больных с СД 2 типа и АГ снижается в среднем на 3-5 мм рт.ст., диастолическое — на 1-2 мм рт.ст. [14]. Причем данный эффект сохраняется в полном объеме у больных, несмотря на снижение почечной функции [15].

Одним из ключевых эффектов НГЛТ2-ингибиторов, объясняющих их ренопротективный эффект, является влияние на гломерулярную фильтрацию. Посредством НГЛТ2 происходит не только реабсорбция глюкозы, но и натрия, а в случае блокады НГЛТ2 происходит повышение концентрации натрия в первичной моче, что вызывает воздействие на юктагломерулярный аппарат (*macula densa*) на уровне дистального канальца. Это, в свою очередь, приводит к высвобождению из клеток юктагломерулярного аппарата аденозинтрифосфата, который расщепляется до аденозина. Аденозин воздействует

на рецепторы аденозина A1 в стенке приводящей артериолы, что сопровождается ее сокращением и снижением давления, а также купированием гиперфльтрации в почечном клубочке. В меньшей степени показано влияние аденозина на A2-рецепторы в отводящей артериоле, возбуждение которых сопровождается дилатацией сосуда [16, 17].

Применение НГЛТ2-ингибиторов сопровождается снижением уровня альбуминурии. В метаанализе 48 рандомизированных клинических исследований с применением НГЛТ2-ингибиторов на протяжении >12 нед., включавших 50 тыс. пациентов, было показано снижение отношения альбумина к креатинину мочи (средневзвешенная разница -14,6 мг/г, $p=0,006$), с более выраженным эффектом у лиц с более высоким исходным отношением альбумина к креатинину мочи [18]. Было, в частности, показано снижение риска развития микроальбуминурии (относительный риск (RR) 0,69, $p=0,032$), макроальбуминурии (RR 0,49, $p<0,001$), прогрессирования нефропатии (RR 0,73, $p=0,012$) и развития терминальной стадии почечной недостаточности (RR 0,70, $p=0,001$).

В последние годы акцент с гиперфльтрации как самостоятельного фактора повреждения почечной паренхимы постепенно смещается на проксимальные канальцы. Гиперфльтрация рассматривается в качестве фактора повышения функциональной нагрузки именно на проксимальный канальцевый эпителий, что приводит к его повреждению. А повреждение эпителия проксимальных канальцев может рассматриваться в качестве ключевого универсального механизма повреждения почек не только при СД, но и целом ряде других патологических процессов, протекающих с явлениями гиперфльтрации. При применении НГЛТ2-ингибиторов за счет купирования гиперфльтрации снижается транспортная нагрузка на проксимальные канальцы. Однако показано и прямое ренопротективное влияние данного класса препаратов на канальцевый эпителий.

Показана способность НГЛТ2-ингибиторов подавлять процессы перекисного окисления в митохондриях эпителия проксимальных канальцев [19, 20]. Гипергликемия при СД и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут вызывать воспалительные реакции, а также гиперпродукцию активных форм кислорода в клетках проксимальных канальцев человека, и эти эффекты подавляются при применении НГЛТ2-ингибиторов [21]. На фоне терапии происходит снижение экспрессии генов воспаления в почечной ткани и оксидативного стресса [22]. Противовоспалительные эффекты НГЛТ2-ингибиторов проявляются в снижении уровня интерлейкина-6, фактора некроза опухоли в крови, а также ядерного фактора- κ B и интерлейкина-6 в почечной ткани крыс с СД [16, 23].

Поскольку при действии НГЛТ2-ингибиторов возрастает реабсорбционная нагрузка в ниже расположенных зонах канальцевого аппарата, которые традиционно потребляют и обеспечиваются меньшим объемом кислорода, это приводит к активации HIF (hypoxia inducible factor)-зависимых механизмов борьбы с гипоксией с последующим повышением выработки эритропоэтинов и улучшением доставки кислорода к почечной ткани [24]. Данный механизм также рассматривается в числе возможных тубулопротективных механизмов действия НГЛТ2-ингибиторов.

Терапия НГЛТ2-ингибиторами сопровождается снижением продукции лептина, а также снижением отложения жира в перивисцеральном, перикардальном и периваскулярном пространстве, что может играть роль в улучшении течения метаболических процессов [25, 26].

Применение НГЛТ2-ингибиторов также сопровождается снижением уровня мочевой кислоты в крови за счет снижения реабсорбции уратов эпителием проксимальных канальцев через GLUT9b [27]. В крупном метаанализе 62 клинических исследований с применением НГЛТ2-ингибиторов было показано, что уровень мочевой кислоты в крови снижался примерно на 35–45 мкмоль/л, при этом эффект развивался быстро и сохранялся в течение всего периода лечения [28].

Кардиопротективное действие НГЛТ2-ингибиторов объясняется целым рядом причин. Несмотря на то, что кардиомиоциты не экспрессируют НГЛТ2, НГЛТ2-ингибиторы способны оказывать прямое воздействие на кардиомиоциты посредством влияния на NHE1. Повышение его активности показано при ХСН, это приводит к росту концентрации натрия и кальция в цитоплазме кардиомиоцитов и может быть связано с активацией оксидативного стресса аритмогенеза [29]. Соответственно, применение НГЛТ2-ингибитора эмпаглитозина в эксперименте *in vitro* продемонстрировало способность ингибировать NHE1 в кардиомиоцитах, снижая внутриклеточные уровни натрия и кальция [30]. Большинство кардиопротективных эффектов НГЛТ2-ингибиторов является опосредованным. Среди них натрий-диуретический эффект, снижение числа продуктов гликирования, обладающих провоспалительными и эндотелиотоксичными свойствами, нормализация углеводного обмена и снижение АД, снижение массы тела и ряд других [31]. Применение НГЛТ2-ингибиторов сопровождается снижением активности интратеренальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также снижением секреции ренина плазмы [32–34].

Еще одним предполагаемым механизмом органопротективного действия НГЛТ2-ингибиторов является их способность сдерживать активацию

симпатической нервной системы. Симпатическая гиперактивность в зоне проксимальных канальцев связана с нарушениями почечной регуляции глюкозы, натрия и воды [35]. Аргументом в пользу данного механизма является то, что проведение почечной симпатической денервации у диабетических крыс OLETF приводило к улучшению метаболизма глюкозы, что объяснялось усилением ее экскреции с мочой за счет подавления сверхэкспрессии НГЛТ2 [36]. При стимуляции симпатической иннервации почек наблюдалось повышение активности NHE3 в апикальной мембране проксимального канальца, что сопровождалось антинатрийуретическим и антидиуретическим эффектом [37]. В свою очередь, в экспериментальных моделях НГЛТ2-ингибиторы снижают симпатическую активность в почках и сердце [38].

Таким образом, кардиопротективный эффект НГЛТ2-ингибиторов при ХСН реализуется как за счет прямого действия на кардиомиоциты, так и опосредованного действия (диуретический, гипотензивный эффекты, подавление активности симпатической нервной системы, эффективное лечение СД 2 типа). Наличие у НГЛТ2-ингибиторов ренопротективного эффекта в условиях ХСН является залогом благотворного влияния на кардио-ренальный континуум.

Результаты исследований с применением эмпаглифлозина при ХСН и ХБП

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивали эффекты эмпаглифлозина, применяемого 1 раз/сут. в дозе 10 мг или 25 мг, по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события у взрослых с СД 2 типа, высоким сердечно-сосудистым риском и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м² [39]. Было показано, что у пациентов с СД 2 типа и сопутствующими ССЗ применение эмпаглифлозина привело к снижению на 35% риска госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, а также (в анализах подгрупп) к улучшению ряда исходов ХСН, таких как риск первого введения петлевых диуретиков, риск повторной госпитализации по причине ХСН [40]. Также наблюдалось раннее и устойчивое относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти на 38% независимо от исходной функции почек. У больных с СД 2 типа и ССЗ лечение эмпаглифлозином привело к быстрому снижению на 59% относительного риска развития или прогрессирования нефропатии, на 44% относительного риска удвоения креатинина сыворотки, а также на 55% риска инициации заместительной почечной терапии по сравнению с плацебо [41]. При этом частота нежелательных явлений, связанных с острым повреждением почек, была ниже в группе эмпаглифлозина, чем в группе плацебо.

Следует отметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность и случаи госпитализации по причине ХСН сохранялся независимо от наличия таких ССЗ, как СН [40], фибрилляции предсердий [42] (Böhm M, et al., 2020), заболевания почек [41], а также проводимой сахароснижающей терапии [40].

Эмпаглифлозин продолжает изучаться в программе клинических исследований EMPower, которая включает пациентов с СН, ХБП, инфарктом миокарда. Так, одними из первых были получены результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EMPEROR-Reduced, в котором изучался эффект эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ) по сравнению с плацебо. В исследование было включено 3730 больных среднего возраста 67 лет, 24% из них были женского пола, 75% с ХСН II, 24% — III и $<1\%$ — IV функционального класса по классификации NYHA. У половины пациентов в анамнезе был СД 2 типа, 73% имели ФВ левого желудочка 30% или менее, 79% — уровень N-терминального пропептида натрийуретического гормона не менее 1000 пг/мл, 48% — расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², и почти 20% больных получали сакубитрил/валсартан [43]. Важно отметить, что исследователи заранее запланировали включение тяжелых пациентов с фракцией левого желудочка $<30\%$, либо госпитализированных по причине декомпенсации СН в течение предыдущих 12 мес. или имеющих высокие уровни N-терминального пропептида натрийуретического гормона, а также pСКФ >20 мл/мин/1,73 м².

Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по причине ХСН) встречалась реже на 25% в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо, а первичные или повторные госпитализации по причине ХСН — на 30% реже [43]. Следует заметить, что позитивный эффект эмпаглифлозина в отношении первичной конечной точки наблюдался вне зависимости от наличия или отсутствия СД, исходной почечной функции, базисного приема антагонистов минералокортикоидных рецепторов или ингибитора ангиотензинового рецептора — неприлизина.

Одной из вторичных конечных точек была динамика снижения pСКФ на протяжении исследования. Различия в величине снижения pСКФ в группе эмпаглифлозина по сравнению с плацебо составляло 1,73 мл/мин в год ($p<0,001$) в пользу НГЛТ2-ингибитора. Терапия эмпаглифлозином у больных с ХСН снижала риск развития комбинированной конечной почечной точки на 50% (начало заместительной почечной терапии, трансплантация почки или выявление стабильного снижения pСКФ $>40\%$ от исходной) — RR 0,50 (95% доверительный интервал 0,32-0,77).

Стоит сказать, что по результатам EMPEROR-Reduced эмпаглифлозин показал благоприятный профиль безопасности, т.к. не было зафиксировано ни одного случая кетоацидоза, а частота гипогликемий была сопоставима с плацебо. Кроме того, отсутствовали клинически значимые различия с группой плацебо в нежелательных явлениях, включая гиповолемию, гипотонию, нарушение функции почек, гиперкалиемию.

Результаты этого исследования открывают дополнительные перспективы применения эмпаглифлозина у больных с ХСН без СД, в т.ч. со сниженной почечной функцией и вне зависимости от применения ряда препаратов базисной терапии ХСН.

Следует ожидать в течение года результатов проводимого в настоящее время исследования EMPA-KIDNEY с участием взрослых пациентов с подтвержденной ХБП. В рамках данного исследования изучается ренопротективная и кардиопротективная эффективность эмпаглифлозина у больных с СКФ >20 мл/мин [44]. Получение сведений о влиянии эмпаглифлозина в данном исследовании предоставит дополнительную информацию об эффективности препарата у больных с ХБП и ХСН.

Заключение

НГЛТ2-ингибиторы обладают целым рядом прямых и опосредованных кардио- и ренопротективных эффектов, обеспечивающих эффективность их применения при ХСН, в т.ч. у больных с ХБП. Результаты исследований показывают, что эмпаглифлозин эффективен в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН у пациентов с СД 2 типа и ССЗ, причем эти эффекты сохраняются в различных подгруппах пациентов. У пациентов с СН со сниженной ФВ эмпаглифлозин также показал эффективность по снижению риска госпитализации по причине СН и сердечно-сосудистой смерти, а также замедления снижения функции почек по сравнению с плацебо. Таким образом, эмпаглифлозин предотвращает прогрессирование ССЗ у пациентов с СД 2 типа, с СН со сниженной ФВ независимо от наличия СД, обеспечивая целостный подход к лечению пациентов с ССЗ.

Программа исследования эмпаглифлозина EMPower позволит расширить спектр его фармакологических эффектов в отношении пациентов, где современная терапия имеет серьезные ограничения.

Отношения и деятельность. Обзор проведен при поддержке компании Берингер Ингельхайм.

Литература/References

- Kolegova II, Chernyavina AI, Kozioleva NA. Characteristics of the chronic heart failure course and target organ condition in cardiorenal syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):21-26. (In Russ.) Колегова И.И., Черныгина А.И., Козиева Н.А. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018;(1):21-26. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-21-26.
- Chen S, Hsu WY, Lin YN, et al. Incidence and risk of major adverse cardiovascular events in middle-aged patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. Int Urol Nephrol. 2019;51(7):1219-27. doi:10.1007/s11255-019-02157-7.
- Rossetti L, Smith D, Shulman GI, et al. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987;79(5):1510-5. doi:10.1172/JCI112981.
- Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29(2):190-8. doi:10.1097/MNH.0000000000000584.
- Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. Diabetologia. 2017;60(2):215-25. doi:10.1007/s00125-016-4157-3.
- Wilcox CS. Antihypertensive and Renal Mechanisms of SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) Inhibitors. Hypertension. 2020;75(4):894-901. doi:10.1161/hypertension.119.11684.
- Heerspink LHJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2013;15(9):853-62. doi:10.1111/dom.12127.
- Vestri S, Okamoto MM, de Freitas HS, et al. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. J. Membr. Biol. 2001;182(2):105-12. doi:10.1007/s00232-001-0036-y.
- Silva Dos Santos D, Polidoro JZ, Borges-Júnior FA, Girardi ACC. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(2):328-36. doi:10.1152/ajpcell.00275.2019.
- Pessoa TD, Campos LC, Carraro-Lacroix L, et al. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule. J Am Soc Nephrol. 2014;506(25):2028-39. doi:10.1681/ASN.2013060588.
- Coady MJ, El Tarazi A, Santer R, et al. MAP17 Is a Necessary Activator of Renal Na⁺/Glucose Cotransporter SGLT2. J Am Soc Nephrol. 2017;28(1):85-93. doi:10.1681/ASN.2015111282.
- Pribanic S, Gisler SM, Bacic D, et al. Interactions of MAP17 with the NaPi-IIa/PDZK1 protein complex in renal proximal tubular cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2003;285(4):F784-91. doi:10.1152/ajprenal.00109.2003.
- Thomson R, Wang T, Thomson B, et al. Role of PDZK1 in membrane expression of renal brush border ion exchangers. Proceedings of the Nat Acad of Sci of the USA. 2005;102(37):13331-6. doi:10.1073/pnas.0506578102.
- McGurnaghan SJ, Brierley L, Caparrotta TM, et al. The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study. Diabetologia. 2019;62(4):621-32. doi:10.1007/s00125-018-4806-9.
- Baker WL, Buckley LF, Kelly MS, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(5):005686. doi:10.1161/JAHA.117.005686.
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. Am. J. Physiol. Ren. Physiol. 2013;306(2):194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
- Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, et al. Evaluation of glomerular hemodynamic function by empagliflozin in diabetic mice using *in vivo* imaging. Circulation. 2019;140(4):303-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
- Bae JH, Park EG, Kim S, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sci. Rep. 2019;9(1):13009. doi:10.1038/s41598-019-49525-y.
- Mulder S, Heerspink HJL, Darshi M, et al. Effects of dapagliflozin on urinary metabolites in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(1):2422-8. doi:10.1111/dom.13823.
- Lee YH, Kim SH, Kang JM, et al. Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. Am J Physiol Renal Physiol. 2019;317:767-80. doi:10.1152/ajprenal.00565.2018.
- Panchapakesan U, Pegg K, Gross S, et al. Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells — renoprotection in diabetic nephropathy? PLoS One. 2013;8(2):e54442. doi:10.1371/journal.pone.0054442.
- Hatanaka T, Ogawa D, Tachibana H, et al. Inhibition of SGLT2 alleviates diabetic nephropathy by suppressing high glucose-induced oxidative stress in type 1 diabetic mice. Pharmacol Res Perspect. 2016;4(2):00239. doi:10.1371/journal.pone.0054442.
- Han JH, Oh TJ, Lee G, et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a Western diet. Diabetologia. 2017;60(2):364-76. doi:10.1007/s00125-016-4158-2.

24. Layton AT, Vallon V. SGLT2 inhibition in a kidney with reduced nephron number: modeling and analysis of solute transport and metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;314(5):969-84. doi:10.1152/ajprenal.00551.2017.
25. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17(1):6. doi:10.1186/s12933-017-0658-8.
26. Iacobellis G, Barbaro G. Epicardial adipose tissue feeding and overfeeding the heart. *Nutrition*. 2019;59:1-6. doi:10.1016/j.nut.2018.07.002.
27. Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab*. 2019;21(6):1291-8. doi:10.1111/dom.13670.
28. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes. Metab*. 2018;20(2):458-62. doi:10.1111/dom.13101.
29. Clancy CE, Chen-Izu Y, Bers DM, et al. Deranged sodium to sudden death. *J. Physiol*. 2015;593(6):1331-45. doi:10.1113/jphysiol.2014.281204.
30. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017;60(3):568-73. doi:10.1007/s00125-016-4134-x.
31. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761-72. doi:10.1038/s41569-020-0406-8.
32. Shin SJ, Chung S, Kim SJ, et al. Effect of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, on Renal Renin-Angiotensin System in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(11):0165703. doi:10.1371/journal.pone.0165703.
33. Woods TC, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin Prevents Intrarenal Angiotensinogen Augmentation and Mitigates Kidney Injury and Hypertension in Mouse Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Nephrol*. 2019;49(4):331-42. doi:10.1159/000499597.
34. Ansary TM, Nakano D, Nishiyama A. Diuretic Effects of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Their Influence on the Renin-Angiotensin System. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):629. doi:10.3390/ijms20030629.
35. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(2):197-200. doi:10.1097/00041552-200203000-00011.
36. Rafiq K, Fujisawa Y, Sherajee SJ, et al. Role of the renal sympathetic nerve in renal glucose metabolism during the development of type 2 diabetes in rats. *Diabetologia*. 2015;58(12):2885-98. doi:10.1007/s00125-015-3771-9.
37. Healy V, Thompson C, Johns EJ. The adrenergic regulation of proximal tubular Na⁺/H⁺ exchanger 3 in the rat. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014;210(3):678-89. doi:10.1111/apha.12181.
38. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens*. 2017;35(10):2059-68. doi:10.1097/HJH.0000000000001434.
39. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
40. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
41. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;137:119-29. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268.
42. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(1):126-35. doi:10.1002/ehf.1663.
43. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
44. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03594110. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. (03/02/2021).

Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции

Мусин Т. И., Багманова З. А., Павлов В. Н., Гумеров Р. М., Тюрин А. В., Талипова Х. М., Гареев Д. А., Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш.

Классический зубец Осборна в виде характерных изменений в конце деполаризации или начале реполяризации желудочков чаще ассоциируется с гипотермией (температура тела $<35,6^{\circ}\text{C}$). Некоторые исследователи замечали появление подобного зубца при нормальной температуре тела, различных патологических состояниях и заболеваниях: гиперкальциемии, ишемии миокарда, послеоперационном перикардите, при заболеваниях центральной нервной системы и других. Нами представлен клинический случай госпитализированной пациентки 72 лет с новой коронавирусной инфекцией со среднетяжелой степенью течения и 48% поражением лёгочной ткани и подтвержденный посредством полимеразно-цепной реакцией. До поступления в стационар зубец Осборна на электрокардиограмме отсутствовал и впервые появился при поступлении в стационар. В сыворотке крови отмечалось значительное повышение С-реактивного белка и умеренное сывороточных биомаркеров и отсутствие изменений интервалов и сегментов на электрокардиограмме. Появление данного зубца может быть связано с внутримышечными электролитными нарушениями, следствием приёма противовирусных и антибактериальных препаратов, нарушающих внутрижелудочковую проводимость.

Ключевые слова: зубец Осборна, COVID-19-ассоциированная пневмония, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия.

Мусин Т. И. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9927-6626, Багманова З. А.* — д.м.н., профессор ка-

федры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1149-6702, Павлов В. Н. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-2125-4897, Гумеров Р. М. — руководитель ковид-госпиталя, ORCID: нет, Тюрин А. В. — к.м.н., исполняющий обязанности зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0841-3024, Талипова Х. М. — обучающаяся, ORCID: 0000-0002-7513-8894, Гареев Д. А. — обучающийся, ORCID: 0000-0002-3023-9739, Давтян П. А. — обучающийся, ORCID: 0000-0002-5972-6418, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
zilya20641@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SpO_2 — сатурация кислорода.

Рукопись получена 24.12.2020

Рецензия получена 18.01.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Мусин Т. И., Багманова З. А., Павлов В. Н., Гумеров Р. М., Тюрин А. В., Талипова Х. М., Гареев Д. А., Давтян П. А., Загидуллин Н. Ш. Случай выявления изменений электрокардиограммы в виде зубца Осборна при новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4254. doi:10.15829/1560-4071-2021-4254

Osborn wave in a patient with COVID-19: a case report

Musin T. I., Bagmanova Z. A., Pavlov V. N., Gumerov R. M., Tyurin A. V., Talipova Kh. M., Gareev D. A., Davtyan P. A., Zagidullin N. Sh.

The classic Osborn wave in the form of characteristic changes at the depolarization end or ventricular repolarization beginning is more often associated with hypothermia (body temperature below $35,6^{\circ}\text{C}$). Some researchers have noticed Osborn wave at normal body temperature, various pathological conditions and diseases: hypercalcemia, myocardial ischemia, postoperative pericarditis, with central nervous system, etc. We presented a case report of a 72-year-old female inpatient with moderate COVID-19, confirmed by polymerase chain reaction, and 48% lung damage. Before admission to the hospital, electrocardiogram had no Osborn wave, which first appeared at admission. There was a significant increase in serum C-reactive protein and a moderate increase in serum biomarkers and no changes in intervals and segments on the electrocardiogram. The appearance of Osborn wave may be associated with intramyocardial electrolyte imbalance, a consequence of antiviral and antibacterial therapy that violate intraventricular conduction.

Keywords: Osborn wave, COVID-19 pneumonia, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.

Musin T. I. ORCID: 0000-0002-9927-6626, Bagmanova Z. A.* ORCID: 0000-0003-1149-6702, Pavlov V. N. ORCID: 0000-0003-2125-4897, Gumerov R. M. ORCID: none, Tyurin A. V. ORCID: 0000-0002-0841-3024, Talipova Kh. M. ORCID: 0000-0002-7513-8894, Gareev D. A. ORCID: 0000-0002-3023-9739, Davtyan P. A. ORCID: 0000-0002-5972-6418, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author:
zilya20641@yandex.ru

Received: 24.12.2020 **Revision Received:** 18.01.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Musin T. I., Bagmanova Z. A., Pavlov V. N., Gumerov R. M., Tyurin A. V., Talipova Kh. M., Gareev D. A., Davtyan P. A., Zagidullin N. Sh. Osborn wave in a patient with COVID-19: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4254. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4254

Зубец Осборна на электрокардиограмме (ЭКГ) отражается в виде позднего положительного зубца, следующего за комплексом QRS. Его также можно трактовать как зазубренность на нисходящем колене зубца R в виде добавочного зубца г. Подобное изменение ЭКГ связано не с нарушением деполяризации (возбуждения) миокарда, а реполяризации, что подтверждается подъёмом точки J, которая является начальной частью сегмента ST. В 1920-1922 гг. подобная ЭКГ-картина была описана Kraus F при гиперкальциемии [1], а в 1938 г. Tomaszewski W у больных с гипотермией [2]. В 1953 г. Osborn JJ продемонстрировал в экспериментах на собаках в условиях гипотермии появление подъема точки J в желудочковом комплексе ЭКГ [3]. С 1955 г. “гипотермические зубцы” носят его имя. В настоящее время определяющим фактором появления зубца Осборна считается трансмуральный вольтажный градиент вследствие гетерогенности выходящего калиевого тока в желудочке [4], возникающего вследствие различных патологических состояний.

Клиническое значение зубца Осборна определяется его прогностической значимостью как предиктора фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Появление этого зубца является очень плохим прогностическим знаком и увеличивает риск развития фибрилляции желудочков. У пациентов с гипотермией связь характерных изменений ЭКГ с фибрилляцией желудочков в 1957 г. подтвердили Fleming PR и Muir FH [5]. Как было показано ранее, у больных с заболеваниями нервной системы появление зубцов Осборна на ЭКГ сопровождалось утяжелением клинического состояния [6]. Описаны случаи выявления зубца Осборна на ЭКГ у больных с ишемической болезнью сердца как с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [7], так и у больных с вазоспастической стенокардией, осложнившейся фибрилляцией желудочков [8].

Представлен клинический случай появления зубца Осборна на ЭКГ у больной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и поражением лёгких.

Описание клинического случая

Жалобы и анамнез. Пациентка К., 72 года, женщина поступила с жалобами на одышку в покое, слабость, повышение температуры до 38,5° С, потерю

вкуса, чувство горечи во рту. Считала себя больной в течение 2 нед., когда впервые появилась вышеописанная симптоматика. Самостоятельно применяла комбинацию анальгина и димедрола, в последующие 10 дней улучшения состояния не отмечала. После появления сильной одышки при обычной физической нагрузке обратилась в поликлинику. Несмотря на приём назначенной противовирусной терапии (осельтамивир 75 мг/сут.) в течение 3-х последующих дней нарастала одышка. На компьютерной томографии (КТ) были выявлены изменения в легких с обеих сторон по типу “матового стекла” (48% поражения), после чего была госпитализирована в ковид-госпиталь Клиники БГМУ.

В анамнезе артериальная гипертензия (АГ) в течение 6 лет. Регулярно принимала гипотензивные препараты (амлодипин 5 мг/сут., телмисартан 40 мг/сут.), дезагреганты (ацетилсалициловая кислота 50 мг/сут.) и статины (аторвастатин 20 мг/сут.).

Объективный статус при поступлении — состояние средней тяжести, в сознании, температура тела 37,7° С, частота сердечных сокращений 92 уд./мин, артериальное давление 126/82 мм рт.ст. Частота дыхания — 22 в мин. Сатурация кислорода (SpO₂) при дыхании атмосферным воздухом 94%.

Лабораторно-инструментальные методы. При проведении гематологических и биохимических исследований крови отмечались неспецифические признаки воспаления. В общем анализе крови — лейкоцитоз до 10*10⁹/л и ускорение скорости оседания эритроцитов с максимальным показателем 50 мм/ч (табл. 1). В биохимическом анализе крови С-реактивный белок (СРБ) значительно увеличен до 88,4 мг/л, креатинфосфокиназа (КФК) — 261 Ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — 447 Ед/л, и аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 49,5 Ед/л (табл. 2). В мазках со слизистой оболочки носоглотки методом полимеразной цепной реакции при 4-кратном исследовании РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) выявлена не была, однако выявлялась за 3 дня до поступления пациента в стационар на амбулаторном этапе. Также при поступлении было выявлено повышение IgM против коронавируса до 7,6 Ед. Также определялись только следовые значения IgG.

Не выявлено электролитных нарушений в сыворотке крови в содержании калия и натрия (табл. 2). Показатели альбумина крови соответствовали ниж-

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в динамике

	Э/ц, 10 ¹²	Гб, г/л	Л/ц, 10 ⁹	Сегментоядерные н/ф, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Эозинофилы, %	Базофилы, 10 ⁹ /л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
Поступление	4,43	123	5,26	61	30	9	0,167	—	252	50
2-й день	4,37	122	5,01	46	45	9	0,07	0,005	321	28
7-й день	4,3	127	10,2	63	34	3	—	—	364	18

Сокращения: э/ц — эритроциты, Гб — гемоглобин, л/ц — лейкоциты, н/ф — нейтрофилы.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в динамике

	СРБ, мг/л	КФК, Ед/д	ЛДГ, Ед/л	АСТ, Ед/л	АЛТ, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Альбумин, г/л	K ⁺ , ммоль/л	Na ⁺ , ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Прокальцитонин, нг/мл	Д-димер, нг/мл
Поступление	82,6	261	447	46,8	49,4	98,5	6,17	38,8	4,1	141	5,5	0,24	820
2-й день	88,4	202	407	49,5	58,3	97,2	6,62	38,3	3,5	145	–	–	760
7-й день	–	–	–	44	106,3	–	–	–	–	–	3,7	–	570

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СРБ — С-реактивный белок.

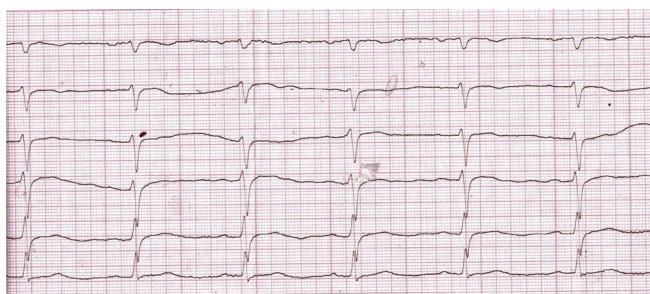
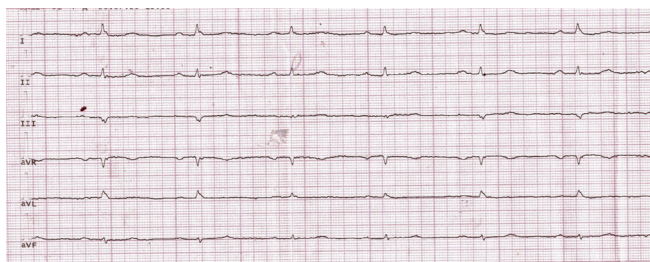


Рис. 1. Исходная ЭКГ больной К. (жен., 72 лет), стандартные и грудные отведения.

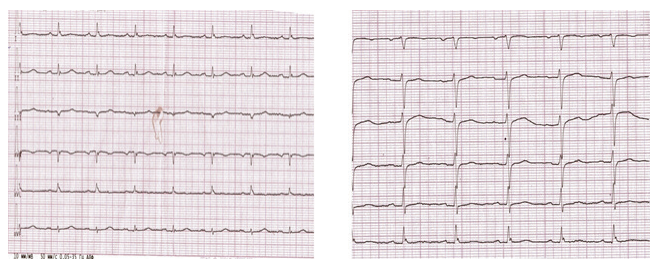


Рис. 2. ЭКГ в динамике больной К., (жен., 72 лет) через 6 дней.

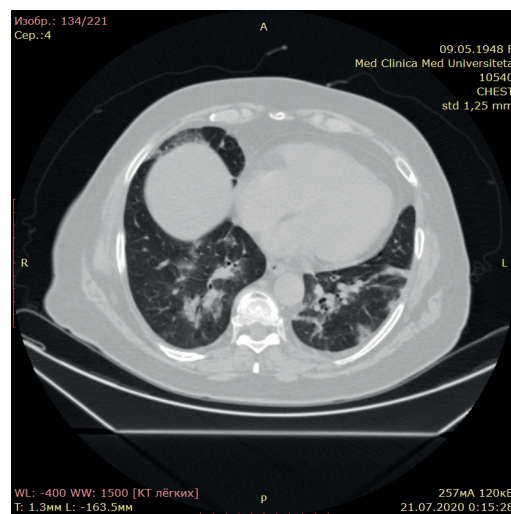
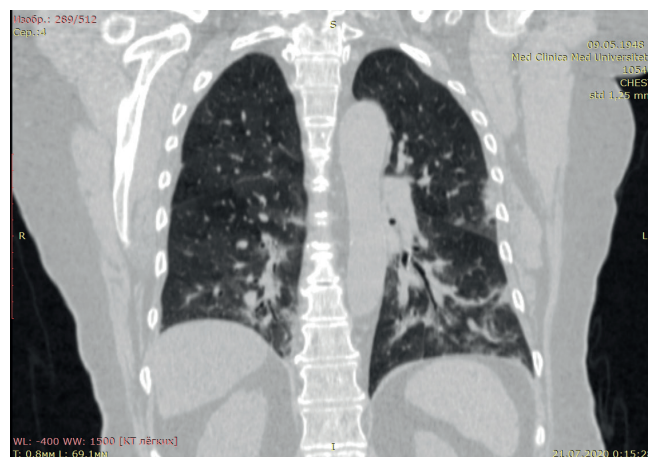


Рис. 3. КТ грудной клетки пациента К., 72 лет с COVID-19-ассоциированной пневмонией. 48% поражения лёгочной ткани.

нему значению референсных значений. Показатели углеводного обмена без патологии. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови, используемый в качестве маркера бактериальной суперинфекции, также соответствовал допустимому значению. Выявлено умеренное повышение D-димера с постепенным снижением его активности.

На ЭКГ при поступлении (рис. 1) синусовый ритм, частота сердечных сокращений 85 уд./мин, электрическая ось сердца горизонтальная. PQ = 0,18 сек, QRS = 0,08 сек, QT = 0,30 сек, QTкор. = 0,36 сек.

Регистрируется зубец Осборна в отведениях I, II, aVL. Умеренное нарушение реполяризации в передневерхушечной области левого желудочка (ЛЖ) (элевация сегмента ST на 1,0 мм в V₃₋₄ с двухфазным зубцом T в V₁₋₄). На контрольной ЭКГ (рис. 2) отмечалось увеличение амплитуды зубца Осборна в отведениях I, II, aVL, появление его в V₆, улучшение процессов реполяризации в V₃₋₄. На доступных ЭКГ до поступления пациента в стационар зубец Осборна отсутствовал. Последнее ЭКГ было выполнено за 1 год до поступления в стационар.

На серии КТ-томограмм органов грудной клетки при поступлении пневматизация легочных полей прослеживается неравномерно, с чередующимися участками умеренно пониженной и повышенной воздушности (рис. 3). В обоих легких мультилобарно, полисегментарно определялись очаги пониженной пневматизации по типу “матового стекла”. Объем поражения верхней доли правого легкого до 5%, средней доли правого легкого — до 50%, нижней доли правого легкого — до 50%. Объем поражения верхней доли левого легкого до 25%, нижней доли левого легкого — до 50% (рис. 3). Заключение: по КТ — двусторонняя полисегментарная пневмония (интерстициальный тип инфильтрации). Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 12 баллов (до 48%). В динамике через 5 дней по КТ отмечалось уменьшение в размерах очагов пониженной пневматизации по типу “матового стекла” в обоих легких мультилобарно, полисегментарно (прослеживались менее интенсивно). Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония (интерстициальный тип инфильтрации) — положительная динамика в сравнении с результатами предыдущего КТ-исследования. Шкала вовлечения паренхимы легких в патологический процесс: 12 баллов (до 48%).

Пациентка получала противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ на тот момент времени: гидроксихлорохин 200 мг по схеме (400 мг 2 раза/сут. 2 дня, затем по 200 мг 2 раза/сут., метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг внутривенное капельное введение каждые 12 ч в течение 4 дней, с переходом на поддерживающую дозу метилпреднизолона 8 мг/сут. в течение 3 дней, затем 6 мг/сут. в течение 3 дней, антикоагулянтная терапия — эноксипарин натрия 0,4 мл 1 раз/сут. в течение 10 дней, парацетамол 500 мг (при повышении температуры $>38^{\circ}\text{C}$); амброксол 30 мг 3 раза/сут. По поводу АГ больная продолжала приём антагонистов кальция и сартаны в ранее подобранных индивидуальных дозах. Также сохранялась поддерживающая терапия статинами в дозах, обеспечивающих целевой уровень липопротеинов низкой плотности.

Пациентка была выписана с улучшением состояния через 10 дней после поступления с положительной динамикой: отсутствовали одышка, кашель и лихорадка. SpO_2 поднялась до уровня 98-99% за 3 дня до выписки из ковид-госпиталя.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Обсуждение

Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 указывают на то, что, несмотря на наличие множества клинических и морфологических масок COVID-19, на первом месте после поражения лёгких среди других органов и систем стоит поражение сердца. Возможны развитие миокардита либо ИМ на фоне тромбоза коронарных артерий из-за вирусного повреждения эндотелия [9].

В литературе описано появление классического зубца Осборна не только при гипотермии, но и при таких различных патологических состояниях и заболеваниях с нормальной температурой тела, как гиперкальциемия, послеоперационный перикардит, передозировки галоперидола, различных формах ишемической болезни сердца (после ИМ и вазоспастической стенокардии), заболеваниях нервной системы [5-8, 10-12].

В описанном нами клиническом случае определялся зубец Осборна на ЭКГ при поступлении в стационар с COVID-19 и специфической пневмонией. Данный зубец определялся в отведениях I, II, aVL, V₆. Повышение неспецифических маркеров повреждения миокарда (ЛДГ в 2,1 раза, КФК в 1,6 раз), печёночной трансаминазы (АСТ в 1,6 раз), биологического маркера воспаления (СРБ увеличен в 14,6 раз) имело более выраженную динамику по сравнению с данными больных с COVID-19-ассоциированным миокардитом, описанными в литературе. В связи с ретроспективным характером наблюдения у данного больного кардиоспецифические ферменты не определялись.

Хотя в доступной нам литературе не описаны данные изменения ЭКГ при COVID-19, ранее показанные аритмии могут быть следствием аномального хода электрической волны при переходе деполаризации в реполаризацию из-за развивающегося дисбаланса внутри- и внеклеточного пула кальция. Так, в экспериментальных исследованиях было доказано, что исходная трансмуральная электрическая неоднородность (при наличии зубца Осборна) может значительно усугубляться в определенных условиях (использование лекарственных препаратов и электролитов, изменение вегетативного тонуса), что может привести к фатальным аритмиям [13]. С другой стороны, нарушениям сердечного ритма придаётся большое прогностическое значение на выживаемость больных COVID-19. Впервые выявленная эктопическая активность, так же как и учащение ранее существовавших пароксизмов тахикардии, может отражать поражение миокарда при вирусной инфекции. Например, у 7,3% пациентов с COVID-19 одним из первых симптомов заболевания было учащенное сердцебиение [14]. В целом частота выявляемых нарушений ритма сердца у пациентов с COVID-19 со-

ставила 15,7%. В отделении интенсивной терапии аритмии выявлялись практически у каждого второго больного с COVID-19 [15]. При повышении маркера повреждения тропонина жизнеугрожающие аритмии (желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков) были зарегистрированы в 11,5% случаев, что также не исключало развитие вирусного миокардита на фоне COVID-19 [16].

Sala S, et al. [17] описали пациентку 43-летнего возраста с развития острого вирусного миокардита при COVID-19 (SpO₂ 89%) и изменениями на ЭКГ, соответствующими выраженной очаговой динамике в виде элевации сегмента ST в V₁-V₂ отведениях и реципрокных изменениях в V₄-V₆. Корректированный интервал QT составил 452 мс, наблюдалась U-волна в большинстве ЭКГ-отведениях. Однако по фотокопиям ЭКГ, представленных авторами, QRS-комплексы в II, III, aVF отведениях, на наш взгляд, имели зубурину, напоминавшую зубец Осборна [17]. Биохимические маркеры поражения миокарда были повышены (высокочувствительный тропонин, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида и СРБ). При эхокардиографии выявлено умеренное снижение сократимости миокарда ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 43%) на фоне нижнебокового гипокинеза ЛЖ. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением гадолинием (7-й день поступления в стационар) позволила выявить отёк миокарда по типу псевдогипертрофии без рубцовых изменений миокарда, с приростом его сократимости (ФВ ЛЖ выросла до 65% с сохраняющимся умеренным гипокинезом). Диагноз острого вирус-негативного миокардита, ассоциированного с COVID-19, был окончательно подтвержден с помощью эндомикардиальной биопсии [17].

Таким образом, изменения ЭКГ, сходные с зубцом Осборна, кроме описанных в литературе типичных случаев гипотермии, могут быть признаком COVID-19, как отражение нарушенного электролитного тока в кардиомиоцитах на фоне оксидативного стресса, и могут стать предиктором фатальных нарушений ритма сердца в будущем, что потребует длительного мониторинга ЭКГ у выписанных больных. Появление зубца Осборна может быть связано с нарушением внутрижелудочковой проводимости. В частности, у пациентки, описанной Sala S, et al. [17], показатели ширины комплек-

са QRS, длительности скорректированного интервала QT были на верхней границе нормы — 452 мс, что может быть связано с проводимой противовирусной терапией (гидроксихлорохин 200 мг по схеме). В нашем случае отмечались нормальные показатели ширины комплекса QRS (80 мс) и длительности скорректированного интервала QT (360 мс), хотя больная тоже принимала гидроксихлорохин. В целом, учитывая такую вариабельность ЭКГ-параметров, согласно временным российским рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19 [9], у всех больных, получающих специфическое лечение (гидроксихлорохин, антибиотики), необходимо мониторировать длительности скорректированного интервала QT, т.к. эти препараты могут увеличивать этот показатель (верхний порог длительности скорректированного интервала QT у мужчин 480 мс, у женщин — 460 мс).

Ограничения исследования. Изменения на ЭКГ были найдены ретроспективно, что не позволило своевременно провести эхокардиографическое исследование и анализ кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови.

Заключение

Появление зубца Осборна у пациентов с COVID-ассоциированным поражением лёгких может быть связано с развитием внутрижелудочкового нарушения проведения электрических импульсов, миокардиальными электролитными нарушениями и влиянием этиотропной терапии. К сожалению, вирусный миокардит невозможно установить в связи с отсутствием специфической диагностики заболевания (кардиоспецифических маркеров, магнитно-резонансной томографии, миокардиальной биопсии). По аналогии, учитывая риск развития фатальных аритмий у больных с классическим зубцом Осборна при гипотермии, пациентам с COVID-19 и зубцом Осборна на ЭКГ требуется проведение длительного мониторингирования ЭКГ после выписки из стационара. В дальнейшем возможно будет оценить воспроизводимость зубца Осборна при COVID-19 и его значимость с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература/References

1. Kraus F. Ueber die Wirkung des Kalzilauf. Dtsch Med Wochensh. 1920;46:201-3.
2. Tomaszewski W. Changements electrocardiographiques observes chez un homme mort de froid. Arch Mal Coer. 1938;31:525.
3. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. Am J Physiol. 1953;175(3):389-98. doi:10.1152/ajplegacy.1953.175.3.389.
4. West TC, Frederickson EL, Amory DW. Single fiber recording of the ventricular response to induced hypothermia in the anesthetized dog: Correlation with multicellular parameters. Circ Res. 1959;7:880-8. doi:10.1161/01.res.7.6.880.
5. Fleming PR, Muir FH. Electrocardiographs changes in induced hypothermia in man. Br Heart J. 1957;19(1):59-66. doi:10.1136/hrt.19.1.59.
6. Hersch C. Electrocardiographic changes in head injuries. Circulation. 1961;23:853-60. doi:10.1161/01.cir.23.6.853.
7. Bagmanova ZA, Rudenko VG, Musin TI. Clinical case: Osborn wave detection in the patient with previous myocardial infarction. Cardiol. nmo. 2016;4:53-6. (In Russ.) Багманова З.А., Руденко В.Г., Мусин Т.И. Случай выявления изменений на электрокардиограмме в виде зубца Осборна у больного с перенесенным инфарктом миокарда. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016;4:53-6.
8. Marayama M, Atarashi H, Ino T, Kishida H. Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina. J Cardiovasc Electrophysiol. 2002;13:486-9. doi:10.1046/j.1540-8167.2002.00486.x.
9. Temporary guidelines for the prevention diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation, last updated on 03.09.2020, version 8. (In Russ.) Временные методические рекомендации профилактики диагностики и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России, последнее обновление 03.09.2020, 8 версия. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf.
10. Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008;358:2016-23. doi:10.1056/NEJMoa071968.
11. Otero J, Lenihayn DJ. The normothermic Osborn wave induced by severe hypercalcemia. Tex Heart Inst J. 2000;27(3):316-7.
12. Martinez JA. Postoperative pericarditis and Osborn wave. Medicina (B Aires). 1998;58(4):428.
13. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. J Electrocardiol. 2000;33:299-309. doi:10.1054/jelc.2000.18106.
14. Liu K, Fang Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1025-1031. doi:10.1097/CM9.0000000000000744.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
16. Kuck K-H. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. Herz. 2020;45:325-6. doi:10.1007/s00059-020-04924-0.
17. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. European Heart Journal. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.

Артериит Такаюсу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай

Грабовый Д. А.¹, Джинибалаева Ж. В.², Адонина Е. В.², Дупляков Д. В.^{1,2}

Артериит Такаюсу — хронический гранулематозный васкулит крупных сосудов неизвестной этиологии, преимущественно поражающий аорту и её основные ветви, с возможным вовлечением коронарных и легочных артерий. Истинная распространенность данного заболевания неизвестна, но она крайне мала, учитывая редкое диагностирование и отсутствие патогномоничных симптомов. В клинической практике для постановки диагноза используются критерии, предложенные Американской коллегией ревматологов. Значимую роль играет широкий спектр визуализирующих методов диагностики. В данной статье приводится обзор литературы и клинический случай артериита Такаюсу у пациента, поступившего с диагнозом острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: артериит Такаюсу, неспецифический аортоартериит, острый коронарный синдром, визуализирующие методы диагностики.

Отношения и деятельность: нет.

¹ИПО ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара, Россия.

Грабовый Д. А.* — клинический ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0002-8522-3902, Джинибалаева

Ж. В. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 6, ORCID: 0000-0001-6316-0173, Адонина Е. В. — к.м.н., врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 6, ORCID: 0000-0002-1354-5013, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АД — артериальное давление, АТ — артериит Такаюсу, ГКС — глюкокортикостероиды, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 15.02.2021

Рецензия получена 04.03.2021

Принята к публикации 12.03.2021



Для цитирования: Грабовый Д. А., Джинибалаева Ж. В., Адонина Е. В., Дупляков Д. В. Артериит Такаюсу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4345. doi:10.15829/1560-4071-2021-4345

Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome — a literature review and a case report

Grabovyi D. A.¹, Dzhinibalaeva J. V.², Adonina E. V.², Duplyakov D. V.^{1,2}

Takayasu's arteritis is a chronic granulomatous vasculitis of large vessels of unclear etiology, predominantly affecting the aorta and its main branches, with possible involvement of the coronary and pulmonary arteries. The true prevalence of this disease is unknown, but it is extremely low, given the rare diagnosis and the absence of pathognomonic symptoms. In clinical practice, the criteria proposed by the American College of Rheumatology are used for making a diagnosis. A wide range of imaging diagnostic techniques plays a significant role. This article provides a literature review and a case report of Takayasu's arteritis in a patient admitted with an acute coronary syndrome.

Keywords: Takayasu's arteritis, nonspecific aortoarteritis, acute coronary syndrome, imaging diagnostic techniques.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²V. P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Grabovyi D. A.* ORCID: 0000-0002-8522-3902, Dzhinibalaeva J. V. ORCID: 0000-0001-6316-0173, Adonina E. V. ORCID: 0000-0002-1354-5013, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
dmitriygrabovyy@gmail.com

Received: 15.02.2021 **Revision Received:** 04.03.2021 **Accepted:** 12.03.2021

For citation: Grabovyi D. A., Dzhinibalaeva J. V., Adonina E. V., Duplyakov D. V. Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome — a literature review and a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4345. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4345

Неспецифический аортоартериит (артериит Такаюсу (АТ), болезнь Такаюсу, болезнь отсутствия пульса) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся деструктивно-продуктивным сегментарным аортитом и субаортальным панартериитом богатых

эластическими волокнами артерий с возможным поражением коронарных и легочных ветвей [1-3].

Истинная распространенность заболевания неизвестна. АТ регистрируется повсеместно, но количество случаев в популяции варьируется в зависимости

сти от континента, расовой принадлежности, пола и возраста [4]. Наиболее высокий показатель распространенности (40 случаев на 1 млн населения) зарегистрирован в Японии, самый низкий (0,9 на 1 млн) в США. Современные эпидемиологические исследования регистрируют все более широкое распространение АТ в Европе (от 0,4 до 1,5 случаев на 1 млн) [4]. Имеются данные, что в России распространенность его достигает 2,6 человека на 1 млн населения [3]. Заболевание наиболее характерно для девушек с клиническим дебютом в возрасте 15-35 лет (по различным данным соотношение с мужчинами от 2:1 в западных странах до 10:1 в восточных) [1, 2].

Точная причина заболевания не установлена — обсуждается роль вирусов, инфекции, в частности, микобактерии туберкулеза. Имеются сведения о генетической предрасположенности заболевания, за данную теорию говорит тот факт, что у трети пациентов с АТ был обнаружен аллель HLA-B52 [1, 2].

Для АТ свойственно множественное сегментарное поражение аорты и ее ветвей, с последующим развитием стенозов, окклюзий, аневризм. В первую очередь воспалительный процесс локализуется в меди и адвентиции сосуда, с дальнейшим распространением на паравазальную клетчатку. Поражение интимы носит вторичный реактивно-гиперпластический характер [3]. Заподозрить АТ можно уже после объективного обследования пациента, учитывая весьма специфичные локализации патологического процесса. Как правило, это стенозы сонных и подключичных артерий, частота которых достигает 96% [1].

В зависимости от локализации поражения различают 6 типов АТ [2]:

- I тип — дуга аорты и отходящие от нее артерии;
- IIa тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви;
- IIb тип — восходящий отдел, дуга аорты и ее ветви, нисходящий грудной отдел;
- III тип — нисходящий грудной, брюшной отделы аорты и (или) почечные артерии;
- IV тип — брюшной отдел аорты и (или) почечные артерии;
- V тип — смешанный вариант типов IIb и IV.

При вовлечении коронарных и/или легочных артерий в патологический процесс к типу заболевания добавляют С (+) или Р (+). Поражение коронарного русла сердца и легочных артерий при АТ встречается примерно в равном количестве случаев, 5-20% и 7-18%, соответственно. Поражение правой коронарной артерии встречалось наиболее часто [1, 2].

При осмотре и объективном обследовании пациента наиболее характерным признаком является ослабление пульса на одной или обеих лучевых артериях вплоть до его полного исчезновения, вследствие типичных локализаций процесса, описанных выше [2, 3]. При измерении артериального давления (АД)

Таблица 1

Классификационные диагностические критерии артериита Такаясу Американской коллегии ревматологов [3]

№	Критерий
1	Возраст в дебюте заболевания 40 лет и младше
2	Переменяющаяся хромота. Развитие или нарастание мышечной слабости или дискомфорта в одной или более конечностях (особенно верхних)
3	Нарушение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4	Различие в уровнях систолического артериального давления на руках >10 мм рт.ст.
5	Наличие систолического шума над одной или обеими подключичными артериями или брюшной аортой
6	Ангиографические изменения: сужение и/или окклюзия аорты, ее проксимальных ветвей или крупных артерий в проксимальных отделах верхних или нижних конечностей, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими причинами. Как правило, эти изменения фокальные или сегментарные

Таблица 2

Общие клинические проявления при АТ [1]

Общие проявления	Частота встречаемости
Слабость	40-70%
Повышение температуры тела	10-69%
Миалгии/артралгии	25%
Похудание	10-19%

на себя обращает внимание разница между систолическим АД на правой и левой руках более чем на 10 мм рт.ст. Аускультативно можно выслушать шум в проекции пораженного сосуда [2].

На данный момент в клинической практике при постановке диагноза используют критерии Американской коллегии ревматологов (1990) (табл. 1) [2, 3]. Присутствие у больного трех и более любых критериев позволяют поставить диагноз АТ с специфичностью 98% и чувствительностью 91% [2].

Клиническая картина, синдромы и симптомы, описываемые при заболевании, зависят от её стадии. Для начальной стадии АТ характерны признаки системного воспаления в виде субфебрилитета, слабости, похудания, миалгии и артралгии (табл. 2). Как правило, с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит от полугода до 2 лет. В большинстве случаев при обращении пациента к доктору у него уже имеются проявления поздней стадии патологии [1, 2].

В поздней стадии АТ ведущими симптомами заболевания являются выпадения и/или нарушения функций органов вследствие стенозов, окклюзий и тромбозов кровоснабжающих их артерий. Большое разнообразие симптоматики обусловлено многоуровневым поражением аорты и ее ветвей (табл. 3). У од-

Таблица 3

Возможные клинические проявления [1]

Уровень поражения	Симптомы выпадения/нарушения функции
Сонные и позвоночные артерии	Головокружение, ортостатические реакции, головные боли, нарушения зрения, синкопы, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака
Подключичная артерия	Синдром Рейно, синдром подключичного обкрадывания, "перебегающая хромота".
Аорта, дуга аорты	Недостаточность аортального клапана, хроническая сердечная недостаточность
Легочная артерия	Болевой синдром в грудной клетке, одышка, кровохарканье
Коронарные артерии	Ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность
Абдоминальный отдел аорты, мезентериальные артерии	Тошнота, рвота, боли в животе, ректальные кровотечения
Почечные артерии	Артериальная гипертензия, почечная недостаточность
Подвздошные артерии	"Перебегающая хромота"

ного пациента одновременно могут присутствовать признаки активной и неактивной фазы АТ, учитывая, что патология носит рецидивирующий характер [1-3].

Стоит упомянуть существующую клиническую классификацию АТ К. Ishikawa (1978). Данное классифицирование отражает естественное течение заболевания при отсутствии терапии с наиболее серьезными осложнениями, такими как вторичная артериальная гипертензия, ретинопатия, аортальная недостаточность и аневризматические поражения сосудов (табл. 4) [1].

Основными причинами смерти при АТ являются острые нарушения мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, острые формы ишемической болезни сердца, почечная недостаточность. Учитывая это, данная классификация полезна в определении прогноза у данной группы больных. У пациентов без или с одним осложнением легкой степени тяжести сосудистые события отсутствуют в 97% случаев в течение 5 лет, тогда как у пациентов с одним или несколькими тяжелыми осложнениями неблагоприятные сосудистые события развиваются у 40,3% больных за тот же временной промежуток [1].

В течение многих лет ангиография являлась "золотым стандартом" в диагностике АТ, но, учитывая то, что данный метод является инвазивным, он имеет более высокие риски возникновения осложнений по сравнению с неинвазивными методами визуализации сосудистого русла [2]. Основной причиной проведения ангиографии в настоящий момент является наличие показаний к выполнению чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики и/или стентирования [5].

Таблица 4

Клиническая классификация
артериита Такаясу (К. Ishikawa) [1]

Группа	Клиническая характеристика
I	Неосложненное течение заболевания, с поражением легочной артерии или без поражения легочной артерии
IIA	Одно осложнение легкой/умеренной степени тяжести
IIB	Одно осложнение тяжелой степени
III	Два осложнения и более

У пациентов с подозрением на АТ с целью оценки поражения в качестве первого диагностического исследования должна быть использована магнитно-резонансная томография (МРТ). Магнитно-резонансная ангиография и МРТ с контрастным усилением дают возможность в оценке степени стенозирования сосудов и выявления тканевых и морфологических изменений в артериях. Доказано, что МРТ имеет 100% чувствительность и специфичность для диагностики АТ. Но, учитывая стоимость исследования, его низкую доступность, на первые линии диагностики выходят другие методы визуализации [2].

Визуализирующим методом, широко используемым популярностью в клинической практике, является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). МСКТ с контрастным усилением основополагающий метод в описании анатомии поражения при АТ, позволяющий визуализировать утолщения отделов аорты и её ветвей, степень стенозирования сосудов. Данный вид исследования обрел высокую чувствительность и специфичность в диагностике АТ [1, 2].

Большую роль в визуализации воспалительного процесса играет дуплексное сканирование сосудов. Главными преимуществами метода являются его доступность, простота, стоимость, возможность измерения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий — основной локализации поражения при АТ [2].

Вышеописанные методы рекомендуются для динамического мониторингирования структурных повреждений сосудов и суждения о эффективности проводимой терапии [2].

Одним из методов диагностики АТ, позволяющим в настоящее время оценить активность заболевания и распространённость поражения, является позитронно-эмиссионная томография с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы. Накопление радиофармпрепарата в участках с активным воспалением демонстрирует степень и морфологию поражения артериальной стенки [1].

Основой медикаментозной терапии АТ является применение глюкокортикостероидов (ГКС) с целью достижения и поддержания ремиссии. На фоне монотерапии ГКС ремиссию заболевания удается достичь в 40-60%. При резистентности пациентов



Рис. 1. ЭКГ пациента при поступлении в стационар.

к терапии стероидами к лечению добавляются цитостатические препараты и/или биологические агенты. Необходимость в комбинированной терапии АТ варьируется от 40 до 84% случаев, однако добиться стойкой ремиссии удаётся лишь у 40% пациентов данной группы [1].

Наиболее широкое распространение среди цитостатических препаратов в лечении АТ получили азатиоприн и метотрексат [1]. Всё большую популярность получают препараты биологического происхождения — ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и фактора некроза опухоли- α (инфликсимаб, цертолизумаб, этанерцепт). Как говорилось ранее, данная группа лекарственных средств применяется в случае неэффективности традиционной иммуносупрессивной терапии [2].

Однако заболевание продолжает прогрессировать и остается резистентным к применению всех возможных вариантов медикаментозной терапии у 20% пациентов с АТ [1].

Кроме того, у больных АТ диагностируется повышенное содержание комплекса тромбин-антитромбин III, фибриногена А и Д-димеров. Учитывая гиперкоагуляционное состояние крови на фоне повышенного АД, значимо повышается риск сосудистых осложнений со стороны органов-мишеней. Таким образом, дезагрегантная терапия необходима в качестве первичной профилактики осложнений АТ [1].

Как упоминалось выше, инвазивные вмешательства рекомендовано использовать, как правило, с целью хирургической коррекции стенозирующих и окклюзирующих поражений артерий. Наиболее популярными в последнее время стали чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика со

стентированием или без него [5]. Частота оперативных вмешательств при АТ варьируется от 12 до 70%. К показаниям необходимо относить проявления ишемической болезни сердца, осложненный стеноз почечных артерий, нарушения мозгового кровообращения, аневризматические поражения артерий. В подобных ситуациях проведение реваскуляризирующих процедур значительно повышает выживаемость и снижает риск летальных осложнений [1].

Стоит упомянуть о стартовавшем в 2016г регистре АТ в Восточном Китае. Учитывая столь редкую диагностику данной патологии, стандартизация ведения пациентов данной группы зачастую имеет трудности. Таким образом, исследователи пытаются набрать как можно больше пациентов с АТ, с последующим формированием когорты АТ, для более профессиональной и стандартизированной работы с больными.

Клинический случай

Мужчина П., 48 лет, экстренно доставлен бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST. При поступлении предъявляет жалобы на давящие боли за грудиной на фоне физической нагрузки, (ускоренная ходьба, подъем на 1-2 этажа), одышку и усиление болей в правой половине грудной клетки при глубоком вдохе, низкую толерантность к нагрузке, периодически отеки нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно о повышении АД ~5 лет, максимально до 200 и 100 мм рт.ст. Ухудшение состояния в течение 1,5 мес., когда отметил появление одышки, давящих болей в левой и правой половинах грудной клетки с усилением при нагрузках, одутловатость лица, низкую толерантность к нагрузке. Отмечает повышение температуры

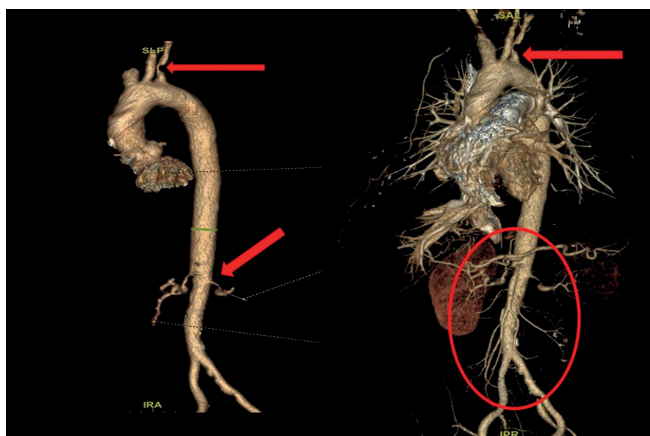


Рис. 2. 3D-реконструкция грудного и брюшного отделов аорты и их ветвей (стрелками отмечены места поражения аорты и её ветвей).

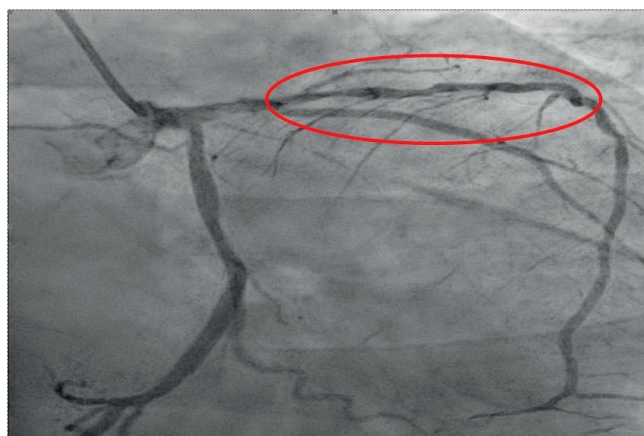


Рис. 3. Протяженный стеноз 50-75% от устья до проксимальной трети 2-го сегмента ПМЖВ (RAO 30°-Caudal 30°).

тела до 37° С, прогрессирующее похудание на 25 кг за 6 мес. За медицинской помощью не обращался. Накануне поступления в стационар ангиальные боли участились, усилились, выросла одышка, обратился в поликлинику по месту жительства, после регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) была рекомендована госпитализация в отделение кардиологии.

На момент поступления состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы нормальной окраски, влажные, теплые. Тоны сердца приглушены, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 80 уд./мин. Обнаружена значительная разница АД: на правой верхней конечности 170 и 90 мм рт.ст., на левой — 130 и 80 мм рт.ст. При аускультации легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1,5 см из-под реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

На ЭКГ при поступлении регистрировалась неполная блокада левой ножки пучка Гиса, низкоамплитудные R и глубокие отрицательные зубцы T в отведениях I, AVL, V3-V6 (рис. 1).

Высокочувствительный тропонин (протокол 0/3 ч), без достоверной динамики (0,008/0,014 нг/мл). Обнаружены лабораторные признаки воспалительного процесса (лейкоциты — 19,38 10^9 /л; С-реактивный белок — 62,8 мг/л); тромбоцитоз (тромбоциты — 642,0 10^3 /мл); анемия легкой степени (эритроциты — 4,52 10^{12} /л; гемоглобин — 110,0 г/л); сниженная функция почек (креатинин — 131,4 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации — 53,8 мл/мин/1,73 м²); дислипидемия (общий холестерин — 5,24 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 3,23 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,17 ммоль/л).

По данным эхокардиографии полости сердца не расширены, фракция выброса по Симпсону составила 59%. Отмечена акинезия верхушки, нижней трети межжелудочковой перегородки, передней

стенки, апикально-латерального сегмента. Клапаны сердца без особенностей. Признаки гипертрофии левого желудочка (межжелудочковая перегородка 13 мм, задняя стенка левого желудочка 15 мм). Перикардальная щель: над правым желудочком 16 мм, правое предсердие 16 мм, по задней стенке левого желудочка 15 мм. Расширение плевральной полости: справа 26 мм, слева нет.

Согласно полученным данным диагноз острый коронарный синдром вызвал сомнение, было решено провести дополнительные обследования.

Учитывая повышение температуры тела, прогрессирующее похудание, было решено выполнить МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза. В ходе исследования обнаружена картина выраженного диффузного утолщения стенок грудной и брюшной аорты с инфильтрацией парааортальной клетчатки. Данный процесс распространялся на устья левой подключичной и обеих почечных артерий, суживающий просветы сосудов до 80% (рис. 2). В стволе легочной артерии и ее ветвях тромботические массы не определялись. В легочной паренхиме очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Также стоит отметить утолщение и инфильтрацию паранефральной клетчатки. Выделительная функция почек резко снижена.

Следующим этапом диагностики стало проведение коронароангиографии для оценки степени вовлечения коронарного русла сердца и последующего решения вопроса о необходимости проведения реваскуляризации миокарда. По результатам коронарографии выявлено: тип кровоснабжения сердца — правый. Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) с неровными контурами, протяженный стеноз 50-75% от устья до проксимальной трети 2-го сегмента (рис. 3). Интермедиальная артерия: окклюзия от устья, дистальные отделы заполняются через

Таблица 5

**Динамика показателей
лабораторных исследований за время наблюдения**

Показатель	Результат					
День госпитализации	1	2	3	4	5	6
Креатинин (ммоль/л)	131,4	189,4	193,4	169,2		
Тромбоциты (10 ⁹ /мл)	642,0	586,0	540,0	505,0	651,0	367,0
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	19,38	14,10	12,93	13,37	14,98	12,47

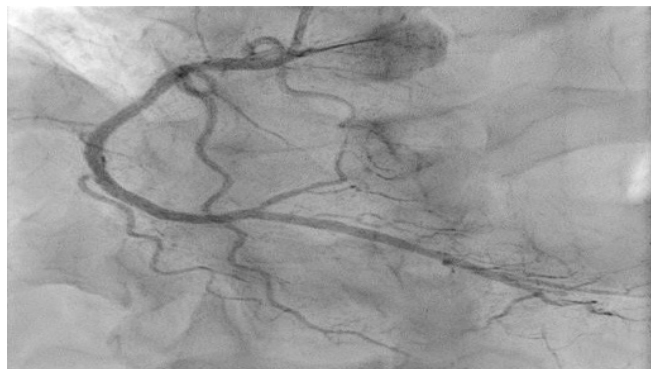


Рис. 4. Отсутствие изменений в правой коронарной артерии (РАО 30°-Caudal 30°).

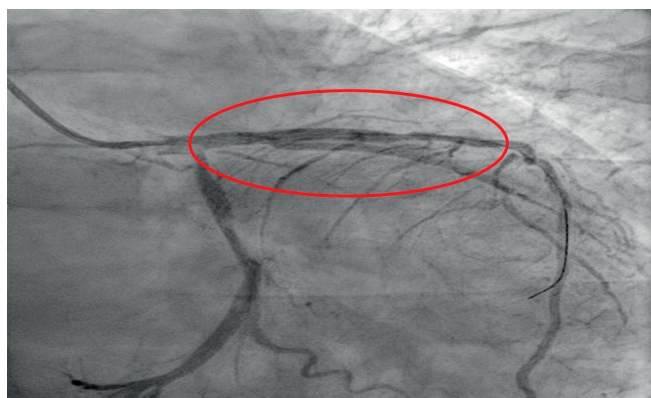


Рис. 5. ПМЖВ после проведенного стентирования.

интракоронарные коллатерали (рис. 3). Огибающая артерия: с неровными контурами, стеноз от устья 40%, протяженный стеноз 30% в дистальной трети 1-го сегмента. Правая коронарная артерия с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов (рис. 4) ПМЖВ, принято решение о выполнении стентирования пораженного сегмента артерии с использованием стента Resolute Integrity (Medtronic) 3,0x30 мм (рис. 5).

В последующем пациенту было выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа 1,3 мм слева, 1,2 мм справа. Стенозы брахиоцефальных сосудов (общая сонная артерия (слева до 55%, справа до 60%), внутренняя сонная артерия (слева 28%, справа до 30%), наружная сонная артерия справа (35%), подключичная артерия слева). Синдром позвоночно-подключичного обкрадывания.

Стоит отметить динамику показателей лабораторных исследований за время наблюдения (табл. 5).

Остальные показатели общего и биохимических анализов крови за период наблюдения в пределах референсных значений, без отрицательной динамики. Исследование крови на ВИЧ, RW, гепатиты — отрицательны.

По результатам эхокардиографического контроля: гидроперикард, гидроторакс в стадии разрешения.

Таким образом, опираясь на данные визуализирующих, лабораторных методов исследования, указывающих на воспалительный процесс в стенках артерий множественной локализации, пациенту был выставлен следующий диагноз:

Неспецифический АТ V типа “С+”, с поражением грудного, брюшного отделов аорты, коронарных артерий (стеноз ПМЖВ до 75%), подключичных артерий, артерий брахиоцефального ствола (общая сонная артерия (слева до 55%, справа до 60%), внутренняя сонная артерия (слева 28%, справа до 30%), наружная сонная артерия справа (35%), подключичная артерия (слева), почечных артерий (стеноз до 80%).

Нестабильная стенокардия, высокий риск со стабилизацией во 2 функциональном классе. Коронарография, стентирование ПМЖВ (радикальная реваскуляризация). Вторичная артериальная гипертензия. Синдром позвоночно-подключичного обкрадывания слева. Гидроперикард с умеренным количеством жидкости, стадия разрешения. Двусторонний гидроторакс с малым количеством жидкости, стадия разрешения. Н2А стадии по NYHA 2 функционального класса. За время госпитализации пациенту проводилось следующее лечение: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, сартаны, бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов, петлевые диуретики, верошпирон, статины. На фоне проведенного лечения пациент отмечал значительное улучшение состояния.

Как обсуждалось выше, краеугольным камнем в терапии АТ является иммуносупрессивная терапия, в частности применение ГКС. Учитывая необходимость приема пациентом двойной антиагрегантной терапии,отягощенный анамнез в отношении заболеваний желудочно-кишечного тракта (повышенный риск кровотечений), тяжело контролируемую артериальную гипертензию, назначение стероидов было отложено до консультации ревматолога. К сожалению, период госпитализации нашего пациента совпал с введением основных ограничений, связанных с COVID-19, перепрофилированием большинства отделений в крупных больницах г. Самары, что не позволило оперативно провести консультацию ревматолога.

При выписке больному были даны расширенные рекомендации по необходимому дообследованию и медикаментозной терапии.

Пациент был приглашен на консультацию кардиолога спустя 6 мес. после выписки из стационара. За указанный период пациент не был госпитализирован в другие медицинские учреждения. Отмечал отеки голеней, стоп на фоне приема амлодипина, вследствие чего самостоятельно отменил. Из объективного обследования: АД на правой руке 160 и 80 мм рт.ст., АД на левой руке 110 и 70 мм рт.ст. По данным лабораторного обследования: общий и биохимический анализ крови в пределах референсных значений. ЭКГ без отрицательной динамики по сравнению с ранней. Учитывая нерациональную терапию, не достижение целевых цифр АД, лечение было скорректировано. Пациент был консультирован ревматологом, рекомендовано дообследование: биохимический анализ крови (ревматоидный фактор, С-реактивный белок, антитела к двуспиральной ДНК, антинуклеарный фактор, антинуклеарные

антитела, ANCA), ангиография сосудов аорты и её крупных ветвей. Из результатов пройденных обследований на момент осмотра: анти-dsDNA, антинуклеарные антитела (ANA), ANCA IgG — показания в пределах нормы. Противовоспалительная терапия назначена не была, после выполнения оставшихся обследований рекомендована повторная консультация ревматолога.

Таким образом, клиника острого коронарного синдрома в ряде случаев может быть обусловлена не только атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и являться следствием окклюзионно-стенотического поражения аорты и её ветвей на фоне соединительно-тканых заболеваний, которые требуют дифференциальной диагностики и коррекции тактики ведения и терапии с учетом выявленных состояний.

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

Литература/References

- Goncharova NS, Samokhvalova MV, Pakhomov AV, et al. Takayasu arteritis: a review. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(6):478-6. (In Russ.) Гончарова Н.С., Самохвалова М.В., Пахомов А.В. и др. Артериит Такаюсу. Обзор литературы. Артериальная гипертензия. 2013;19(6):478-6. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-6-478-476.
- Safiullina AA, Uskach TM, Zhirov IV, et al. Atrial myocarditis in a patient with Takayasu arteritis. Terapevticheskiy arkhiv. 2019;91(6):103-9. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Жиров И.В. и др. Миокардит предсердий у пациентки с артериитом Такаюсу. Терапевтический архив. 2019;91(6):103-9. doi:10.26442/00403660.2019.06.000047.
- Bokeria LA, Pokrovsky AV, Sokurenko GYu, et al. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery diseases. Russian conciliation document. Moscow. 2013. p. 72. (In Russ.) Бокерия Л.А., Покровский А.В., Сокуренко Г.Ю. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. Москва. 2013. с. 72 http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.
- Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. Presse Med. 2017;46(7-8 Pt 2):197-203. doi:10.1016/j.jlpm.2017.05.034.
- Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. Ann Rheum Dis. 2018;77(5):636-43. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212649.

Случай сложной диагностики редкой причины легочной гипертензии

Кижватова Н. В.^{1,2}, Космачева Е. Д.^{1,2}, Кручинова С. В.^{1,2}, Намитокров А. М.^{1,2}

Легочная гипертензия представляет собой сложный для дифференциальной диагностики синдром, являющийся исходом различных патологических состояний. При исключении наиболее распространенных причин развития легочной гипертензии — патологии левых камер сердца и тромбоэмболии легочной артерии — дальнейший поиск этиологии зачастую становится неразрешимой проблемой. Синдром Сезари относят к редким клиническим вариантам Т-клеточных злокачественных лимфом кожи. Важное значение имеет ранняя диагностика этого синдрома для начала адекватной терапии, т.к. случаи полной реконвалесценции или длительной ремиссии у больных синдромом Сезари казуистически редки. Описан клинический случай верификации синдрома Сезари в практике кардиологического отделения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, синдром Сезари, Т-клеточная лимфома.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ НИИ — ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава России, Краснодар; ²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия.

Кижватова Н. В. — зав. кардиологическим отделением № 3; доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-1477-5061, Космачева Е. Д. — д.м.н., зам. главного врача по лечебной работе; зав. кафедрой терапии № 1

ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Кручинова С. В.* — врач кардиологического отделения № 1; аспирант кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Намитокров А. М. — зав. кардиологическим отделением № 2; ассистент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-5866-506X.

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

ЗС — задняя стенка, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ФВД — функция внешнего дыхания, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.11.2020

Рецензия получена 08.12.2020

Принята к публикации 20.12.2020



Для цитирования: Кижватова Н. В., Космачева Е. Д., Кручинова С. В., Намитокров А. М. Случай сложной диагностики редкой причины легочной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4209. doi:10.15829/1560-4071-2021-4209

Difficult diagnostics of a rare cause of pulmonary hypertension: a case report

Kizhvatoва N. V.^{1,2}, Kosmacheva E. D.^{1,2}, Kruchinova S. V.^{1,2}, Namitokov A. M.^{1,2}

Pulmonary hypertension is a syndrome difficult for differential diagnosis, which is the outcome of various pathological conditions. With the exclusion of the most common causes of pulmonary hypertension (left heart disorders and pulmonary embolism), further search for cause often becomes an insoluble problem. Sezary syndrome is classified as a rare type of cutaneous T-cell lymphomas. Early diagnosis of this syndrome is important for the initiation of adequate therapy, since cases of complete recovery or long-term remission in patients with Sezary syndrome are very rare. A case report of Sezary syndrome verification in cardiology practice is described.

Keywords: pulmonary hypertension, Sezary syndrome, T-cell lymphoma.

Relationships and Activities: none.

¹S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Kizhvatoва N. V. ORCID: 0000-0003-1477-5061, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Kruchinova S. V.* ORCID: 0000-0002-7538-0437, Namitokov A. M. ORCID: 0000-0002-5866-506X.

*Corresponding author:
skruchinova@mail.ru

Received: 26.11.2020 **Revision Received:** 08.12.2020 **Accepted:** 20.12.2020

For citation: Kizhvatoва N. V., Kosmacheva E. D., Kruchinova S. V., Namitokov A. M. Difficult diagnostics of a rare cause of pulmonary hypertension: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4209. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4209

Интерес к изучению причин формирования и подходов к лечению легочной гипертензии (ЛГ) существенно возрос в последние 2 десятилетия. Это связано с расширением как диагностических методик, так и терапевтических стратегий лечения, что способствовало существенному прогрессу в улучшении качества и длительности жизни пациентов с ЛГ.

В классификации причин ЛГ Европейского общества кардиологов (2015) выделяют 5 основных групп [1]:

- 1) Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ);
- 2) ЛГ, обусловленная поражением левых камер сердца;
- 3) ЛГ, обусловленная патологией легких и/или гипоксией;

- 4) ЛГ из-за обструкции легочной артерии (ЛА);
- 5) ЛГ, обусловленная неясными многофакторными механизмами.

Последняя (пятая) группа представляет собой достаточно разнородный по своим этиологическим и патогенетическим проявлениям набор заболеваний, редко встречающихся в практике врача-кардиолога.

В представленной работе разбирается поэтапный диагностический анализ крайне редкого случая развития ЛГ при миелопролиферативном заболевании.

Описание клинического случая

Пациентка В., 50 лет, доставлена в клинику с жалобами на выраженную слабость, одышку при минимальной физической нагрузке и в покое, сердцебиение, перебои в работе сердца, повышение артериального давления до 160–170/95 мм рт.ст.; увеличение живота в объеме; боли в суставах; выраженную сухость и шелушение кожи.

Из анамнеза известно, что описанные жалобы имелись в течение одного года с прогрессирующим снижением толерантности к физическим нагрузкам. При сборе анамнеза жизни установлено, что 2 года назад пациентка обследовалась у гинеколога по поводу миомы матки, были выявлены анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз. В течение 2-х лет похудела на 18 кг. Около 1 года беспокоят боли в разных суставах, выраженная слабость, увеличение периферических лимфатических узлов различной локализации (шейных, затылочных, паховых, подмышечных). Консультирована ревматологом и гематологом: диагностирован деформирующий артроз стоп, высказано предположение о лимфопролиферативном заболевании, в связи с чем была выполнена стерильная пункция и биопсия лимфатического узла, по данным которых признаков острого и хронического гемобластоза не получено. Назначена терапия витамином В₁₂ и фолиевой кислотой, на фоне которой анемия скорректирована.

Данные объективного осмотра. Общее состояние: тяжелое. Астеническое телосложение, истощена. Рост — 160 см, вес — 40 кг. Индекс массы тела — 15,62 кг/м². Кожные покровы: сухие; гиперпигментация кожи, мелко- и крупнопластическое шелушение; умеренный акроцианоз (рис. 1). Увеличены подчелюстные и подмышечные лимфоузлы. Видимые слизистые оболочки: бледные, цианотичные. Подкожная клетчатка практически отсутствует. Отечность голеней и стоп; отечность передней брюшной стенки, асцит. Сердечно-сосудистая система: ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 98 уд./мин. 2 тон — акцентирован на ЛА, определяется мягкий систолический шум на верхушке; пульс 98 уд./мин, ритмичный, слабого наполнения, артериальное давление: 100/60 мм рт.ст. Органы дыхания: грудная клетка — правильной формы; дыхание везикуляр-



Рис. 1. Кератоз кожи спины пациентки В., 50 лет.



Рис. 2. Деформация суставов кисти пациентки В., 50 лет.

ное, ослабленное; хрипы не выслушиваются; частота дыхания 20 в 1 мин. Органы пищеварения: язык — сухой, обложен белым налетом. Живот увеличен, при пальпации болезненный в правом подреберье, определяется свободная жидкость в брюшной полости. Печень: пальпаторно увеличена — нижний край на 2,5–3 см выступает из-под реберной дуги; край плотный, ровный, размер по Курлову 12×10×9 см. Опорно-двигательный аппарат: деформация суставов (рис. 2). Мочеполовая система: Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Таким образом, у пациентки имели место следующие симптомокомплексы: 1) отечный (асцит, отеки нижних конечностей); 2) гепатомегалия; 3) кожный; 4) суставной; 5) дыхательная недостаточность; 6) лимфаденопатия.

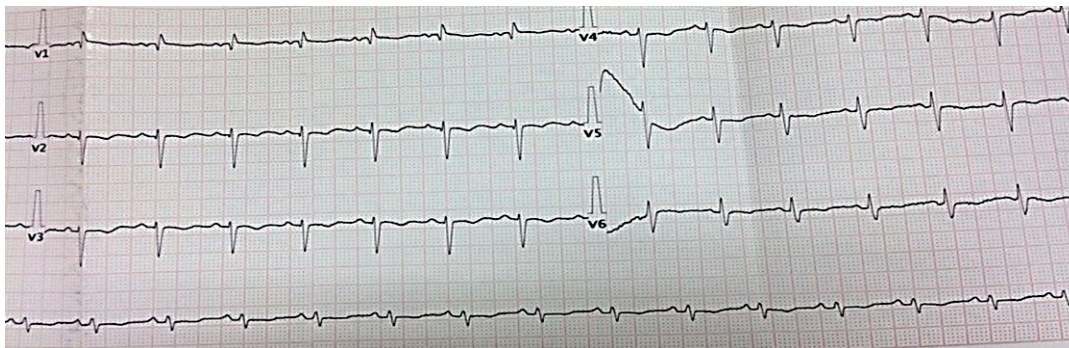


Рис. 3. Электрокардиограмма при поступлении пациентки В., 50 лет: синусовый ритм, ЧСС 86 уд./мин. QT 400 мс. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

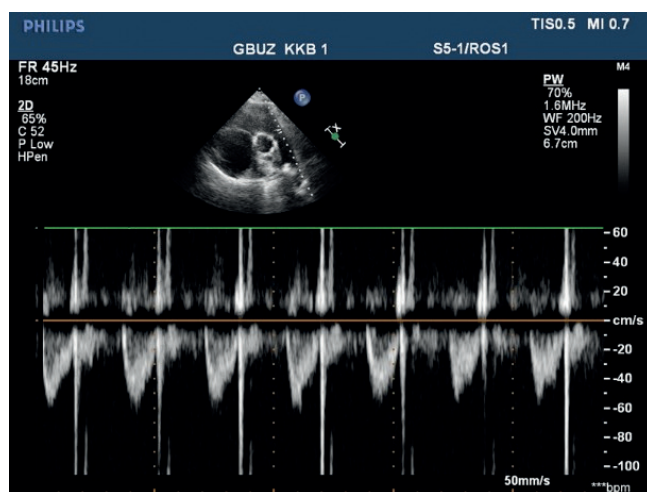
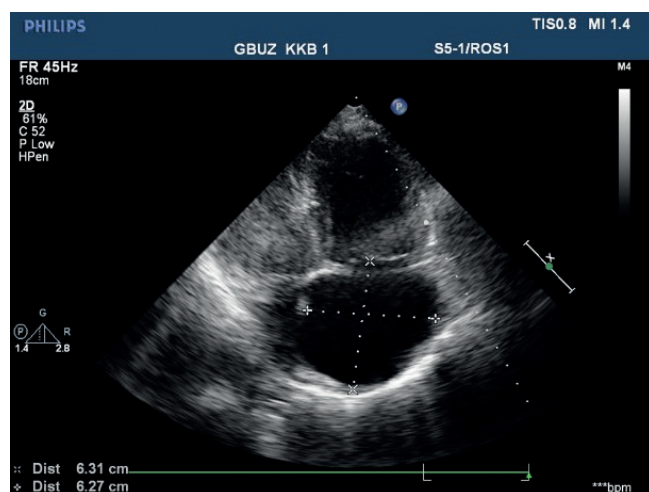


Рис. 4, 5. ЭхоКГ при поступлении пациентки В., 50 лет: высокая ЛГ. Выраженная недостаточность ТК. Дилатация правых отделов.

По данным инструментальных методов исследования выявлены следующие изменения:

Электрокардиограмма — синусовая тахикардия с ЧСС 100 уд./мин. Электрическая ось сердца отклонена вправо. Снижен вольтаж зубцов. Нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса. Признаки нагрузки на правый желудочек (ПЖ) (рис. 3).

Эхокардиография (ЭхоКГ) — аорта: восходящий отдел: 30 мм Регургитация на аортальном клапане: ++. Левое предсердие 29 мм. Конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ): 38 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) 9 мм, задняя стенка (ЗС) ЛЖ 10 мм. Фракция выброса ЛЖ (по Симпсону): 43%. Диффузный гипокинез стенок ЛЖ с парадоксальным движением МЖП. Допплерография митрального клапана: +. Без выраженной реакции на фазы дыхания. Правое предсердие (ПП) 55×58 мм. ПЖ 32 мм. Приточный отдел ПЖ 53 мм. Диффузный гипокинез стенок ПЖ. Верхушка сердца выполнена преимущественно ПЖ. Трикуспидальный клапан (ТК) створки: уплотнены утолщены. Прогиб створок ТК в полость ПП. Допплерография ТК: +++, (+++/+++++) ЛА: с признаками выраженной гипертензии. Давление диастолическое: 25 мм рт.ст. Систолisches давление 90 мм рт.ст. Допплерография ЛА: ++. Нижняя по-



Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки пациентки В., 50 лет: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Правый корень структурирован. Левый перекрыт тенью сердца. Синусы свободны. Сердце расширено влево. Кардиоторакальный индекс 52%.

лая вена: 20 мм, реакция неадекватная, с эффектом спонтанного контрастирования. По всему периметру сердца эхо-свободное пространство: перед ПЖ из эпигастрального доступа 12 мм, над ПП 5 мм, у верхушки ЛЖ 5 мм, за боковой стенкой 12 мм, за ЗС ЛЖ 17 мм (рис. 4, 5).

Рентгенография органов грудной клетки — легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Кардиомегалия 3 ст., кардиоторакальный индекс 52% (рис. 6).

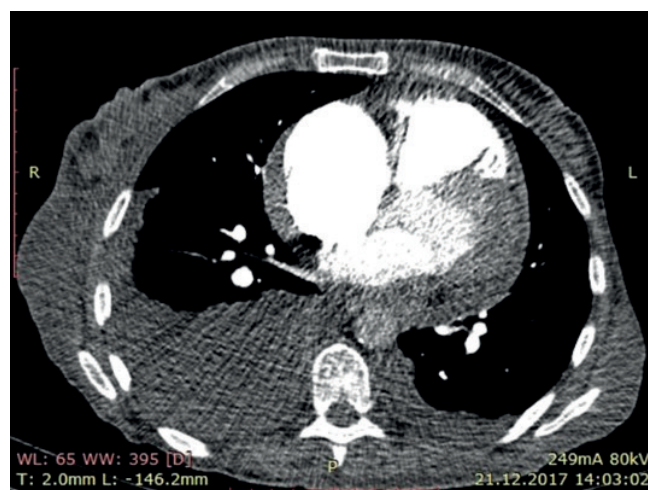


Рис. 7. КТ пациентки В., 50 лет: лимфаденопатия подмышечных областей. гидроперикард. двусторонний гидроторакс.

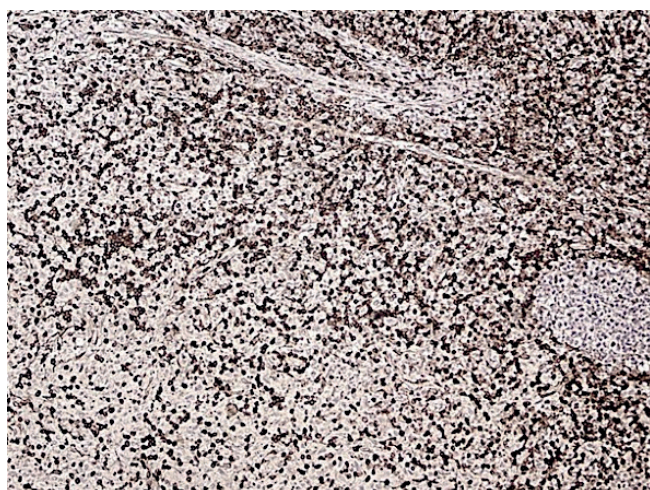


Рис. 8. CD4, clone 4B12 реакция положительная в большинстве клеток опухолевого инфильтрата.

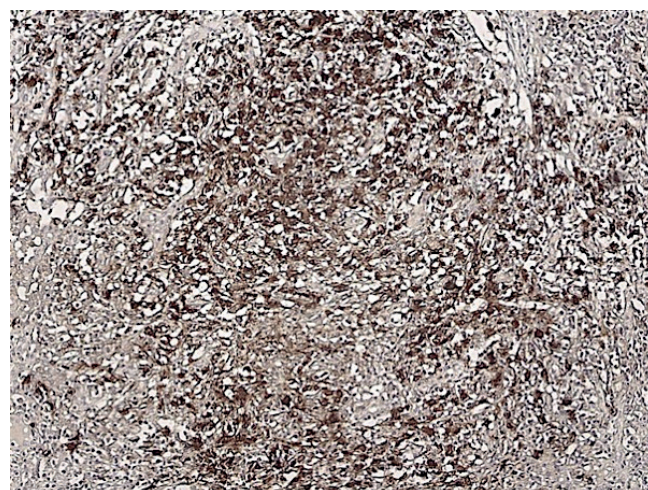


Рис. 9. CD8, Clone C8/144В реакция положительная в части клеток опухолевого инфильтрата.

На основании вышеописанных данных дифференциально-диагностический ряд включал: онкологическое заболевание с паранеопластическим синдромом, патологию сердечно-сосудистой системы, патологию легких с формированием легочного сердца и хронической сердечной недостаточности. Не исключалось сочетание нескольких заболеваний.

Пациентке выполнены фиброгастроскопия, колоноскопия, ультразвуковое исследование гениталий, данных за новообразование не выявлено.

При анализе ЭхоКГ обратило внимание высокое значение давления в ЛА и расширение правых отделов сердца в отсутствие структурной патологии левых камер сердца.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с ЛГ, наиболее часто встречается ЛГ вследствие патологии левых камер сердца [1].

Для исключения патологии левых отделов сердца как возможной причины ЛГ было выполнено зон-

дирование правых отделов сердца катетером Сван-Ганса, по данным которого давление заклинивания в ЛА — 13 мм рт.ст., систолическое давление в ЛА — 48 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление — 380 мм; индекс легочного сосудистого сопротивления — 412, что говорит в пользу прекапиллярной ЛГ.

С целью исключения легочной патологии выполнена компьютерная томография (КТ) легких и оценена функция внешнего дыхания (ФВД). КТ органов грудной клетки: структурной патологии легких не выявлено. ФВД: умеренные нарушения по рестриктивному типу. Учитывая возможность наличия высокой ЛГ на фоне хронической тромбоэмболической болезни легких, выполнена КТ ЛА с контрастированием, по данным которой признаков тромбоза не выявлено (рис. 7).

Как известно, ЛАГ наиболее часто может быть обусловлена наличием врожденных пороков сердца (дефекты межпредсердной перегородки/МЖП, открытый артериальный проток, частичный аномаль-

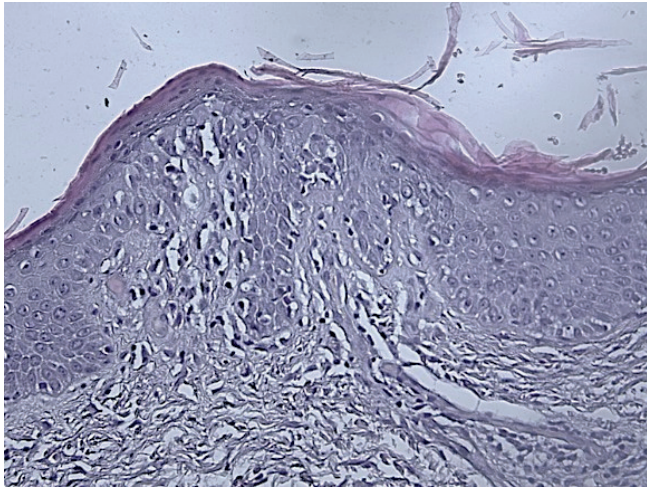


Рис. 10. Биопсия кожи пациентки В., 50 лет.

ный дренаж легочных вен), а также ВИЧ-инфекцией и портальной гипертензией. По данным чреспищеводной ЭхоКГ, КТ сердца с контрастированием, ультразвукового исследования органов брюшной полости и лабораторных исследований данные причины были исключены, наличие ВИЧ-инфекции также не выявлено.

Возраст пациентки на момент развития симптомов и наличие сопутствующих синдромов системного поражения (кожный, кахексия, лимфаденопатия) делало маловероятным наследственный характер ЛГ.

В последующем диагностический поиск был направлен на выявление патологий, входящих в группу ЛГ с неясными и/или множественными механизмами. Наличие лимфаденопатии, суставного синдрома, гепатомегалии позволило заподозрить наличие лимфопролиферативного заболевания.

Данные морфологического и иммуногистохимического анализа биоптатов:

Морфологически: кожа — эпидермис с гиперкератозом, неравномерно истончен, в базальном слое лимфоидный инфильтрат с педжетоидным типом роста, выраженным экзоцитозом, представлен клетками среднего размера с ядрами неправильной формы, выраженной складчатостью ядерной мембраны. Лимфоузлы — структура лимфоузлов нарушена за счет резкого расширения паракортикальной зоны, инфильтрированной полигональными клетками с ядрами неправильной формы, складчатой ядерной мембраной. Предсуществующие фолликулы мелкие с истонченной мантийной зоны, оттеснены опухолевым инфильтратом. Синусы расширены. Мозговой слой с липоматозом. (серия биопсий представлена на рисунках 8–10). Заключение гистологического исследования: иммуноморфологическая картина соответствует синдрому Сезари с поражением лимфатических узлов. Диагноз: Синдром Сезари — Т-клеточная лимфома с поражением лимфатических узлов.

Заключительный диагноз: Синдром Сезари (grade III), II клин. группа. Высокая ЛАГ на фоне лимфопролиферативного заболевания (синдром Сезари). Хроническое легочное сердце, хроническая сердечная недостаточность II Б стадии.

На фоне проводимой терапии (диуретическая, пульсурежающая) увеличилась толерантность к физической нагрузке, регрессировал отечный синдром. Спустя 4 года динамического наблюдения пациентка жива, чувствует себя удовлетворительно, получает рекомендуемую терапию.

Синдром Сезари — крайне редкое заболевание — 3 случая на 1 млн населения [2, 3], которое является вариантом Т-клеточной лимфомы (вовлечены CD4+ Т-лимфоциты периферические) и характеризуется генерализованной эритродермией, лимфаденопатией и наличием клеток Сезари в коже, лимфатических узлах и периферической крови [3, 4].

Важное значение имеет ранняя диагностика этого синдрома для начала адекватной терапии, т.к. случаи полной реконвалесценции или длительной ремиссии у больных синдромом Сезари казуистически редки [5].

Согласно литературным данным, случаи высокой ЛГ описываются у пациентов с В-клеточной лимфомой. Подобные случаи при Т-клеточных лимфомах крайне редки [4, 5].

Обсуждение

Представленный клинический случай, согласно последней классификации, относится к пятой группе причин ЛГ.

По классификации лимфоидных опухолей ВОЗ (2008) грибовидный микоз/синдром Сезари относится к первичным Т-клеточным лимфомам кожи из зрелых (периферических) клеток [2]. Заболевание впервые описал французский дерматолог Алибер в 1806г. Он же в 1832г предложил название, подчеркнув характерные клинические проявления болезни, — грибовидные опухоли. В 1879г французский дерматолог Базен подробно описал клинику классической формы заболевания, и с тех пор оно носит имя Алибера-Базена. Первое описание болезни в России сделал А.М. Стуковенков в 1889г [1, 5]. Французский дерматолог Сезари в 1938г впервые описал 59-летнюю женщину с генерализованной эритродермией, лимфаденопатией, интенсивным зудом и наличием в периферической крови “чудовищных”, “уродливых” моноцитоподобных клеток [1]. Синдром Сезари составляет 2–3% всех злокачественных лимфом [2]. Он рассматривается как лейкомический вариант заболевания, характеризующийся хронической эритродермией с диффузной лимфоидной инфильтрацией дермы, выходом аномальных лимфоцитов в кровь и поражением костного мозга [4]. Классические клетки Сезари имеют крупные

складчатые ядра, сходные с головным мозгом, в связи с чем и получили название “церебриформных” или “мозговидных” клеток. В основном они локализируются в верхних слоях дермы и эпидермисе и имеют иммунологический фенотип Т-хелперов (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+) [2].

Данный диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев грибовидного микоза, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза. Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике, т.к. дает возможность определить разновидность и стадию этого заболевания, но при лейкоемической форме Т-клеточной лимфомы кожи возрастает значимость обычного клинического анализа периферической крови [5].

Поражение легких при Т-клеточных лимфомах встречается примерно в 10% случаев [6]. Основным механизмом развития ЛГ у таких пациентов считает-

ся стимуляция эндотелиальных клеток сосудов факторами, связанными с тромбоцитами — в первую очередь серотонином и фактором роста [7]. Другими вероятными причинами рассматриваются повышенная вязкость крови при аномалиях функции иммуноглобулинов [8, 9] и микроэмболия опухолевыми клетками [8].

Заключение

В представленном клиническом случае продемонстрирован последовательный алгоритм диагностических шагов, позволивший установить редкую причину ЛГ. Учитывая нечастое упоминание синдрома Сезари в кардиологической литературе, объединение разобщенных клинических синдромов, характерных для данного заболевания, в единую нозологию представляет диагностическую сложность.

Отсутствие рекомендаций по терапии ЛГ у пациентов с лимфопротиферативными заболеваниями требует индивидуального подхода к назначению ЛАГ-специфической терапии в каждом конкретном случае.

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

Литература/References

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Chazova IE, Martynyuk TV. *Legochnaya gipertenziya*. M.:Praktika. 2015;450-67. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия. М.:Практика. 2015;450-67. ISBN: 978-5-89816-138-5
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15(2):202-5.
4. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2013;62(11):1088-93. doi:10.1136/ard.62.11.1088.
5. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(4):453-9. doi:10.1093/rheumatology/40.4.453.
6. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;148(5):673-89. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08003.x.
7. Snyder LS, Harmon KR, Estensen RD. Intravascular lymphomatosis (malignant angioendotheliomatosis) presenting as pulmonary hypertension. *Chest*. 1989;96(5):1199-200. doi:10.1378/chest.96.5.1199.
8. Aouba A, Diop S, Saadoun D, et al. Severe pulmonary arterial hypertension as initial manifestation of intravascular lymphoma: case report. *Am J Hematol*. 2005;79(1):46-9. doi:10.1002/ajh.20300.
9. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1655-65. doi:10.1056/NEJMra035488.

Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021

Международное общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии/Общество сердечного ритма/Европейская Ассоциация сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанское Общество сердечного ритма

Niraj Varma (ISHNE Chair)¹, Iwona Cygankiewicz (ISHNE Vice-Chair)², Mintu P. Turakhia (HRS Vice-Chair)³, Hein Heidbuchel (EHRA Vice-Chair)⁴, Yufeng Hu (APHRS Vice-Chair)⁵, Lin Yee Chen⁶, Jean-Philippe Couderc⁷, Edmond M. Cronin⁸, Jerry D. Estep¹, Lars Grieter⁹, Deirdre A. Lane¹⁰, Reena Mehra¹, Alex Page⁷, Rod Passman¹¹, Jonathan P. Piccini¹², Ewa Piotrowicz¹³, Ryszard Piotrowicz¹³, Pyotr G. Platonov¹⁴, Antonio Luiz Ribeiro¹⁵, Robert E. Rich^{1*}, Andrea M. Russo¹⁶, David Slotwiner¹⁷, Jonathan S. Steinberg⁷, Emma Svennberg¹⁸

Это совместное заявление Международного общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии/Общества сердечного ритма/Европейской Ассоциации сердечного ритма/Азиатско-Тихоокеанского Общества сердечного ритма описывает современное состояние мобильных медицинских технологий ("mHealth") в управлении аритмией. Обсуждается спектр цифровых медицинских инструментов и нарушений сердечного ритма, к которым они могут быть применены, а также клинические решения, которые могут быть использованы. Облегчение сопутствующей патологии, управление образом жизни (все чаще признается, что они играют определенную роль в расстройстве сердечного ритма), самоконтроль пациентов — это новые аспекты mHealth. Исследуются перспективы прогностической аналитики, а также операционные проблемы внедрения mHealth в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: аритмии, фибрилляция предсердий, сопутствующие заболевания, цифровая медицина, сердечный ритм, mHealth.

Отношения и деятельность: см. Приложение 2 в оригинальной публикации.

¹Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ²Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ³Stanford University, Palo Alto, CA, USA; ⁴Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium; ⁵Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ⁷University of Rochester, Rochester, NY, USA; ⁸Temple University, Philadelphia, PA, USA; ⁹Hasselt University, Hasselt, Belgium; ¹⁰University of Liverpool, Liverpool, UK; ¹¹Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ¹²Duke University, Durham, NC, USA; ¹³National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland; ¹⁴Lund University, Lund, Sweden; ¹⁵Faculdade de Medicina, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas, and Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ¹⁶Cooper Medical School of Rowan University, Camden, NJ, USA; ¹⁷Cardiology Division, NewYork-Presbyterian Queens, and School of Health Policy and Research, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ¹⁸Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

*Patient Representative

Эта публикация была переведена для Российского кардиологического общества с разрешения обществ и журнала Cardiovascular Digital Health Journal. Настоящая переведенная версия не заменяет англоязычную версию, которая остается официальной версией. Журнал не несет ответственности за любые ошибки, неточности или неверные толкования, вытекающие из настоящего перевода.

АД — артериальное давление, АНД — автоматический наружный дефибриллятор, ВОС — внезапная остановка сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал. ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИИ — искусственный интеллект, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ИЭУ — имплантируемые электронные устройства, МКТ — мобильная кардиотелеметрия, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПЭ — предсердная экстрасистолия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЛР — сердечно-легочная реанимация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УМ — удаленный мониторинг, ФА — физическая активность, ФП — фибрилляция предсердий, ФПГ — фотоплетизмография, ФР — фактор риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭМК — электронные медицинские карты (записи), АСС — Американская коллегия кардиологов, АНА — Американская Ассоциация сердца, APHRS — Азиатско-Тихоокеанское Общество сердечного ритма, EHRA — Европейская Ассоциация сердечного ритма, ESUS — криптогенный эмболический инсульт, FDA — Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, GPS — сигнал глобальной системы определения координат, HRS — Общество сердечного ритма, ILR — имплантируемый петлевой регистратор, ISH NE — Международное общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрокардиологии, TADA — Технологии оценки статуса питания/Technology Assisted Dietary Assessment.

Первичная публикация: Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. Cardiovascular Digital Health Journal 2021;2(1):1-54. <https://doi.org/10.1016/j.cvdh.2020.11.004>. Correspondence Niraj Varma, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA. E-mail address: varman@ccf.org.

Рукопись получена 31.01.2021

Принята к публикации 24.03.2021

Для цитирования: Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. Контроль аритмий с помощью технологий мобильного здравоохранения: цифровые медицинские технологии для специалистов по сердечному ритму. Консенсус экспертов 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4420. doi:10.15829/1560-4071-2021-4420

2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS Collaborative Statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals

From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society

Niraj Varma (ISHNE Chair)¹, Iwona Cygankiewicz (ISHNE Vice-Chair)², Mintu P. Turakhia (HRS Vice-Chair)³, Hein Heidbuchel (EHRA Vice-Chair)⁴, Yufeng Hu (APHRS Vice-Chair)⁵, Lin Yee Chen⁶, Jean-Philippe Couderc⁷, Edmond M. Cronin⁸, Jerry D. Estep¹, Lars Grieten⁹, Deirdre A. Lane¹⁰, Reena Mehra¹, Alex Page⁷, Rod Passman¹¹, Jonathan P. Piccini¹², Ewa Piotrowicz¹³, Ryszard Piotrowicz¹³, Pyotr G. Platonov¹⁴, Antonio Luiz Ribeiro¹⁵, Robert E. Rich^{1,*}, Andrea M. Russo¹⁶, David Slotwiner¹⁷, Jonathan S. Steinberg⁷, Emma Svennberg¹⁸

This collaborative statement from the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society describes the current status of mobile health ("mHealth") technologies in arrhythmia management. The range of digital medical tools and heart rhythm disorders that they may be applied to and clinical decisions that may be enabled are discussed. The facilitation of comorbidity and lifestyle management (increasingly recognized to play a role in heart rhythm disorders) and patient self-management are novel aspects of mHealth. The promises of predictive analytics but also operational challenges in embedding mHealth into routine clinical care are explored.

Keywords: arrhythmias, atrial fibrillation, comorbidities, digital medicine, heart rhythm, mHealth.

Relationships and Activities: see Appendix 2 in the original publication.

¹Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA; ²Medical University of Lodz, Lodz, Poland; ³Stanford University, Palo Alto, CA, USA; ⁴Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium; ⁵Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; ⁶University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; ⁷University of Rochester, Rochester, NY, USA; ⁸Temple University, Philadelphia, PA, USA; ⁹Hasselt University, Hasselt, Belgium; ¹⁰University of Liverpool, Liverpool, UK; ¹¹Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ¹²Duke University, Durham, NC,

USA; ¹³National Institute of Cardiology, Warsaw, Poland; ¹⁴Lund University, Lund, Sweden; ¹⁵Faculdade de Medicina, Centro de Telessaúde, Hospital das Clínicas, and Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ¹⁶Cooper Medical School of Rowan University, Camden, NJ, USA; ¹⁷Cardiology Division, NewYork-Presbyterian Queens, and School of Health Policy and Research, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ¹⁸Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

*Patient Representative

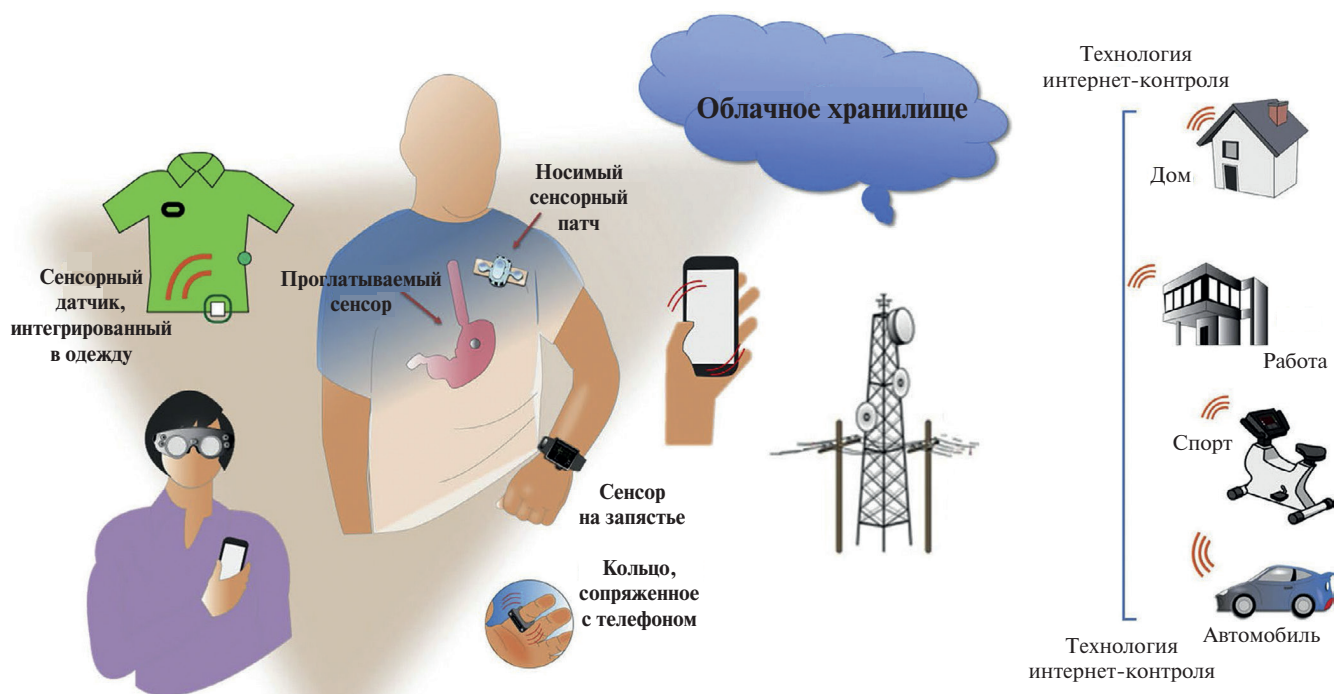
Original publication: Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. *Cardiovascular Digital Health Journal* 2021;2(1):1-54. <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2020.11.004>. Correspondence Niraj Varma, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA. E-mail address: varman@ccf.org.

Received: 31.01.2021 **Accepted:** 24.03.2021

For citation: Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4420. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4420

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	90
1.1. Обзор документа и обоснование данных	90
2. Технологии мобильного здравоохранения	94
2.1. Амбулаторный мониторинг электрокардиограммы.....	94
2.2. Новые методы мониторинга аритмий на основе мобильных технологий в здравоохранении	95
2.2.1. Технологии, основанные на регистрации ЭКГ	96
2.2.1.1. Портативные устройства	96
2.2.1.2. Носимые сенсорные патчи	97
2.2.1.3. Сенсоры, интегрированные в одежду	98
2.2.1.4. Смартфоны и устройства на базе умных часов.....	98
2.2.2. Методы мониторинга, основанные на других принципах, кроме регистрации ЭКГ	100
2.2.2.1. ФПГ	100
2.2.2.2. Осциллометрия	101
2.2.2.3. Механокардиография.....	101
2.2.2.4. Бесконтактная видеоплетизмография	101
2.2.2.5. Умные колонки	102
3. Мобильные технологии mHEALTH для контроля аритмий	104
3.1. Фибрилляция предсердий	104
3.1.1. Выявление недиагностированной ФП	105
3.1.2. Целенаправленный скрининг ФП у лиц с высоким риском	108
3.1.3. Диагностика у лиц с ранее известной ФП.....	109
3.1.4. Лечение ФП	109
3.2. Внезапная сердечная смерть.....	110
4. Сопутствующие заболевания	115
4.1. Ишемическая болезнь сердца	115
4.2. Сердечная недостаточность	117
4.2.1. Мобильные технологии в ведении пациентов с СН	119
4.2.2. Гибридная телереабилитация у больных СН.....	119
4.3. Сахарный диабет.....	119
4.4. Артериальная гипертензия	120
4.5. Другие расстройства, включая апноэ сна (См. также Раздел по ХСН 4.2.1.)	121
4.6. Модификация образа жизни (См. рис. 5).....	122
4.6.1. ФА.....	122
4.6.2. Диета	123
5. Самоконтроль пациентов как интегрированный длительный подход к терапии	127
5.1. Активная роль пациента	127
5.2. Модификация поведения.....	127
5.3. Пациент как участник сообщества (врач-пациент)	128
5.4. Поддержание активной роли пациента	128
5.5. Электронно-цифровой барьер (цифровое неравенство).....	129
6. Клинические исследования.....	131
7. Эксплуатационные задачи (операционные задачи).....	135
7.1. Система здравоохранения — мониторинг электронного здравоохранения и госпитальная экосистема	135
7.2. Рекомендации по кибербезопасности для устройств мобильного здравоохранения	136
7.2.1. Стратегии взлома данных в технологиях мобильного здравоохранения	137
7.2.2. Рекомендации по защите информации для медицинских компаний-производителей.....	137
7.2.3. Рекомендации по защите информации для клиницистов и администраторов.....	137
7.2.4. Рекомендации в отношении пациентов.....	138
7.3. Возмещение расходов	138
7.4. Нормативно-правовая база в электронном здравоохранении.....	139
8. Прогностический анализ данных	141
9. Возможные перспективы развития.....	143



Главный рисунок

1. Введение

1.1. Обзор документа и обоснование данных

Цифровое здравоохранение — это комплексное понятие, заключающееся в использовании цифровой информации, данных и коммуникационных технологий для сбора, обмена и анализа медицинских сведений с целью улучшения здоровья пациентов, повышения их информированности и улучшения качества медицинской помощи (<https://www.fcc.gov/general/five-questions-you-can-ask-your-doctor-about-digital-health#ab>) (Turakhia, 2016). Данная концепция включает применение телемедицинских технологий, электронных медицинских карт (ЭМК), мониторинг имплантируемых устройств, обработку данных носимых регистраторов, использование аналитики и искусственного интеллекта (ИИ), поведенческое здоровье и персонализированную медицину. Среди этих направлений отдельно можно выделить мобильное здравоохранение — или “mHealth” — это компонент цифрового здравоохранения, определяемый Всемирной организацией здравоохранения как “медицинская клиническая практика и практика общественного здравоохранения, основанная на данных мобильных устройств, включая мобильные телефоны, мониторы, персональные цифровые помощники и другие беспроводные устройства” (https://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf) (https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf?ua=1). В последние годы использование подобных устройств стало все более востребованным среди людей, заботящихся о своем здоровье, и, веро-

ятно, будет далее широко распространяться, но уже с интеграцией в рамки формализованных медицинских клинических условий. Мобильное здравоохранение развивается в большей степени интуитивно, на основании опыта специалистов в области лечения аритмий, которые первоначально использовали данные, полученные в результате удаленного мониторинга (УМ) имплантируемых электронных устройств (ИЭУ), таких как кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) (Varma 2010). Большинство исследований, проведенных за последние 10-15 лет, подтверждают эффективность динамического наблюдения с помощью удаленных технологий, которые в настоящий момент представляют собой стандартный подход к лечению пациентов (Varma 2013; Slotwiner 2015). Однако результаты УМ ИЭУ не могут в полном объеме распространяться на мобильное здравоохранение. Так, использование вышеуказанного метода (УМ) ограничивается пациентами с кардиальной патологией (в основном аритмиями и сердечной недостаточностью (СН)), т.е. группой, уже определенной как “имеющие заболевания”. Тактика реализации технологии УМ ИЭУ также достаточно хорошо определена и включает вопросы оплаты и локального возмещения расходов, к примеру, в Соединенных Штатах Америки и ряде других стран. Для сравнения, в мобильном здравоохранении есть ряд важных отличий: во-первых, технологии более широко доступны в виде потребительских товаров, которыми пользуется большая часть общества, включая людей без официального

Таблица 1

Методы мониторинга аритмий на основе мобильного здравоохранения

	Сбор и визуализация сигнала	Длительность записи ЭКГ	Хранение и передача данных	Показания/Исследуемая популяция	Преимущества	Ограничения
Устройства, основанные на записи ЭКГ						
Портативные устройства	Используются внешние датчики; запись ЭКГ в одном или нескольких отведениях по запросу; Отображение ЭКГ на экране устройства или на экране ПК/ноутбука/смартфона после передачи сигнала или Анализ ЭКГ в режиме реального времени	Периодическая запись сигнала: от 10 сек до 2 мин	Встроенная память Передача по Bluetooth WiFi	Учащенное сердцебиение Скрининг ФП	Простота использования Низкая стоимость	Короткая запись ЭКГ
Носимые сенсорные патчи	Встроенные электроды Патчи прикрепляются к коже	Возможность длительной записи сигнала: до 14 дней	Встроенная память с ретроспективным анализом событий, или передача данных по Bluetooth с одновременным онлайн-анализом в отдельных устройствах	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение и синкопальными состояниями; Скрининг ФП	Непрерывная длительная запись ЭКГ; Встроенная тревожная кнопка; Высокая комплаентность пациентов; Простота использования — пациенты могут наклеить патч дома; Влагонепроницаемый корпус	Один канал регистрации ЭКГ Раздражение кожи
Сенсоры, интегрированные в одежду	Электроды/датчики, встроенные в одежду, жилеты, ремни; Возможность одноканальной или многоканальной записи	Возможность длительной записи сигнала: до 30 дней	Встроенная память; Передача данных по Bluetooth в реальном времени	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение и синкопальными состояниями; Скрининг ФП	Непрерывная длительная запись ЭКГ; Встроенная тревожная кнопка; Высокая комплаентность пациентов; Возможность оценки нескольких параметров; Может использоваться как устройство для мониторинга и лечения (носимые дефибрилляторы)	Ограниченная доступность; Двигательные артефакты
Устройства, на основе смартфонов	Используются внешние датчики, подключенные к мобильному телефону; ЭКГ в одном/нескольких отведениях; Отображение ЭКГ в реальном времени на экране смартфона или ПК/ноутбука после передачи сигнала	Прерывистая запись ЭКГ до 30 сек; Активируется пациентом	Встроенная память; Возможность ретроспективной или онлайн передачи данных	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение; Скрининг ФП	Широко доступны; Возможность длительной периодической записи	Непостоянная регистрация ЭКГ

Таблица 1. Продолжение

	Сбор и визуализация сигнала	Длительность записи ЭКГ	Хранение и передача данных	Показания/Исследуемая популяция	Преимущества	Ограничения
Устройства, на основе умных часов	Интегрированные сенсоры	Прерывистая запись ЭКГ; Активируется пациентом	Встроенная память; Возможность ретроспективной или онлайн передачи данных	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение; Скрининг ФП	Широко доступны; Возможность длительной периодической записи	Непостоянная регистрация ЭКГ; Возможность записи в одном отведении
Устройства, основанные на других принципах, кроме регистрации ЭКГ						
Фотоплетизмография	Оценка ЧСС по уровню изменения светового сигнала, отражающего объем кровотока в поверхностных тканях	Прерывистая запись сигнала; активируется пациентом через смартфон; непрерывное измерение частоты пульса датчиками в умных часах и браслетах	Встроенная память; Возможность ретроспективной или онлайн передачи данных	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение; Скрининг ФП; Регистрация ЧСС во время физической активности	Широко доступна	Все случаи нерегулярного сердцебиения расценивает как предположительную ФП
Осциллометрия	Мониторы АД с измерением пульса	Прерывистая регистрация ритма во время измерения АД	Встроенная память; Возможность ретроспективной передачи данных	Оценка ЧСС; альтернативный скрининг ФП	Широко доступна	Все случаи нерегулярного сердцебиения расценивает как предположительную ФП
Видеозапись сигналов	Использование камеры смартфонов, телевизионных камер	Активируется пациентом; Возможность непрерывной записи в заранее оговоренные сроки	Возможность онлайн-трансляции или ретроспективной передачи данных	Пациенты низкого риска с жалобами на сердцебиение; Скрининг ФП; Падения неясного генеза	Возможно использовать бытовые видеокamеры (установленные дома)	Все случаи нерегулярного сердцебиения расценивает как предположительную ФП; Ограниченная доступность

Сокращения: АД — артериальное давление, ПК — персональный компьютер, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

медицинского диагноза; во-вторых, мобильные технологии могут применяться к более широкой группе заболеваний; данные могут контролироваться самостоятельно, а не оцениваться специалистами здравоохранения; но модели возмещения расходов в этой области не отработаны. Действительно, некоторые возможности отслеживания сердечного ритма могут быть косвенно реализованы в электронных продуктах, приобретаемых для различных целей, и затем, при необходимости, использоваться в медицинских целях. И наоборот, в сфере медицины мобильные приложения используются специалистами здравоохранения недостаточно часто, при этом отсутствуют убедительные доказательства их эффективности в отношении ведения ряда заболеваний, а тактика их реализации также остается разноречивой и не до конца определенной. Тем не менее, при правильной реализации пересечение этих двух технологий открывает широкий спектр возможностей: от скрининга населения и эпидемиологического учета недиагностированных заболеваний, до длительного наблюдения пациентов с различной патологией и, что важно, вовлечения па-

циентов в их собственный процесс лечения, что позволяет оказывать более качественную медицинскую помощь с применением независимых подходов, основанных на виртуализации данных. Ценность подобного подхода и степень интеграции в практическую медицину будут различаться в зависимости от принятой системы здравоохранения в разных странах.

Мобильное здравоохранение имеет ценность только в том случае, если полученная информация приводит к принятию тактических решений, которые улучшают результат лечения. Это требует четкой маршрутизации информационного потока и разработки, применимых на практике алгоритмов действий. Более того, все заинтересованные стороны должны быть осведомлены о возможной последовательности действий, чтобы каждый знал, что ожидать при использовании мобильных технологий и каким образом распределяются обязанности всех участников (возможно, включая поставщиков устройств). Точно так же действия, предпринятые на основе отслеживаемой информации, должны быть прозрачными и понятными для всех заинтересованных сто-

рон. Например, для пациента, который регистрирует и передает данные о нерегулярном сердечном ритме через носимое устройство, необходимо следовать назначенному процессу принятия решения, чтобы подтвердить, является ли ритм фибрилляцией предсердий (ФП) или нет, требуется ли подтверждение другим диагностическим тестом, как будет организовано дополнительное обследование, и, наконец, какая терапия должна быть проведена и в какие разумные сроки? Очевидно, что существуют риски увеличения стоимости медицинского скрининга и повышения уровня беспокойства у потребителей, которые в результате обращения за дополнительной диагностикой переходят уже в разряд “пациентов”. Опять же, подобный прецедент уже существует на примере опыта использования ИЭУ. Исследования, продемонстрировавшие улучшение результатов с помощью телемониторинга, были успешными, если технологии были интегрированы в четкую логистическую структуру для конкретного варианта тактики лечения определенного заболевания (например, IN-TIME для УМ пациентов с сердечной ресинхронизирующей терапией, CARDIOMEMS) (Abraham, 2011, Hindricks 2014, Varma 2013). Воспроизведение этого подхода с помощью мобильного здравоохранения может создать проблемы для поставщиков медицинских услуг, и на самом деле задача выходит далеко за рамки технологических возможностей оборудования для мониторинга и передачи данных. Реализация потребует определенных целей и фундаментальных изменений существующих рабочих процессов и распределения ответственности. Такие изменения обычно трудно осуществить сразу в полном объеме. Помимо организационных вопросов, проблема компенсации расходов может также влиять на ситуацию. Важность вышеописанных факторов значимо возросла в условиях пандемии вирусом SARS-CoV-2, во время которой предлагались телемедицинские решения для сокращения контактов пациентов со специалистами

здравоохранения, но при этом сохранялась возможность обеспечения необходимой медицинской помощью в полном объеме (Varma 2020).

Ввиду быстрого технологического развития и популярности носимых и других мобильных устройств, а также необходимости анализа и планирования инфраструктуры мобильного здравоохранения, ISHNE (Международное общество холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии), HRS (Общество сердечного ритма), EHRA (Европейская Ассоциация сердечного ритма) и APHRS (Азиатско-Тихоокеанская Ассоциация сердечного ритма) признали необходимость и своевременность данного консенсусного документа. Целью этого документа является освещение имеющихся современных технологий мобильного здравоохранения и возможностей их использования для контроля аритмий, включая будущие перспективы их клинического применения. Таким образом, основные разделы документа посвящены обсуждению различных технологий мобильного здравоохранения, доступных в настоящее время или находящихся в разработке, используемым методам сбора данных, связанных со здоровьем, и их потенциальному применению, включая диагностику и лечение заболеваний. Также документ включает анализ результатов клинических исследований, оценку роли пациента как активного участника лечебного процесса и другие важные вопросы, которые необходимо решить в будущем, чтобы обеспечить оптимальную реализацию технологий мобильного здравоохранения. Кроме того, обсуждение распространяется на способы эффективного контроля с помощью технологий мобильного здравоохранения сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на тактику ведения пациента с аритмиями (к примеру, ожирение и синдром апноэ сна) и находящихся в зоне ответственности специалистов по нарушениям сердечного ритма (Chung 2020).

Литература/References

1. 1.1.

- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66. doi:10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
- Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al.; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee and Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e750-e772. doi:10.1161/CIR.0000000000000748.
- Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al.; IN-TIME study group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:583-90.
- Slotwiner DJ, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015;12(7):e69-e100. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.008.
- Turakhia MP, Desai SA, Harrington RA. The Outlook of Digital Health for Cardiovascular Medicine: Challenges but Also Extraordinary Opportunities. *Journal of the American Medical Association Cardiol*. 2016;1:743-4. doi:10.1001/jamacardio.2016.2661.
- Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up. *Circulation*. 2010;122:325-32.
- Varma N, Ricci RP. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit? *European Heart Journal*. 2013;34:1885-95. doi:10.1093/eurheartj/ehs388.
- Varma N, Marrouche NF, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHR/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:1363-74. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.019.
- <https://www.fcc.gov>. <https://www.fcc.gov/general/five-questions-you-can-ask-your-doctor-about-digital-health#ab>.
- World Health Organization. mHealth New horizons for health through mobile technologies. Switzerland. 2011. Available at: https://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf.
- World Health Organization. mHealth: Use of appropriate digital technologies for public health. Switzerland. 2018. Available at: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_20-en.pdf?ua=1.



Рис. 1. Применение цифровых технологий здравоохранения в аритмологии (многие из указанных направлений взаимосвязаны).

2. Технологии мобильного здравоохранения

Специализированные приложения и сенсорные датчики, интегрированные в мобильные устройства связи или использующиеся в дополнение к ним, позволяют пользователям отслеживать, собирать и обмениваться данными, отражающими физиологические параметры и сведения о состоянии здоровья. Функции подобных приложений в основном включают диагностику, поддержку принятия решений, контроль симптомов заболевания и оценку приверженности к терапии, но данные мобильного здравоохранения могут использоваться также для образовательных целей и клинических исследований (рис. 1). Такие возможности позволяют достичь лучшего контроля аритмии и коррекции сопутствующих заболеваний с модификацией образа жизни пациентов.

Цели использования в аритмологии:

- Диагностика
 - оценка состояния пациентов с симптомами, предположительно указывающими на аритмию;
 - оценка ответа пациентов на фармакологическую терапию и инвазивное лечение аритмий.
- Скрининг
 - усиление акцента на раннее выявление ФП.

2.1. Амбулаторный мониторинг электрокардиограммы

Данный метод имеет ключевое значение в диагностике аритмий, при этом оптимальный выбор

техники и временных рамок проведения исследования зависит от того, присутствуют ли симптомы (например, сердцебиение, обмороки) и как часто они возникают (рис. 2). Поскольку XXIV ознаменовался эрой эпидемии ФП, акцент сместился на скрининг бессимптомных пациентов с высоким риском развития данной аритмии или пациентов с криптогенным эмболическим инсультом (ESUS), с целью обеспечения ранней диагностики и своевременного лечения в надежде предотвратить инсульт и другие серьезные осложнения. Новые мобильные инструменты расширяют возможности и временные рамки, в течение которых осуществляется сбор информации, позволяя преодолевать существующие ограничения традиционных методов, например, обычного физикального осмотра или периодической электрокардиографии (ЭКГ) в отношении обнаружения преимущественно бессимптомных аритмий.

- Обычные амбулаторные устройства ЭКГ с возможностью “непрерывной” или “прерывистой” регистрации сигнала (например, холтеровский монитор, мобильная кардиотелеметрия (МКТ)) имеют хорошую диагностическую ценность при подозрении на аритмию, но в то же время и ряд ограничений, включая недостаточную продолжительность мониторинга, низкую чувствительность или специфичность в отношении обнаружения ФП, достаточно высокую стоимость, а также потенциальный дискомфорт и неудобства для пациента, что остается важным



Рис. 2. Технологии мобильного здравоохранения для мониторинга аритмий, применяющиеся по различным показаниям.

Примечание: традиционные носимые мониторы используются в течение определенного короткого периода времени. Преимуществами являются возможность непрерывного мониторингирования и использование нескольких отведений, что является важным в дифференциальном диагнозе аритмий. Как правило, они применяются для выявления причины сердцебиения, обмороков и определения морфологии QRS комплекса. Использование технологий mHealth продлевает время мониторинга на неопределенный срок, определяемый пользователем, и дает возможность отслеживать другие параметры одновременно с ЭКГ в тесной связи с технологиями машинного обучения. Обычно в устройствах mHealth используется одноканальная ЭКГ или усредненная ЧСС, с применением прерывистого мониторинга.

Сокращения: АД — артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, LQT — длинный интервал QT.

препятствием для внедрения. Дополнительные сведения об этих традиционных системах регистрации ЭКГ доступны в ранее опубликованном консенсусном заключении экспертов (Steinberg 2017).

- Имплантируемые петлевые регистраторы (ILR) непрерывно контролируют сердечный ритм, аналогично традиционным внешним петлевым регистраторам, но записывают ЭКГ только незадолго до и после активации пациентом или с помощью автоматического алгоритма. Общий период мониторинга ограничен только сроком службы батареи (примерно 2–4 года). В более новых устройствах используются специальные алгоритмы, которые представляют большой интерес в отношении их использования для обнаружения ФП, особенно после ESUS.

В настоящее время доступно к использованию и одобрено несколько типов устройств — ILR (Musat 2018, Sakhi 2019, Tomson 2015), и к тому же получены результаты ряда исследований по оценке их диагностической точности (Ciconte 2017, Hindricks 2010, Mittal 2016, Nolkner 2016, Sanders 2016). Поскольку приборы ILR представляют собой инвазивную и достаточно дорогостоящую технологию, ряд функций может быть передан в сферу мобильного здравоохранения.

2.2. Новые методы мониторинга аритмий на основе мобильных технологий в здравоохранении

В целом, выделяют два направления развития методов мониторинга аритмий:

- регистрация записи ЭКГ (одно или несколько отведений, в прерывистом или непрерывном формате, различной продолжительности);
- применение технологий, основанных не на записи ЭКГ, а, к примеру, использование пульсовой фотоплетизмографии (ФПГ).

Инструменты мобильного здравоохранения позволяют реализовывать неограниченный мониторинг, что расширяет возможности их применения для целого ряда состояний и групп пациентов. Быстро развиваются различные типы диагностических датчиков, которые интегрируются в бытовые пользовательские устройства, такие как умные часы, фитнес-браслеты и смартфоны. Однако валидация данных, полученных посредством “умных устройств” (или лежащих в их основе алгоритмов), и механизм оценки данных профессионалами (по аналогии с ИЭУ и МКТ) пока в настоящее время недостаточно разработаны (см. Раздел 7). Поэтому это может сопровождаться риском невыявления значимых событий и/

или назначения неадекватной терапии — например, регистрации ложноположительных эпизодов ФП — если не будет проводиться верификация данных опытными клиницистами.

2.2.1. Технологии, основанные на регистрации ЭКГ

Чаще всего используются портативные системы и сенсорные патчи для регистрации ЭКГ, которые в настоящее время наиболее хорошо валидированы.

2.2.1.1. Портативные устройства

Некоторые автономные портативные устройства могут работать без дополнительного оборудования. Эти устройства, как правило, снабжены двумя или тремя регистрационными электродами и способны генерировать короткие записи ЭКГ длительностью от 30 сек до 1 мин в одном или нескольких отведени-

ях. Некоторые из них отображают ЭКГ на мониторе. Большинство подобных систем оснащено специальными автоматическими алгоритмами обнаружения аритмий и обычно ориентированы на выявление ФП, распознавание которой, как правило, основывается на анализе регулярности интервалов RR. Устройства могут сохранять в памяти записи ЭКГ, которые могут быть загружены в компьютер для просмотра и обычно доступны для анализа специалистов через облачные хранилища и веб-платформы. В недавних исследованиях в различных популяционных группах документально была подтверждена диагностическая ценность портативных устройств в плане скрининга ФП путем краткосрочного мониторинга ритма (Desteghe 2017, Doliwa 2009, Hendrikx 2014, Kaasenbrood 2016, Poulsen 2017, Svennberg 2017, Tavernier 2018, Tieleman 2014, Vaes 2014) (табл. 2).

Таблица 2

Примерные валидационные исследования для различных технологий мобильного здравоохранения

	Устройство/способ диагностики	Авторы	Количество пациентов	Условия проведения	Технологии для сравнения	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Необходимость дополнительного ЭКГ-подтверждения
Портативные устройства	Стандартная пальпация пульса	Cooke, 2006	2385	Метаанализ	ЭКГ в 12 отведениях	94	72	+
	Zenikor	Doliwa, 2009	100	Наблюдение в амбулаторной кардиологической клинике	ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемая кардиологом	96	92	
	MyDiagnostick	Tieleman, 2014	192	Наблюдение в амбулаторной кардиологической клинике	ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемая кардиологом	100	96	
	Omron HCG-801	Kearley, 2014	999	Наблюдение на этапе первичного звена	ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемая кардиологом	94,4	94,6	
	Регистратор событий Merlin ECG	Kearley, 2014	999	Наблюдение на этапе первичного звена	ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемая кардиологом	93,9	90,1	
Устройства для регистрации ЭКГ на основе смартфонов	AliveCor Kardia Mobile	Lau, 2013	204	Отдельные пациенты, включенные в исследование	ЭКГ в 12 отведениях, интерпретируемая кардиологом	98	97	
Технологии регистрации ФПГ на основе смартфонов	CardioRhythm iPhone	Chan, 2016	1013	Наблюдение на этапе первичного звена	ЭКГ в одном отведении, регистрируемая на устройстве AliveCor	93	98	+
	PULSE-SMART App	McManus, 2016	219	Пациенты, которым проводится кардиоверсия	ЭКГ в 12 отведениях или 3-х канальная телеметрия	97	94	+
	FibriCheck App	Proesmans, 2019	223	Наблюдение на этапе первичного звена	ЭКГ в 12 отведениях	95	97	+

Таблица 2. Продолжение

	Устройство/ способ диагностики	Авторы	Количество пациентов	Условия проведения	Технологии для сравнения	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Необходи- мость дополни- тельного ЭКГ-под- тверждения
Регистрация ЭКГ с помощью умных часов	Автоматический алгоритм KardiaBand	Bumgarner, 2018	112	Пациенты, которым проводится кардиоверсия	ЭКГ в 12 отведениях	93	84	
Регистрация ритма с помощью устройств для измерения АД	MicroLife	Wiesel, 2009	405	Амбулаторные кардиологические пациенты	ЭКГ в 12 отведениях	95, 97 (для одного или трех измерений, соответственно)	86, 89 (для одного или трех измерений, соответственно)	+

Сокращения: АД — артериальное давление, ФПГ — фотоплетизмография, ЭКГ — электрокардиография.

Литература/References

- Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2381-8. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.003.
- Chan PH, Wong CK, Poh YC, et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5:e003428. doi:10.1161/JAHA.116.003428.
- Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *The Journal of Family Practice*. 2006;55:130-4.
- Doliwa PS, Frykman V, Rosenqvist M. Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2009;43:163-8.
- Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open* 2014;4:e004565.
- Lau JK, Lowres N, Neubeck L, et al. iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. *International Journal of Cardiology*. 2013;165:193-4.
- McManus DD, Chong JW, Soni A, et al. PULSE-SMART: Pulse-Based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:51-7. doi:10.1111/jce.12842.
- Proesmans T, Mortelmans C, Van Haelst R, et al. Mobile Phone-Based Use of the Photoplethysmography Technique to Detect Atrial Fibrillation in Primary Care: Diagnostic Accuracy Study of the FibrCheck App. *JMIR Mhealth and Uhealth*. 2019;7:e12284.
- Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace* 2014;16:1291-5.
- Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *American journal of hypertension*. 2009;22:848-52.

2.2.1.2. Носимые сенсорные патчи

Традиционные проводные регистрационные системы все чаще заменяются носимыми устройствами с электродами, интегрированными в специальные наклеивающиеся патчи. Наиболее распространенные имеющиеся в продаже патчи можно носить до 14 дней (Barrett 2014, Turakhia 2013). В отличие от клейких электродов для проводных систем, водостойкие патчи не удаляются в течение периода мониторинга, что приводит к возможности увеличения периода их ношения, большому объему анализируемых данных и минимизирует ошибки при неверном наложении электродов самим пациентом. Наконные патч-мониторы обычно одноразовые и осуществляют запись ЭКГ в одном отведении в непрерывном режиме, либо только в определенные периоды времени при автоматической активации записи или по решению пациента. Большинство из них имеют встроенную функцию, позволяющую пациенту отметить время появления симптомов на регистрируемой графике ритма. После окончания периода мониторинга устройство, как правило, направляется производителю для извлечения записей данных, анализа

с помощью запатентованного алгоритма и дальнейшей вторичной оценки выявленных потенциальных нарушений ритма медицинскими специалистами. Затем диагностический отчет отправляется лечащему врачу, и этот процесс уже может занимать более продолжительный период времени (до нескольких недель).

Несмотря на то, что подобные патчи регистрируют ЭКГ только в одном отведении, была продемонстрирована высокая корреляция данных ($P < 0,001$) с результатами холтеровского мониторирования в нескольких отведениях в плане выявления пароксизмов ФП и оценки общей аритмической нагрузки (т.е. бремени ФП) (Barrett 2014, Rosenberg 2013). Поскольку сенсорный патч не имеет внешних электродов, считается, что его удобнее носить по сравнению с обычными мониторами ЭКГ. Согласно литературным данным, до 94% пациентов предпочитают данный вид мониторинга аритмических событий (Barrett 2014). В дополнение к валидационным исследованиям возможность двухнедельного непрерывного мониторинга для выявления ФП в популяции пациентов группы высокого риска была изучена Turakhia, et al. (2015).

При этом носимые патч-регистраторы успешно использовались также для определения распространенности субклинической ФП среди общей популяции (Rooney 2019).

Современные сенсорные патч-системы позволяют осуществлять аналитику данных почти в реальном времени и непрерывно передают регистрируемую информацию в облачное хранилище. Это значительно ускоряет сбор данных и диагностику нарушений ритма. Многопараметрический мониторинг может быть доступен в период ношения регистрационных патчей в течение до 3 мес. (Stehlik 2020).

2.2.1.3. Сенсоры, интегрированные в одежду

Сенсорные системы для мониторинга ЭКГ, интегрированные в повседневные предметы из текстиля или различную одежду, изначально были разработаны для обеспечения комфорта пациентов во время повседневной деятельности и ориентированы прежде всего на потребности людей, ведущих активный образ жизни. Подобные системы обычно представляют собой жилеты и эластичные ленты, которые легко адаптируются к движениям пациентов, что особенно важно для тех, кто выполняет физические нагрузки, которые могут быть при обычном мониторинговании лимитированы наличием электродов. Эти биомедицинские устройства улавливают электрокардиографический сигнал через электроды, встроенные в одежду, что позволяет неинвазивным способом регистрировать сигнал ЭКГ в течение периода до 30 дней. Кроме того, в подобных системах доступен выбор одного/нескольких отведений (вплоть до регистрации 12 отведений) и активация событий по требованию пациента. Записи ЭКГ могут храниться на картах памяти и впоследствии анализироваться, а также передаваться в режиме реального времени через функцию Bluetooth на смартфон (а оттуда на облачную платформу) вместе с другой информацией, включая данные акселерометра и GPS. Помимо стандартной регистрации ЭКГ некоторые устройства предоставляют данные об интенсивности физической активности (ФА), функции дыхания и качестве сна. Возможен автоматический анализ данных с последующей ручной верификацией. На рынке в настоящий момент доступно несколько систем для мониторинга ЭКГ на основе электродов, встроенных в повседневные предметы из текстиля или одежду. Некоторые модели способны регистрировать сигнал со специальных нагрудных ремней или пояса, оснащенного сенсорным датчиком. Возможной проблемой при использовании данных устройств представляется поддержание достаточного заряда мощности батареи. Подобные системы применялись для испытания у спортсменов во время физической нагрузки, у пациентов с ESUS, а также у лиц, имеющих

эпизоды ускоренного ритма предсердий по данным имплантированных кардиостимуляторов (Eliot 2019, Eysenck 2019, Fabregat 2014, Feito 2019, Pagola 2018).

Применяющиеся в настоящее время носимые кардиовертеры-дефибрилляторы регистрируют 2 канала ЭКГ и передают информацию в онлайн-базу данных, что позволяет осуществлять УМ пациентов из группы высокого риска. Недавно было разработано устройство, оснащенное системой оценки звучания сердечных тонов, которая может прогнозировать декомпенсацию СН. В настоящий момент идет тестирование данной системы в проспективном исследовании (исследование HEARIT-Reg ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03203629).

2.2.1.4. Смартфоны и устройства на базе умных часов

Совсем недавно появились устройства, сопряженные со смартфоном, но отличающиеся принципом использования от традиционных носимых мониторов. Подобные устройства (например, см. табл. 2 и работу Varma 2020) позволяют осуществлять “выборочную регистрацию” короткой записи ЭКГ в одном отведении, обычно продолжительностью до 30 сек или дольше, помещая палец каждой руки на два сенсорных электрода, как правило, расположенных на корпусе телефона или внешней карте-носителе (рис. 3). Электрический сигнал ЭКГ передается по беспроводной сети на смартфон со встроенным приложением для интерпретации данных. Записи ЭКГ в дальнейшем могут быть просмотрены на смартфоне, сохранены в электронном виде или переданы для просмотра провайдеру пользователя, если это необходимо. В основном вышеописанные приложения направлены на скрининг ФП.

Автоматизированные алгоритмы могут классифицировать полученные записи как: “Вероятно наличие ФП” на основе критериев наличия и отсутствия зубца Р и неравномерности интервала RR; “Нормальный” или “Синусовый ритм” и “Неклассифицированный ритм”, когда детектор указывает на слишком сильные помехи для адекватной записи, возможные вследствие движения тела или плохого контакта между электродами и кожей пациента. В настоящий момент протестировано несколько версий автоматизированных алгоритмов AliveCor (Chan 2016, Chan 2017, Desteghe 2017, Lowres 2014, Tarakji 2015) на устройствах, разработанных как инструмент скрининга лиц, находящихся в группе риска развития ФП (Halcox 2017, Lowres 2014). На практике при использовании часов Apple Watch алгоритм эффективен, когда частота сердечных сокращений (ЧСС) находится в пределах от 50 до 150 уд./мин, отсутствует или минимально выражена экстрасистолия, а форма сигнала, время и продолжительность каждого сокращения находятся в рамках нормальных индивидуальных значений для пациента (рис. 4).

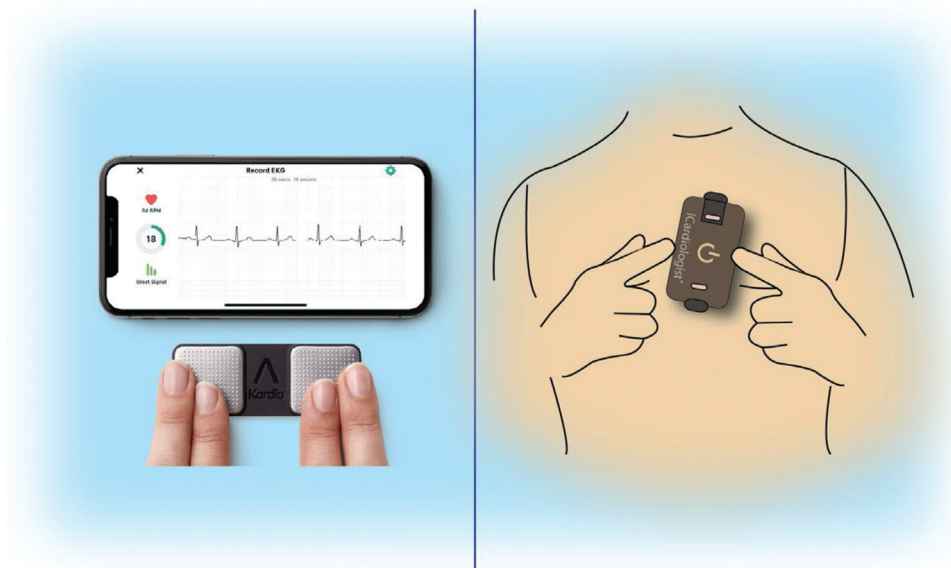


Рис. 3. Мобильные приложения для регистрации ЭКГ для iPhone.

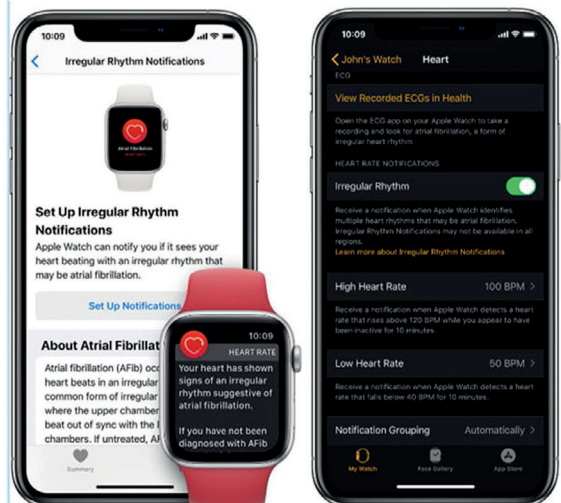
Примечание: слева — записи ЭКГ, регистрирующиеся при соприкосновении с кончиками пальцев, справа — карта для записи прижата к поверхности грудной клетки.

ЗАПИСЬ ЭКГ



<https://support.apple.com/en-us/HT208955>

УВЕДОМЛЕНИЕ О РЕГИСТРАЦИИ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ ЧСС, ВЫХОДЯЩЕЙ ЗА РАМКИ НОРМАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ



<https://support.apple.com/en-us/HT208931>

Рис. 4. Технология Apple Watch.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Чувствительность и специфичность зависят от программного обеспечения (которое может быть при необходимости откалибровано по данным параметрам), исследуемой популяции (например, у пожилых людей более выражен тремор и/или имеются трудности с удерживанием устройства, что приводит к большему количеству помех в записи) и общей распространенности ФП среди населения. Поэтому можно сделать вывод, что использование подобных

устройств всегда требует тщательной оценки показаний в каждом предполагаемом варианте использования. Для умных часов разработаны специальные дополнительные браслеты, позволяющие регистрировать ЭКГ в одном отведении с автоматическим анализом наличия ФП посредством встроенных датчиков, которые передают информацию в приложение для часов, сопряженное с мобильным телефоном. Недавно для подобных часов был разработан

новый корпус с 6 отведениями, позволяющий записывать в течение 30 сек 6 канальную ЭКГ (отведения от конечностей) путем одновременного считывания сигнала с каждого из трех электродов, соприкасающихся с кожей пациента. Также на основании данного метода можно вычислить интервал QT (<https://cardiacrhythmnews.com/kardiamobile-6l-can-be-used-to-measure-qt-duration-in-covid-19-patients/>) (Chung 2015, Garabelli 2016). Однако пока недостаточно данных, могут ли такие параметры, как скорректированный интервал QTc, зарегистрированный на ЭКГ в одном отведении (или при ограниченном числе отведений), являться полноценной заменой информации, полученной при записи ЭКГ в 12 отведениях. В одном из исследований интервал QT оценивался с помощью записи одного отведения ЭКГ по данным смартфона (Koltowski 2019), но результаты часто были недостаточно достоверными. Но имеются предварительные данные, указывающие на возможность мониторинга ST при ишемии с помощью подобных смарт-устройств (рис. 3, Раздел 4.1).

Возможным преимуществом использования мобильных устройств по сравнению с ЭКГ в 12 отведениях для клиницистов представляется быстрая регистрация короткой записи ритма, которую не трудно интерпретировать. Кроме того, пациенты могут использовать эти устройства для ситуационной или рутинной оценки своего ритма в домашних условиях. Данные ЭКГ могут быть мгновенно переданы для автоматической интерпретации, но всегда остается возможность для пациента получить по запросу расшифровку от специалиста.

- Возможные ограничения метода

а. Устройства для регистрации ЭКГ в одном отведении, особенно при использовании активными пациентами, которые реже находятся в состоянии покоя, часто двигаются и меняют положение тела, могут иметь недостатки в плане регистрации значительных электрических артефактов во время записи. Как правило, получить четкую запись при отсутствии шумов будет сложнее у пожилых пациентов или людей с физическими ограничениями (тремор, перенесенный инсульт и т.д.).

б. Хотя алгоритмы интерпретации ЭКГ обычно контролируются действующими практическими рекомендациями, они все равно нередко могут неверно классифицировать ритмы, ошибочно диагностируя ФП вместо синусового ритма и наоборот, что может принести потенциальный вред пациенту, если не последует грамотная оценка записи со стороны клинициста. К примеру, в недавнем исследовании работы пользовательских устройств — регистраторов ЭКГ, направленных на скрининг ФП, около одной трети записей расценивались прибором как “неклассифицируемые”, однако оказалось, что они могут быть успешно классифицированы экспертами (Bumgarner

2018), поэтому для некоторых типов мобильных устройств в настоящее время существуют ограничения в плане их диагностической значимости. Например, технология Apple Watch не может достоверно оценить ЭКГ при ФП, если частота пульса >150 или <50 уд./мин (https://www.apple.com/healthcare/docs/site/Apple_Watch_Arrhythmia_Detection.pdf), поэтому по рекомендации Управления FDA, ее лучше использовать у лиц с ранее недиагностированной ФП, т.к. это повышает информативность исследования (рис. 4) (<https://support.apple.com/en-us/HT208931>, по состоянию на 2 января 2020г) (См. Раздел 6: Клинические испытания).

в. Необходимо помнить, что при использовании технологии “умных часов”, находящихся в широком доступе для потребителей, ЭКГ диагностика ФП считается предварительной и не может служить основанием для принятия каких-либо клинических решений без оценки записи специалистом.

г. Классификация других отдельных нарушений ритма (предсердная (ПЭ) и желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), желудочковая тахикардия (ЖТ)) в настоящее время остается недоступной.

2.2.2. Методы мониторинга, основанные на других принципах, кроме регистрации ЭКГ

2.2.2.1. ФПГ

Использование устройств, доступных для широкого потребления, таких как смартфоны и умные часы, нередко требует дополнительного программного обеспечения и аксессуаров, что часто сопровождается внеплановыми затратами и расходами. Напротив, технологии ФПГ позволяют обнаруживать аритмию с помощью оборудования, уже имеющегося на большинстве потребительских устройств (умных часов и фитнес-браслетов), через загружаемое приложение. ФПГ представляет собой оптический метод, который можно использовать для обнаружения ФП путем измерения и анализа формы периферической пульсовой волны. Используя источник света и фотодетектор, форму импульса можно измерить на основании степени изменения интенсивности света, которые отражают объем кровотока в поверхностных тканях (кончик пальца, мочка уха или лицевая область) (Congro 2017, McManus 2013). Автоматический алгоритм может впоследствии проанализировать сгенерированную форму импульса на предмет выявления ФП. Применение ФПГ позволяет избежать нестабильности и двигательных артефактов, которые присущи регистрационным датчикам ЭКГ, и является хорошей альтернативой, особенно при пассивной записи сигнала.

Технология совместима со смартфонами, использующими камеру телефона для измерения формы пульсовой волны, регистрируемой на кончиках пальцев. Быстрая нерегулярная ФП может вызывать

изменения в пульсовом давлении, что затрудняет диагностику в отдельных случаях (Choi 2017). Было доказано, что эффективность алгоритмов интерпретации сигналов ФПГ хорошо коррелирует с данными коротких записей ЭКГ (ритмограмм), полученных при помощи мобильных устройств (McManus 2013, McManus 2016, Proesmans 2019). По данным литературы, приложения ФПГ для смартфонов использовались у лиц группы риска для выявления ФП и в качестве инструмента скрининга среди общей популяции (Verbrugge 2019) (См. Раздел 6: Клинические исследования).

Технология ФПГ также интегрирована в умные часы для измерения ЧСС и оценки ритма (Dong 2019, Guo 2019). Рядом исследователей разработаны прототипы манжеты, которая включает функции одновременной регистрации одноканальной ЭКГ, многоволновой ФПГ и 3D акселерометрии на частоте 128 Гц (Nemati 2016), в то время как другие разработчики используют данные нейросетей на основе датчиков ФПГ для обнаружения ФП (<https://www.mobihealthnews.com/content/study-apple-watch-paired-deep-neural-network-detects-atrial-fibrillation-97-percent-accuracy>; <http://www.mrhythmstudy.org>). Если результаты, полученные при анализе ФПГ или данных оптических регистраторов, будут соответствовать основным характеристикам ритма на основе стандартной ЭКГ, можно ожидать повышения качества медицинской помощи пациентам с ФП, что постепенно будет способствовать снижению применения традиционной офисной или амбулаторной ЭКГ в целях скрининга ФП.

2.2.2.2. Осциллометрия

При нерегулярном пульсе можно ожидать менее точного измерения артериального давления (АД). Эта характеристика используется автоматическими осциллометрическими мониторами АД, которые алгоритмически определяют регулярность сердечного ритма (Chen 2017). На основании этих данных можно расценивать применение автоматизированных мониторов АД как дополнительное средство для выявления ФП. Исследования продемонстрировали, что ряд устройств от двух производителей зарекомендовали себя более надежными с чувствительностью и специфичностью, превышающими 85% (Kane 2016). Считается, что подобные устройства для измерения АД со встроенными алгоритмами для обнаружения аритмий перспективны в качестве инструментов скрининга ФП, по сравнению с ручной пальпацией пульса. Эти функции можно добавить и к устройствам непрерывной регистрации АД (Kario 2016). Отдельно взятое устройство на основании осциллометрии определяет ритм как возможную ФП, если, по крайней мере, два из трех последовательных измерений показывают нерегулярность пульсовой

волны. Вопросы диагностической точности (Chan 2017, Chen 2017, Gandolfo 2015, Kearley 2014, Marazzi 2012, Stergiou 2009, Wiesel 2009, Wiesel 2014) при использовании подобных устройств в качестве инструмента скрининга ФП рассматриваются в недавних клинических работах и многоцентровых исследованиях (Chan 2017, Omboni 2016, Wiesel 2017).

Предварительное изучение прошли следующие:

2.2.2.3. Механокардиография

Принцип механокардиографии основан на использовании акселерометров и гироскопии для определения механической активности сердца. Точность этой технологии для обнаружения ФП с помощью встроенного в смартфон акселерометра и датчиков гироскопа оценивалась в рамках недавней экспериментальной работы (Jaakkola 2018). В ходе исследования технологии Sony Experia датчик помещали на переднюю поверхность груди пациентам в положении лежа на спине для регистрации микроамплитудных движений грудной клетки. Возможно, ношение этого устройства в кармане также может быть полезным в плане выявления ФП, но при записи можно ожидать наложение двигательных артефактов (например, при ходьбе).

2.2.2.4. Бесконтактная видеооплетизмография

Технология бесконтактного видеомониторинга дыхания и пульса была разработана <15 лет назад (Takano 2007, Verkruysse 2008). В 2014г впервые исследователи описали концепцию бесконтактной видеодетекции ФП (Couderc 2015). Принцип метода заключается в том, что тщательное изучение видео лица пациента может помочь идентифицировать ФП, исследуя нерегулярность пульсирующей перфузии подкожных сосудов (Yan 2018). Это метод мониторинга, воспринимающий сигналы, подобные фотоплетизмографическим, из стандартной цифровой компонентной видеозаписи кожного покрова (в частности, лица пациента). Видеооплетизмографический сигнал регистрирует пик поглощения окружающего света гемоглобином кожи лица. Было проведено несколько исследований для валидации метода, который достаточно чувствителен в плане регистрации каждого отдельного сердечного сокращения и дает представление о вариабельности пульса для каждого удара. Технология HealthKam работает с использованием шкалы цветового тона с видеокамер (Dautov 2018, Tsouri 2015) и может быть легко интегрирована в любое портативное компьютерное устройство с камерой (смартфон, планшет и т.д.). Благодаря использованию мобильных устройств, оснащенных виртуальными камерами, применение данной технологии становится простым и воспроизводимым на практике, поскольку не требует использования

каких-либо дополнительных устройств. Подобная система может существенно изменить подходы к скринингу ФП, который на данном этапе может проводиться только для одного пациента в единицу времени. Более высокая производительность в плане обнаружения ФП у нескольких пациентов одновременно с использованием одной цифровой камеры и предварительно обученной глубокой нейронной сети (DCNN) продемонстрирована в пилотном исследовании (Yan 2020).

Возможные ограничения метода

Одно из основных требований для реализации данной технологии — постоянная фокусировка на объекте: таким образом, движущиеся объекты представляют проблему. Важно избегать записи, отправки или передачи персональных видео с пациентом, тем самым соблюдая принципы конфиденциальности. Применение видеотехнологий в телемедицине способствовало появлению ряда новых социальных и этических проблем, которые постоянно пересматриваются и становятся бо-

лее актуальными, например, во время пандемии COVID-19. Вопросы, касающиеся приватности данных, конфиденциальности, а также юридических и этических обязательств в ходе лечения пациентов, являются решающими и требуют большого внимания при широкомасштабном применении подобных технологий (Turakhia 2019).

2.2.2.5. Умные колонки

Представлены предварительные отчеты по использованию интеллектуальной усовершенствованной системы звуковых колонок для детекции агонального дыхания (Chan 2019, Wang 2019). Выявление аномальных паттернов сердечного ритма может стать возможным посредством преобразования интеллектуальных динамиков в гидролокатор, который способен генерировать звуковые волны неслышимых частот с последующим их отражением и приемом для детекции движения. Данные технологии не относятся к бытовой сфере повседневного потребления, но потенциально имеют широкие возможности для применения.

Литература/References

2.

2.1.

- Ciconte G, Saviano M, Giannelli L, et al. Atrial fibrillation detection using a novel three-vector cardiac implantable monitor: the atrial fibrillation detect study. *Europace*. 2017;19:1101-8. doi:10.1093/europace/euw181.
- Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al.; XPECT Trial Investigators. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:141-7. doi:10.1161/circep.109.877852.
- Mittal S, Rogers J, Sarkar S, et al. Real-world performance of an enhanced atrial fibrillation detection algorithm in an insertable cardiac monitor. *Heart Rhythm*. 2016;13(8):1624-30. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.010.
- Musat DL, Milstein N, Mittal S. Implantable Loop Recorders for Cryptogenic Stroke (Plus Real-World Atrial Fibrillation Detection Rate with Implantable Loop Recorders). *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2018;10:111-8. doi:10.1016/j.ccep.2017.11.011.
- Nöcker G, Mayer J, Boldt LH, et al. Performance of an Implantable Cardiac Monitor to Detect Atrial Fibrillation: Results of the DETECT AF Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:1403-10. doi:10.1111/jce.13089.
- Sakhi R, Theuns DAMJ, Szili-Torok T, Yap SC. Insertable cardiac monitors: current indications and devices. *Expert Review of Medical Devices*. 2019;16:45-55. doi:10.1080/17434440.2018.1557046.
- Sanders P, Purerfellner H, Pokushalov E, et al.; Reveal LINQ Usability Investigators. Performance of a new atrial fibrillation detection algorithm in a miniaturized insertable cardiac monitor: Results from the Reveal LINQ Usability Study. *Heart Rhythm*. 2016;13:1425-30. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.005.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017;22(3):e12447. doi:10.1111/anec.12447.
- Tomson TT, Passman R. The Reveal LINQ insertable cardiac monitor. Expert review of medical devices. 2015;12:7-18. doi:10.1586/17434440.2014.953059.
- Varma N, Marrouche NF, Aguina L, et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHRS/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:1363-74. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.019.

2.2.

2.2.1.1.

- Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, et al. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace*. 2017;19:29-39. doi:10.1093/europace/euw025.

- Doliwa PS, Frykman V, Rosenqvist M. Short-term ECG for out of hospital detection of silent atrial fibrillation episodes. *Scandinavian cardiovascular journal*. 2009;43:163-8. doi:10.1080/14017430802593435.
- Hendrikx T, Rosenqvist M, Wester P, et al. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC cardiovascular disorders*. 2014;14:41. doi:10.1186/1471-2261-14-41.
- Kaasenbrood F, Hollander M, Rutten FH, et al. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace*. 2016;18:1514-20. doi:10.1093/europace/euw426.
- Poulsen MB, Binici Z, Dominguez H, et al. Performance of short ECG recordings twice daily to detect paroxysmal atrial fibrillation in stroke and transient ischemic attack patients. *International Journal of Stroke*. 2017;12:192-6. doi:10.1177/1747493016669883.
- Svennberg E, Stridh M, Engdahl J, et al. Safe automatic one-lead electrocardiogram analysis in screening for atrial fibrillation. *Europace*. 2017;19:1449-53. doi:10.1093/europace/euw286.
- Tavernier R, Wolf M, Kataria V, et al. Screening for atrial fibrillation in hospitalised geriatric patients. *Heart*. 2018;104:588-93. doi:10.1136/heartjnl-2017-311981.
- Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1291-5. doi:10.1093/europace/euu057.
- Vaes B, Stalpaert S, Tavernier K, et al. The diagnostic accuracy of the MyDiagnostick to detect atrial fibrillation in primary care. *BMC family practice*. 2014;15:113. doi:10.1186/1471-2296-15-113.

2.2.1.2.

- Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *The American Journal of Medicine*. 2014;127:95.e11-7. doi:10.1016/j.amjmed.2013.10.003.
- Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, et al. Prevalence and Characteristics of Subclinical Atrial Fibrillation in a Community-Dwelling Elderly Population: The ARIC Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12:e007390. doi:10.1161/CIRCEP.119.007390.
- Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, Zimetbaum PJ. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2013;36:328-33. doi:10.1111/pace.12053. PMC3618372.
- Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circulation Heart Failure*. 2020;13:e006513. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513.
- Turakhia MP, Hoang DD, Zimetbaum P, et al. Diagnostic utility of a novel leadless arrhythmia monitoring device. *American Journal of Cardiology*. 2013;112:520-4. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.017.

Turakhia MP, Lillal AJ, Hoang DD, et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clinical cardiology*. 2015;38:285-92. doi:10.1002/clc.22387. PMC4654330.

2.2.1.3.

Elliot CA, Hamlin MJ, Lizamore CA. Validity and Reliability of the Hexoskin Wearable Biometric Vest During Maximal Aerobic Power Testing in Elite Cyclists. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2019;33:1437-44. doi:10.1519/JSC.0000000000002005.

Eysenck W, Freemantle N, Sulke N. A randomized trial evaluating the accuracy of AF detection by four external ambulatory ECG monitors compared to permanent pacemaker AF detection. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2019;57:361-9. doi:10.1007/s10840-019-00515-0.

Fabregat-Andres O, Munoz-Macho A, Adell-Beltran G, et al. Evaluation of a New Shirt-Based Electrocardiogram Device for Cardiac Screening in Soccer Players: Comparative Study With Treadmill Ergospirometry. *Cardiology Research*. 2014;5:101-7. doi:10.14740/cr333w.

Feito Y, Moriarty TA, Mangine G, Monahan J. The use of a smart-textile garment during high-intensity functional training: a pilot study. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2019;59:947-54. doi:10.23736/S0022-4707.18.08689-9.

Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, et al.; CryptoAF investigators. Yield of atrial fibrillation detection with Textile Wearable Holter from the acute phase of stroke: Pilot study of Crypto-AF registry. *International Journal of Cardiology*. 2018;251:45-50. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.063.

2.2.1.4.

Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2381-8. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.003.

Chan PH, Wong CK, Poh YC, et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(7):e003428. doi:10.1161/jaha.116.003428.

Chung EH, Guise KD. QTC intervals can be assessed with the AliveCor heart monitor in patients on dofetilide for atrial fibrillation. *Journal of Electrocardiology*. 2015;48:8-9. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.10.005.

Desteghe L, Raymaekers Z, Lutin M, et al. Performance of handheld electrocardiogram devices to detect atrial fibrillation in a cardiology and geriatric ward setting. *Europace*. 2017;19:29-39. doi:10.1093/europace/euw025.

Garabelli P, Stavrakis S, Albert M, et al. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:827-32. doi:10.1111/jce.12976.

Halcox J, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136:1784-94. doi:10.1161/circulationaha.117.030583.

Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111:1167-76. doi:10.1160/th14-03-0231.

Koltowski L, Balsam P, Renata Głowczynska R, et al. Kardia Mobile Applicability in Clinical Practice: A Comparison of Kardia Mobile and Standard 12-lead Electrocardiogram Records in 100 Consecutive Patients of a Tertiary Cardiovascular Care Center. *Cardiology Journal*. 2019. doi:10.5603/CJ.a2019.0001.

Tarakji KG, Wazni OM, Callahan T, et al. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study. *Heart Rhythm*. 2015;12:554-9. doi:10.1016/j.hrthm.2014.11.015.

Varma N, Marrouche NF, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHRs/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:1363-74. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.019.

<https://support.apple.com/en-us/HT208931>

https://www.apple.com/healthcare/docs/site/Apple_Watch_Arrhythmia_Detection.pdf

<https://cardiacrhythmnews.com/kardiamobile-6i-can-be-used-to-measure-qt-duration-in-covid-19>

2.2.2.

2.2.2.1.

Conroy T, Guzman JH, Hall B, et al. Detection of atrial fibrillation using an earlobe photoplethysmographic sensor. *Physiological measurement*. 2017;38:1906-18. doi:10.1088/1361-6579/aa8830.

Choi A, Shin H. Photoplethysmography sampling frequency: pilot assessment of how low can we go to analyze pulse rate variability with reliability? *Physiol Measurement*. 2017;38:586-600.

Dörr M, Nohrufft V, Brasier N, et al. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology Clinical Electrophysiology*. 2019;5:199-208. doi:10.1016/j.jacep.2018.10.006.

McManus DD, Lee J, Maitas O, et al. A novel application for the detection of an irregular pulse using an iPhone 4S in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:315-9. doi:10.1016/j.hrthm.2012.12.001. PMC3698570.

McManus DD, Chong JW, Soni A, et al. PULSE-SMART: Pulse-Based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:51-7. doi:10.1111/jce.12842. PMC4768310.

Nemati S, Ghassemi MM, Ambai V, et al. Monitoring and detecting atrial fibrillation using wearable technology. Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference. 2016;2016:3394-7. doi:10.1109/embc.2016.7591456.

Proesmans T, Mortelmans C, Van Haelst R, et al. Mobile Phone-Based Use of the Photoplethysmography Technique to Detect Atrial Fibrillation in Primary Care: Diagnostic Accuracy Study of the FibrilCheck App. *Journal of Medical Internet Research mHealth and uHealth*. 2019;7:e12284. doi:10.2196/12284.

Verbrugge FH, Proesmans T, Vijgen J, et al. Atrial fibrillation screening with photoplethysmography through a smartphone camera. *Europace*. 2019;21:1167-75. doi:10.1093/europace/euz119.

<https://www.mobihealthnews.com/content/study-apple-watch-paired-deep-neural-network-detects-atrial-fibrillation-97-percent-accuracy>; <https://mrhythmstudy.org>.

2.2.2.2.

Chan PH, Wong CK, Pun L, et al. Head-to-Head Comparison of the AliveCor Heart Monitor and Microlife WatchBP Office AFIB for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Circulation*. 2017;135:110-2. doi:10.1161/circulationaha.116.024439.

Chen Y, Lei L, Wang JG. Atrial fibrillation screening during automated blood pressure measurement-Comment on "Diagnostic accuracy of new algorithm to detect atrial fibrillation in a home blood pressure monitor". *The Journal of Clinical Hypertension*. 2017;19:1148-51. doi:10.1111/jch.13081.

Gandolfo C, Balestrino M, Bruno C, et al. Validation of a simple method for atrial fibrillation screening in patients with stroke. *Neurological sciences*. 2015;36:1675-8. doi:10.1007/s10072-015-2231-0.

Kane SA, Blake JR, McArdle FJ, et al. Opportunistic detection of atrial fibrillation using blood pressure monitors: a systematic review. *Open Heart*. 2016;3:e000362.

Kario K. Evidence and Perspectives on the 24-hour Management of Hypertension: Hemodynamic Biomarker-Initiated 'Anticipation Medicine' for Zero Cardiovascular Event. *Progress in cardiovascular diseases*. 2016;59:262-81. doi:10.1016/j.pcad.2016.04.001.

Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *British Medical Journal Open*. 2014;4:e004565. doi:10.1136/bmjopen-2013-004565.

Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M, et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 blood pressure monitors to detect atrial fibrillation in hypertensive patients. *Advances in therapy*. 2012;29:64-70. doi:10.1007/s12325-011-0087-0.

Omboni S, Verberk WJ. Opportunistic screening of atrial fibrillation by automatic blood pressure measurement in the community. *British Medical Journal Open*. 2016;6:e010745. doi:10.1136/bmjopen-2015-010745.

Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, et al. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens*. 2009;23:654-8. doi:10.1038/jhh.2009.5.

Wiesel J, Arbesfeld B, Schechter D. Comparison of the Microlife blood pressure monitor with the Omron blood pressure monitor for detecting atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2014;114:1046-8. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.016.

Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *American journal of hypertension*. 2009;22:848-52. doi:10.1038/ajh.2009.98.

Wiesel J, Salomone TJ. Screening for Atrial Fibrillation in Patients ≥ 65 Years Using an Automatic Blood Pressure Monitor in a Skilled Nursing Facility. *American Journal of Cardiology*. 2017;120:1322-4. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.016.

2.2.2.3.

Jaakkola J, Jaakkola S, Lahdenoja O, et al. Mobile Phone Detection of Atrial Fibrillation With Mechanocardiography: The MODE-AF Study (Mobile Phone Detection of Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2018;137:1524-7. doi:10.1161/circulationaha.117.032804.

2.2.2.4.

Couderc J-P, Kyal S, Mestha LK, et al. Detection of atrial fibrillation using contactless facial video monitoring. *Heart Rhythm*. 2015;12:195-201.

- Dautov R, Savur C, Tsouri G. On the Effect of Face Detection on Heart Rate Estimation in Videoplethysmography. 2018 IEEE Western New York Image and Signal Processing Workshop (WNYISPW). Rochester, NY, USA, 2018, pp. 1-5, doi:10.1109/wnyipw.2018.8576439.
- Takano C, Ohta Y. Heart rate measurement based on a time-lapse image. Medical Engineering & Physics-Journal. 2007;29:853-7.
- Tsouri GR, Li Z. On the benefits of alternative color spaces for noncontact heart rate measurements using standard red-green-blue cameras. Journal of Biomedical Optics. 2015;20:48002.
- Turakhia MP. Diagnosing With a Camera From a Distance-Proceed Cautiously and Responsibly. JAMA Cardiology. 2020;5(1):107. doi/10.1001/jamacardio.2019.4572.
- Verkruysse W, Svaasand LO, Nelson JS. Remote plethysmographic imaging using ambient light. Optics Express. 2008;16:21434-45.

- Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. High-Throughput, Contact-Free Detection of Atrial Fibrillation From Video With Deep Learning. Journal of the American Medical Association Cardiology. 2020;5:105-7. doi:10.1001/jamacardio.2019.4004.
- Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. Contact-Free Screening of Atrial Fibrillation by a Smartphone Using Facial Pulsatile Photoplethysmographic Signals. Journal of the American Heart Association. 2018;5(7):e008585. doi:10.1161/JAHA.118.008585.

2.2.2.5.

- Chan J, Rea T, Gollakota S, Sunshine JE. Contactless cardiac arrest detection using smart devices. NPJ Digital Medicine. 2019;2:52. doi:10.1038/s41746-019-0128-7.
- Wang A, Sunshine JE, Gollakota S. Contactless infant monitoring using white noise. https://homes.cs.washington.edu/~gshyam/Papers/whitenoise.pdf.

3. Мобильные технологии mHEALTH для контроля аритмий

Как правило, большинство пациентов с симптомами учащенного сердцебиения и головокружением обследуются с использованием различных мобильных технологий, подробно рассматриваемых в Разделе 2.1 (Steinberg 2017). Устройства, способные регистрировать, по крайней мере, одно отведение ЭКГ, позволяют клиницисту, интерпретирующему запись, различать ритмы с широким и узким комплексом QRS, эпизоды брадикардии и тахикардии и, таким образом, разграничивать различные подлежащие аритмии. Кроме того, смарт-технологии могут быть полезны в педиатрической практике (Gropler 2018).

3.1. Фибрилляция предсердий

Данная патология нередко является интермиттирующей и может протекать бессимптомно,

что приводит к несвоевременной постановке диагноза (McCabe 2015, Strickberger 2005, Verma 2013) и, в дальнейшем, к неверной оценке аритмической нагрузки (Boriani 2015, Garimella 2015), тем самым увеличивая риск осложнений у пациентов с нелеченной ФП. Новые цифровые технологии здравоохранения и сенсорные устройства имеют хороший потенциал в отношении раннего выявления ФП, открывая возможности для скрининга, который затем может сопровождаться контролем аритмии на основе фактически зарегистрированных данных. Мобильные технологии могут быть адресованы различным группам пациентов: скрининг в общей популяции, ведение пациентов с уже диагностированной ФП, оценка ответа на проводимое лечение, контроль сопутствующих заболеваний и модификация образа жизни (Раздел 4) (рис. 5). В целом, технологии мобильного здравоохранения могут облегчить понимание взаимосвязи между бременем ФП,



Рис. 5. Применение мобильных технологий при ФП включает скрининг в общей популяции и среди групп высокого риска, контроль лечения сопутствующих заболеваний и коррекцию образа жизни, а также управление терапией у пациентов с уже диагностированной ФП.

Сокращения: СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, СН — сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ее прогрессированием и риском сердечно-сосудистых осложнений (Wong 2018).

3.1.1. Выявление недиагностированной ФП

Классические эпидемиологические данные указывают на то, что ранняя диагностика улучшает выявляемость ФП и, вероятно, способствует снижению показателей летальности. (1) Известно, что наличие ФП ассоциируется с 5-кратным увеличением риска инсульта (Wolf 1991) и удвоением смертности (Kirchhof 2016); (2) Кроме того, распространенность недиагностированной ФП составляет не <1,5% для пациентов старше 65 лет (Orchard 2018); (3) Примерно у четверти пациентов, перенесших инсульт вследствие ФП, нарушения мозгового кровообращения являются первым проявлением аритмии (Friberg 2014), в то время как у других пациентов с ФП сначала развивается застойная СН; (4) Риск инсульта не зависит от симптомов и остается одинаково высоким для любого типа ФП (Xiong

2015); (5) Диагностика аритмии часто требует повторного или длительного мониторинга ЭКГ; в то время как (6) пероральные антикоагулянты (ОАК) высокоэффективны в снижении риска кардиоэмболического инсульта, смертности и, возможно, деменции у пациентов с ФП (Ding 2018, Friberg 2018).

Выявление ФП зависит от факторов, связанных с самой аритмией, т.е. комбинации распространенности и плотности ФП (Charitos 2012), а также от факторов, связанных с детекцией аритмии, таких как частота и продолжительность мониторинга и выполнения диагностических тестов (Ramkumar 2018). В нескольких исследованиях с участием пациентов с различными факторами риска (ФР) инсульта использовали технологии mHealth для выявления недиагностированной ФП (табл. 2, 3), но, как правило, в подобной ситуации может потребоваться подтверждение ЭКГ в качестве золотого стандарта диагностики.

Таблица 3

Характеристика отдельных скрининговых исследований новых мобильных технологий в лечении ФП

	Устройство/способ диагностики	Авторы, год проведения	Условия проведения	Критерии включения	Количество пациентов	Средний возраст	Длительность мониторинга	Выявляемость впервые диагностированной ФП (%)
Портативные устройства для регистрации ЭКГ	Zenikor SL	Berge, 2018	Систематическое исследование, Норвегия	Возраст 63-65, риск CHADS-VaSC ≥ 2 (мужчины) или ≥ 3 (женщины)	1510	64	Запись по 10 сек дважды в день в течение 2х нед.	0,9%
	Zenikor SL	Svennberg, 2015	Систематическое исследование, Швеция	Возраст 75-76	7173	75	Запись по 10 сек дважды в день в течение 2х нед.	3,0%
	Zenikor SL	Engdahl, 2013	Систематическое исследование, Швеция	Возраст 75-76, риск CHADS2 ≥ 2	403	75	Запись по 10 сек дважды в день в течение 2х нед.	7,4%
	Zenikor SL	Gudmundsdottir, 2020	Систематическое исследование, Швеция	Возраст 75-76, уровень NT-proBNP ≥ 125 нг/л	3766	75	Запись по 10 сек дважды в день в течение 2х нед.	4,4%
	Zenikor SL	Doliwa, 2012	Исследование в постгоспитальном периоде, Швеция	Недавний ишемический инсульт/ТИА и отсутствие ранее документированной ФП	249	72	Запись по 10 сек каждый день в течение 30 дней	4,8%
	My Diagnostick	Tieleman, 2014	Нидерланды	Вакцинация против гриппа	676	74	Запись ЭКГ в течение 1 мин	1,6%
	My Diagnostick	Kaasenbrood, 2020	Альтернативный скрининг; пациенты первичного звена; Нидерланды	Возраст >65 лет	919		Запись ЭКГ в течение 1 мин	1,43%
	My Diagnostick SL	Tavernier, 2018	Пациенты гериатрического отделения; Бельгия	Гериатрические пациенты	252	84	Запись ЭКГ ежедневно в течение 1 мин во время госпитализации (в среднем 5 мин записи)	13%

Таблица 3. Продолжение

	Устройство/ способ диагностики	Авторы, год проведения	Условия проведения	Критерии включения	Количество пациентов	Средний возраст	Длительность мониторинга	Выявляемость впервые диа- гностирован- ной ФП (%)
Сенсорные патчи для регистрации ЭКГ	ZioPatch iRhythm	Turakhia, 2015 (STUDY-AF)	США	Мужчины, возраст ≥65 лет and ≥1 фактора риска	75	69	Непрерывная запись ЭКГ в течение 2х нед.	5,3%
	ZioPatch iRhythm	Steinhubl, 2018	Участники национальной программы медицинского страхования США	Возраст ≥75 лет или мужчины >55 лет/женщины >65 лет + наличие факторов риска	2659	72	Непрерывная запись ЭКГ в течение 4х нед.	2,4%
	Zio XT Patch	Roney, 2019; исследование ARIC	Участники наблюдательного исследования США	Отсутствие ранее документированной ФП	386	79	Непрерывная запись ЭКГ в течение 2-4х нед.	2,5% (при мониторинге в течение 2 нед.) 4% (при мониторинге в течение 4 нед.)
	Zio Patch	Heckbert, 2018 исследование Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis	Участники наблюдательного исследования США	Отсутствие ранее документированной ФП	804	75	Непрерывная запись ЭКГ в течение 2-4х нед.	4% (ФП/ТП)
Устройства для регистрации ЭКГ на основе смартфонов	AliveCor Kardia Mobile SL	Lowres, 2014 (исследование SEARCH-AF)	Участники исследования альтернативного скрининга ФП Австралия	Возраст ≥65 лет	1000	76	Запись ЭКГ в течение 30 сек	1,5%
	AliveCor Kardia Mobile SL	Chan, 2016	Пациенты амбулаторных клиник Гонконга	Возраст ≥65 лет или АГ/диабет	1013	68	Запись ЭКГ в течение 30 сек	0,5%
	AliveCor Kardia Mobile SL	Halcox, 2017 (исследование REHEARSE AF)	Участники рандомизированного исследования; Великобритания	Возраст ≥65 лет + риск CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2	1001	73	Запись ЭКГ в течение 30 сек 2 раза в нед. в течение 1 года	3,8%
Технологии регистрации ФПГ на основе смартфонов	CardioMobile app	Chan, 2016	Пациенты амбулаторных клиник Гонконга	Возраст ≥65 лет или АГ	1013	68	Запись ЭКГ в течение 30 сек	0,5%
	Наручный браслет Huawei (Honor Band 4) или часы Huawei Watch	Guo, 2019	Общая популяция Китай	Возраст >18 лет	187912	35	Запись ЭКГ в течение периода ≥14 дней	0,23%
Смарт-часы	Часы Apple smartwatch, iPhone app	Perez, 2019	Общая популяция США	Возраст >22 лет	419297	41	В среднем 117 дней	0,52% от всех выявленных эпизодов нерегуляр- ного ритма

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, ФПГ — фотоплетизмография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

Литература/References

- Berge T, Lyngbakken MN, Ihle-Hansen H, et al. Prevalence of atrial fibrillation and cardiovascular risk factors in a 63-65 years old general population cohort: the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1950 Study. *BMJ Open*. 2018;8:e021704.
- Chan PH, Wong CK, Poh YC, et al. Diagnostic Performance of a Smartphone-Based Photoplethysmographic Application for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Journal of the American Heart Association*. 2016 Jul 21;5(7):e003428. doi:10.1161/JAHA.116.003428.
- Doliwa Sobocinski P, Anggårdh Rooth E, Frykman Kull V, et al. Improved screening for silent atrial fibrillation after ischaemic stroke. *Europace*. 2012(14):1112-6. doi:10.1093/europace/eur431.
- Engdahl J, Andersson L, Mirkaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-7.
- Guo Y, Wang H, Zhang H, et al.; MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:2365-75. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.019.
- Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136:1784-94. doi:10.1161/circulationaha.117.030583.
- Heckbert SR, Austin TR, Jensen PN, et al. Yield and consistency of arrhythmia detection with patch electrocardiographic monitoring: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Electrocardiology*. 2018;51:997-1002. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.07.027.
- Kaasenbrood F, Hollander M, de Bruijn SH, et al. Opportunistic screening versus usual care for diagnosing atrial fibrillation in general practice: a cluster randomised controlled trial. *British Journal of General Practice*. 2020;70(695):e427-e433. doi:10.3399/bjgp20X708161.
- Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2020;22:24-32. doi:10.1093/europace/euz255.
- Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thrombosis & Haemostasis*. 2014;111:1167-76. doi:10.1160/th14-03-0231.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1901183.
- Rooney MR, Soliman EZ, Lutsey PL, et al. Prevalence and Characteristics of Subclinical Atrial Fibrillation in a Community-Dwelling Elderly Population: The ARIC Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12(10):e007390. doi:10.1161/CIRCEP.119.007390.
- Steinhilb SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:146-55.
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176-84.
- Tavernier R, Wolf M, Kataria V, et al. Screening for atrial fibrillation in hospitalised geriatric patients. *Heart*. 2018;104:588-93. doi:10.1136/heartjnl-2017-311981.
- Tieleman RG, Plantinga Y, Rinkes D, et al. Validation and clinical use of a novel diagnostic device for screening of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16:1291-5.
- Turakhia MP, Ullal AJ, Hoang DD, et al. Feasibility of extended ambulatory electrocardiogram monitoring to identify silent atrial fibrillation in high-risk patients: the Screening Study for Undiagnosed Atrial Fibrillation (STUDY-AF). *Clinical Cardiology*. 2015(38):285-92. doi:10.1002/clc.22387.

Точность диагностических методов

Положительная прогностическая ценность выявления события ФП по данным портативного устройства будет различаться в зависимости от предтестовой вероятности ФП в данной популяции (например, у лиц с установленным диагнозом или одним или несколькими ФР). Это особенно справедливо для “здоровых лиц”, ранее не имевших признаков заболеваний. Многие технологии для выявления ФП в настоящее время широко доступны, и ими могут воспользоваться люди без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поэтому они не рассматриваются как индивидуальные интервенционные вмешательства или проекты общественного здравоохранения. Скорее, потребители, владеющие этими технологиями, такими как умные часы или подключенные к смартфону регистраторы ЭКГ, сами предпочитают использовать эти технологии. Следовательно, идентификация ФП по инициативе потребителей — это не то же самое, что скрининг ФП по инициативе здравоохранения. Выявление ФП с помощью подобных устройств требует подтверждения, т.к. эти инструменты скрининга ФП имеют различную специфичность (табл. 2), что повышает вероятность высокого уровня ложноположительных результатов в популяции с низкой распространенностью заболевания и, тем самым, увеличивает риски ненужного лечения.

Как описано в недавних систематических обзорах (Giebel 2019, Lowres 2019, O’Sullivan 2020), было проведено почти 500 исследований по оценке точности технологий мобильного здравоохранения в отношении скрининга ФП. Их возможности варьировались

в зависимости от используемых технологий, условий и исследуемых групп. Недавно также сообщалось о двух крупномасштабных скрининговых исследованиях по данной тематике (см. Раздел 6).

Клинические исходы

До настоящего времени не проводилось крупных исследований результатов скрининга ФП, детектированной по данным мобильных устройств, и также не были проанализированы значимые сердечно-сосудистые исходы (включая инсульты и летальные исходы).

Несмотря на то, что случайная диагностика ФП во время скрининга, по-видимому, ассоциируется с повышением риска инсульта и сопровождается назначением антикоагулянтной терапии (Freedman 2016, Martinez 2014, Tsivgoulis 2019), клинические исследования в отношении роли мобильных технологий в выявлении аритмии еще не завершены и до сих пор продолжаются (Gudmundsdottir 2019, Steinhilb 2018, Svennberg 2015, Heartline study <https://www.heartline.com>). Текущие исследования направлены главным образом на подтверждение того факта, что ФП в ходе скрининга может обнаруживаться у пациентов с исходно низким риском осложнений, поэтому требуется тщательная переоценка показаний к антикоагулянтной терапии, исходя из предполагаемой эффективности профилактики и соотношения риск/польза. Это необходимо делать до выдачи каких-либо рекомендаций. (В настоящее время еще нет единого мнения о том, как лечить эти аритмии, даже у пациентов с высокими показателями по шкале CHA₂DS₂-VASc).

Европейские и американские рекомендации действительно регламентируют направленный скрининг для раннего выявления недиагностированной ФП у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (Freedman 2017, January 2019, Kirchhof 2016). С другой стороны, Рабочей группой по профилактике в США в настоящее время не установлено достаточно убедительных рекомендаций по систематическому скринингу ФП с помощью ЭКГ, зарегистрированной мобильными устройствами (Jonas 2018).

3.1.2. Целенаправленный скрининг ФП у лиц с высоким риском

Криптогенный инсульт/Транзиторная ишемическая атака

Около трети всех ишемических инсультов ассоциируются с эмболией головного мозга, развивающейся на фоне ФП (Hannon 2010). Кроме того, риск рецидива тромбоэмболии очень высокий, если ФП не выявляется и не лечится (Furie 2012, Kolominsky-Rabas 2001). Следовательно, важно проводить длительный мониторинг ритма, направленный на поиск ФП у пациентов, перенесших инсульт (January 2019, Kirchhof 2016, Schnabel 2019). Частота выявления ФП в постинсультном периоде неодинакова и зависит не только от типа используемого устройства для мониторинга и продолжительности периода наблюдения, но также от формы перенесенного инсульта и приверженности пациента к выбранной тактике ведения (Kishore 2014, Sanna 2014, Zungsontiporn 2018). Недавний метаанализ продемонстрировал, что поэтапный подход к выявлению ФП у пациентов, перенесших инсульт, способствует обнаружению аритмии у 23,7% пациентов (Sposato 2015), в то время как комбинированный анализ двух рандомизированных клинических исследований (РКИ) и двух наблюдательных исследований показал снижение частоты случаев повторного инсульта на 55% после длительного мониторинга ритма сердца и коррекции тактики лечения на фоне полученных данных (Tsigvoulis 2019). Однако оптимальный порог продолжительности ФП для принятия решения о начале антикоагуляции в настоящее время неизвестен и может быть более низким в популяции пациентов, перенесших инсульт, по сравнению с теми, кто имеет меньше ФП ССЗ (Kaplan 2019).

При развитии ESUS остается крайне высоким риск недиагностированной ФП, которая могла послужить причиной развития осложнений. В настоящее время проведено много исследований, оценивающих эффективность эмпирической терапии новыми ОАК по сравнению с антиагрегантной терапией в условиях, когда для старта терапии доказательство наличия ФП не требуется. При этом два из этих исследований, NAVIGATE ESUS (Hart 2018) и RESPECT-ESUS (Diener 2018), не доказали

снижения частоты повторных инсультов у пациентов, получающих новые ОАК. Следует подчеркнуть, что простое обнаружение ФП после перенесенного эмболического инсульта неясной этиологии не обязательно является доказательством положительной причинно-следственной связи. Третье крупное исследование продолжается в настоящий момент и включает пациентов с предполагаемой миопатией предсердий (увеличенные размеры предсердия, повышенный уровень NT-proBNP или уширение зубцов Р по ЭКГ) (Kamel 2019).

Эти результаты подчеркивают необходимость выявления ФП до начала терапии ОАК у пациентов с ESUS, церебральными эмболиями неясной этиологии или ишемическим инсультом известного происхождения, а технологии мобильного здравоохранения могут облегчить диагностический поиск в подобных ситуациях (Zungsontiporn 2018). При этом порог аритмической нагрузки на фоне ФП может очень сильно различаться у пациентов, предположительно имеющих кардиоэмболический механизм инсульта, и у лиц без анамнеза тромботических событий (Kaplan 2019).

Остальные пациенты из группы высокого риска

Ключевую роль в повышении эффективности выявления и идентификации ФП на ранних стадиях или в доклиническом периоде играет целенаправленный отбор пациентов с повышенной вероятностью наличия недиагностированной ФП, а не сплошной скрининг в общей популяции. Так как в настоящее время часто применяются портативные электронные устройства (включая приложения для смартфонов или часы), их вполне можно использовать в качестве мобильных регистраторов и осуществлять кратковременную регулярную (например, 30-секундную) запись ЭКГ на протяжении продолжительного периода времени. Подобные устройства особенно хорошо подходят для регистрации пароксизмальных нарушений ритма, которые возникают непостоянно, однако вполне вероятно, что потребуется частая активация функции записи периодических приступов аритмии, и даже при ежедневном “моментальном” мониторинге ЭКГ возможно пропустить информацию почти по половине эпизодов ФП (Charitos 2012, Yano 2016). Общая аритмическая нагрузка (“бремя ФП”), которая все чаще признается мощным независимым предиктором инсульта (Chen 2018), хотя и точно измеряется имплантированными устройствами (Varga 2005), не может быть с уверенностью рассчитана на основании прерывистой регистрации ЭКГ. Использование умных часов с пассивным периодическим наблюдением посредством ФПГ с ЭКГ-подтверждением может быть более эффективным инструментом скрининга ФП, но перспективы данного метода в настоящее время

только предстоит изучить (Heartline Study <https://www.heartline.com>).

По данным статистики, мобильный скрининг ЭКГ, проведенный надлежащим образом, гораздо чаще выявляет клинически значимые случаи впервые диагностированной ФП, по сравнению с методикой регистрации офисной ЭКГ (табл. 3). Значимость выявления аритмии увеличивается в присутствии ФР, таких как пожилой возраст и высокий балл по шкале CHA₂DS₂-VASc. В нескольких исследованиях (Chan 2017, Chan 2017a, Proietti 2016) был проведен скрининг ФП на примере случайных групп населения, что способствовало выявлению впервые диагностированной ФП в менее чем 1% наблюдений. Но при направленном поиске аритмии среди лиц пожилого возраста (75–76 лет), имеющих более высокий риск, результаты шведских исследований демонстрируют выявление новых случаев ФП у 3% участников, тогда как при более строгом учете дополнительных ФР (помимо возраста) частота выявляемости возрастает до 7,4% (Engdahl 2013, Gudmundsdottir 2019, Svennberg 2015). По данным метаанализа Lowres, et al. (2019), распространение ФП прогрессивно увеличивается с возрастом: данный показатель составляет 0,34% для лиц моложе 60 лет и достигает уровня 2,73% в возрастной группе старше 85 лет. Важно отметить, что количество пациентов, которых нужно направить на скрининг для выявления ФП, которая требует назначения антикоагулянтной терапии, составляет 1089 для лиц моложе 60 лет, в то время как в возрастной группе старше 65 лет данный показатель значительно меньше — 83 человека.

3.1.3. Диагностика у лиц с ранее известной ФП

Мобильные технологии имеют важное значение для выбора тактики ведения пациентов с уже диагностированной ФП. С помощью длительного непрерывного или периодического мониторинга ЭКГ можно оценить некоторые ключевые характеристики ФП, которые могут играть важную роль в лечении пациентов.

Более того, несмотря на то, что в нескольких работах удалось продемонстрировать неплохую чувствительность и специфичность новых устройств для обнаружения ФП, на сегодняшний день ни одно исследование не было направлено на оценку клинической пользы мобильного здравоохранения в отношении влияния на исходы пациентов. Подобным вопросам будет посвящено текущее исследование iPhone, помогающее оценить ритм ФП с помощью мобильных технологий (iHEART), представляющее собой одноцентровое проспективное контролируемое РКИ, а также исследование Heartline (Caceres 2019, Hickey 2016, <https://www.heartline.com>).

3.1.4. Лечение ФП

Бремя ФП

В настоящее время действующие рекомендации по антикоагулянтной терапии основаны преимущественно на наличии ФР и факте подтвержденного диагноза клинической ФП, независимо от продолжительности, симптомности или тяжести аритмии (January 2019). Данный подход действует, даже если ФП длительное время оставалась бессимптомной или полностью исчезла в результате реализации стратегии контроля ритма, включая антиаритмические препараты, катетерную абляцию или модификацию ФР (January 2019). Однако появляются данные, что объем аритмической нагрузки (бремя ФП) имеет значение: к примеру, предполагается, что пароксизмальные эпизоды могут иметь меньший риск тромбоэмболии, чем стойкая ФП (Chen 2018). Это предположение было основано на данных непрерывного мониторинга с помощью ИЭУ, которые отображают эпизоды ФП с высокой степенью детализации. Контрольные показатели аритмологической нагрузки “число дней ФП” изменились и в настоящее время включают более широкие параметры: совокупное бремя аритмии (часы/дни) и ее плотность (частота регистрации приступов ФП в ходе наблюдения) (Varma 2005). Эти показатели, вероятно, будут иметь важное значение для определения тактики при выявлении ФП, обнаруженной мобильными устройствами.

Имплантируемые электронные устройства

Понятие аритмической нагрузки (бремя ФП) можно охарактеризовать как процент времени нахождения на нерегулярном ритме (на фоне общего времени мониторинга), с учетом наибольшей продолжительности и плотности ФП. Данные, зарегистрированные с помощью ИЭУ, дают представление о естественном течении ФП и потенциально возможных последствиях аритмии (Healey 2012, Kaplan 2019, Van Gelder 2017, Varma 2005). В связи с этим проводились исследования по применению ОАК в целях предотвращения инсульта, основываясь на длительности эпизодов зарегистрированной ФП (Lopes 2017, Martin 2015). Полученные данные позволяют предположить, что существует определенный порог, ниже которого риск тромбоэмболического инсульта остается невысоким, а предполагаемое соотношение риск/польза может не оправдывать хроническое назначение ОАК. Так, анализ информации, зарегистрированной ИЭУ показывает, что короткие субклинические эпизоды ФП сопровождаются меньшим риском, чем более продолжительные (и, следовательно, с большей вероятностью симптомные) события (Al-Turki 2019). Детектируемые устройством “субклинические” эпизоды частого предсердного ритма продолжительностью от 6 мин до 24 ч ассоци-

ируются с повышением риска инсульта, но при этом абсолютный риск значительно ниже, чем можно было ожидать, если исходить только из имеющихся ФП (Glutzer 2003, Healey 2012, van Gelder 2017). Вопрос, требуется ли антикоагулянтная терапия лицам из группы высокого риска, остается предметом текущих исследований и до конца не ясен (Kirchhof 2017, Lopes 2017, van Gelder 2017). Важно отметить, что очень короткие эпизоды ФП (начало и завершение которых регистрировались в пределах одной строки записи эндограммы) не ассоциировались с неблагоприятными исходами (Swiryn 2016), что может быть важно для обоснования мониторинга, основанного на технологиях мобильного здравоохранения.

Технологии мобильного здравоохранения

Выявление ФП с помощью цифровых мобильных технологий позволяет получить дополнительную информацию о пациентах без показаний для имплантации устройств. Тактика mHealth расширяет возможности скрининга ФП для более молодых пациентов без ССЗ, у которых тромбоэмболический риск может быть низким. Тем не менее, у пациентов с высокой аритмической нагрузкой (определяемой как общий процент времени ФП $\geq 11,4\%$; средняя продолжительность 11,7 ч), выявленной при 14-суточном беспроводном мониторинге ЭКГ, частота тромбоэмболических событий была выше по сравнению с теми, у кого бремя ФП было более низким (Go 2018). В настоящее время нет единого мнения по лечению пациентов с ФП, детектированной по данным имплантированных устройств, в плане использования антикоагулянтной терапии (Perino 2019). Это может быть связано с отсутствием клинической определенности в отношении оптимальной точки отсчета длительности эпизода ФП для назначения ОАК, даже несмотря на то, что данные регистров показывают, что прием антикоагулянтов способствует снижению риска инсульта для пароксизмов аритмии продолжительностью >24 ч и, возможно, для случаев регистрации ФП продолжительностью 6–24 ч (Perino 2019).

Таким образом, пока достоверно не разработано валидированных контрольных точек исследования или моделей риска, которые учитывали бы объем бремени ФП в ходе принятия решений относительно методов профилактики инсульта.

Имеющиеся ключевые нерешенные вопросы:

- Предстоит определить основные категории (продолжительность, количество эпизодов/плотность аритмии) и ФР, которые определяют решение о применении антикоагулянтов при ФП, обнаруженной с помощью мобильных электронных устройств.

Стратегии контроля ритма и контроля ЧСС

- **Контроль ритма.** Пока проводятся исследования по изучению роли и сроков назначения ОАК при

ФП, обнаруженной с помощью мобильных электронных устройств, первое выявление подобной аритмии должно инициировать длительный мониторинг ЭКГ для оценки сохранения нормального синусового ритма, продолжительности интервала QT (важно для пациентов, получающих некоторые антиаритмические препараты (Garebelli 2016)) и обсуждение возможностей коррекции ФР ССЗ и модификации образа жизни, поскольку ФП сосуществует с сопутствующими заболеваниями, которые могут способствовать возникновению приступов и влиять на естественное течение аритмии (см. Раздел 4). Доказано, что снижение потребления алкоголя, лечение обструктивного апноэ сна, умеренные физические упражнения и снижение веса достоверно уменьшают степень аритмической нагрузки и улучшают контроль симптомов у пациентов с ФП (Congrete 2018, Kanagala 2003, Pathak 2015, Voskoboinik 2020).

- **Контроль ЧСС.** Хотя основной целью контроля ЧСС является минимизация симптомов, связанных с ФП, продолжительная тахикардия может привести к снижению толерантности к физической нагрузке и/или формированию тахииндуцированной кардиомиопатии, в то время как чрезмерно низкие целевые значения сердечного ритма могут увеличить риск брадиаритмий, которые также могут сопровождаться симптомами и потенциально потребовать имплантации устройства. Европейское общество кардиологов (ЕОК) рекомендует мягкие целевые значения ЧСС для пациентов с ФП в состоянии покоя (<100 – 110 уд./мин), тогда как американские рекомендации ACC/АНА/НRS позиционируют более строгий контроль ЧСС с целевыми значениями в пределах <80 уд./мин. Часто целевые показатели устанавливаются индивидуально для каждого пациента на основании выраженности симптомов, наличия или предрасположенности к формированию осложнений, прежде всего признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН). В данном случае мобильные технологии можно использовать для оценки частоты желудочковых сокращений на фоне ФП в рамках длительного мониторинга ритма, а также с целью контроля эффективности терапии, направленной на поддержание целевого уровня ЧСС (Kirchhof 2016, January 2019).

3.2. Внезапная сердечная смерть

(См. также Раздел 4.1. Ишемическая болезнь сердца)

Желудочковые аритмии

Возможности мобильного здравоохранения для диагностики желудочковых аритмий используются значительно реже, чем, к примеру, в лечении пациентов с ФП (Раздел 3.1). В литературе есть сообщения о детекции симптомных ЖТ с помощью кардиомонитора AliveCor (AliveCor, Сан-Франциско, США) и устройства SmartWatch (Ringwald 2019, Waks

2015). Сложный автоматический анализ 2-минутной записи ФПГ камерой коммерческого смартфона (iPhone 4S, Apple) позволяет отличить ФП, ПЭ и ЖЭ от синусового ритма с высокой чувствительностью (0,733) и специфичностью (0,976 для ЖЭ) (Chong 2015, McManus 2016). Диагностика ЖЭ может быть затруднена для устройств, основанных на принципе ФПГ, т.к. преждевременные эктопические желудочковые сокращения могут сопровождаться снижением перфузии, и при аппаратной регистрации пульсовой волны возможны ошибки (Billet 2019). Следовательно, контроль записи ЭКГ в любом случае необходим для облегчения диагностики ритма и предотвращения ошибочной классификации “медленной частоты пульса при ФПГ” (брадисфигмии) просто как “брадикардии”.

Синкопальные состояния

Ведение пациентов с синкопами остается нерешенной проблемой в сфере мобильного здравоохранения. В то время как длительный амбулаторный мониторинг с использованием медицинских устройств (носимых и имплантируемых) является основой диагностики сердечного ритма во время синкопальных эпизодов, активируемые пользователем системы должны либо активироваться пациентом во время продромальных симптомов (если есть и позволяет время), либо иметь циклическую запись, позволяющую регистрировать ЭКГ в постсинкопальном периоде (Steinberg 2017). Но данная возможность не реализована в популярных в настоящее время носимых устройствах, распространенных на потребительском уровне. Тем не менее, контролируемое РКИ AliveCor, сравнивающее мобильный мониторинг с обычным лечением у участников с учащенным сердцебиением или пресинкопе, продемонстрировало лучшую и более быструю частоту выявления симптоматических аритмий в группе вмешательства, предполагая, что, по крайней мере, при развитии пресинкопальных состояний, детекция ритма, активированная пациентом при помощи имеющихся в продаже электронных устройств, имеет ценное значение (Reed 2019). Выявленные события, сообщаемые мобильными устройствами, которые основываются на анализе ЧСС, вероятно, потребуют дальнейшей медицинской оценки и валидации, с регистрацией ЭКГ во время эпизода аритмии.

Часто могут выявляться схожие причины для проходящей потери сознания и механических падений при ортостатической гипотензии, неврологических или ортопедических проблемах. Особенно выраженные последствия это имеет у пожилых пациентов, но при этом нередко данные эпизоды остаются незарегистрированными (Davis 2010, Heinrich 2010). Мобильные приложения, которые объединяют функции анализа мониторинга сердечного ритма вместе

с фиксацией эпизодов падений, определения местоположения по GPS, видеозаписи с отображением окружающей обстановки пациента и возможностью отправки сигналов, инициируемых пациентом в случае появления симптомов или автоматически в случае обнаружения падений, могут иметь крайне важное значение.

Внезапная остановка сердца

Диагностика внезапной остановки сердца (ВОС) и своевременная реакция на нее — это та сфера применения, в которой приложения мобильного здравоохранения могут спасти жизнь пациента. Поскольку неотложное проведение лечебных мероприятий при остановке сердца достоверно ассоциируется с улучшением выживаемости, превентивное выявление лиц из группы риска, качественная детекция ЭКГ с возможностью своевременного обнаружения остановки сердечной деятельности, оповещение находящихся поблизости прохожих и профессиональных специалистов по оказанию первой помощи, а также обучение принципам сердечно-легочной реанимации (СЛР) и контроль качества выполнения реанимационных мероприятий должны в полной мере быть реализованы в сфере мобильного здравоохранения, особенно в тех социальных группах, где мобильные смартфоны распространены повсеместно.

Прогностическое значение

Возможно, что электронные мобильные устройства, которые непрерывно отслеживают сердечный ритм и другие физиологические данные, смогут лучше прогнозировать вероятную ВОС, даже с использованием показателей, которые ранее не демонстрировали достаточной специфичности или чувствительности при периодических измерениях, к примеру, вариабельность сердечного ритма (Lee 2016). Однако подобный непрерывный мониторинг уже присутствует в ИЭУ, но пока не получено достоверных доказательств его прогностической ценности и значимого клинического преимущества (Au-Yeung 2018). Таким образом, прогнозирование вероятности жизнеугрожающих осложнений и ВОС с помощью технологий мобильного здравоохранения остается перспективным проектом, который еще только предстоит реализовать.

Отправка уведомлений и способы реагирования

При остановке сердечной деятельности необходимо обеспечить ее неотложную диагностику с немедленным оповещением служб экстренной помощи. Носимые устройства, которые сочетают в себе возможности мониторинга основных физиологических функций, передачу данных по GPS и сотовую связь для взаимодействия с экстренными службами, хорошо подходят для обеспечения почти мгновен-

ного оповещения, а также передачи информации о местоположении пациента (Kwon 2019, Praveen 2019). Ранее устройства, использующие пьезоэлектрический датчик для обнаружения пульса, могли отправлять экстренные предупреждения в систему неотложной медицинской помощи или другим службам реагирования, если детекция пульса внезапно прекращалась, а часы (и, следовательно, их владелец) оставались неподвижными (Rickard 2011). Предварительные результаты показывают, что интеллектуальные динамики в бытовых электронных смарт-устройствах возможно обучить детекции паттернов агонального дыхания с целью своевременной диагностики терминальных состояний, в т.ч. внезапной сердечной смерти (ВСС) (Chan J 2019). Но обсуждать потенциальные преимущества данных алгоритмов пока преждевременно, и в дальнейшем потребуются более крупные исследования возможностей мобильных решений для пациентов с повышенным риском ВСС.

Повсеместное распространение мобильных телефонов на современном этапе дает возможность более быстрого уведомления служб экстренной помощи в случае неотложных ситуаций. В ходе контакта с диспетчером возможен более полноценный сбор информации о происходящем от очевидцев события с последующим их инструктированием и коррекцией действий по оказанию неотложной помощи и СЛР. Внедрение данного принципа реагирования позволяет значительно улучшить клинические исходы при различных чрезвычайных ситуациях (Wu 2012). Кроме того, мобильные устройства способны подавать различные сигналы с целью уведомления окружающих, находящихся в непосредственной близости от пациента с остановкой сердца. Слепое РКИ, проведенное в Стокгольме (Швеция), продемонстрировало, что использование подобных систем способствует увеличению частоты успешной СЛР, проводимой сторонними наблюдателями, оказавшимися рядом с пациентом в неотложной ситуации (Ringh 2015). Так, недавно проведено исследование, где в течение 18 мес. было включено почти 10 тыс. добровольцев, которых обучали пользоваться мобильными приборами, способными отправлять уведомления. Но за весь период наблюдения было проведено только 667 активаций устройства, что говорит о низком уровне использования данной технологии участниками исследования, даже после получения сигналов предупреждения по мобильному телефону.

Независимо от того, с кем осуществляется связь по мобильному устройству в неотложной ситуации (обученный профессионал или сторонний очевидец без навыков оказания неотложной помощи), подобные технологии также могут быть полезны для предоставления голосовых (или видео) инструкций от диспетчера или от самого устройства. Изучение

эффективности подходов с использованием предварительно записанного аудио, видео в реальном времени или инструкций на основе анимации показало улучшение навыков населения в отношении проведения СЛР и использования автоматических наружных дефибрилляторов (АНД), хотя исследования в данной области продолжаются (Bolle 2009, Choa 2008, Merchant 2010, You 2008). Одним из возможных ограничений является отсутствие единых принципов регуляции работы подобных мобильных приложений, кроме того, в ряде моделей не реализованы алгоритмы базовой реанимационной помощи, и также они могут быть неудобны в использовании (Kalz 2014). Следует учитывать и возможные временные задержки начала СЛР и вызова службы экстренной помощи из-за отвлечения внимания спасателя на работу с мобильным приложением (Paal 2012).

Использование АНД при остановке сердца достоверно ассоциируется с улучшением выживаемости, но их применение в реальности остается низким (Weisfeldt 2010). Возможным выходом представляется использование мобильных приложений, которые могут показывать информацию по местоположению и правилам использования АНД. В этом направлении ведутся дальнейшие исследования, и было разработано несколько приложений, помогающих определять местоположение АНД в непосредственной близости от пользователя, хотя результаты при их тестовом использовании были неоднозначными (Sakai 2011, Hatakeyama 2018, Neves Briard 2019). Возможными ограничениями метода являются следующие факторы: точность данных местоположения АНД, размер базы пользователей мобильных приложений, интерфейс используемых приложений и недостаточно широкая распространенность их применения. Так, в настоящее время доступны только несколько приложений, тогда как единый утвержденный региональный, национальный или международный стандарт их использования отсутствует. В данной ситуации одним из возможных выходов является транспортировка АНД с помощью специальных беспилотных устройств к месту неотложной ситуации, где произошла остановка сердца. Этот подход, как ожидается, сократит время до дефибрилляции, особенно в сельской местности (Boutilier 2017), и при этом его реализация является выполнимой задачей, как продемонстрировано в недавнем исследовании (Claesson 2017).

Клинические исследования

Полная последовательность работы данного алгоритма с активацией мобильного приложения среди гражданских респондентов была протестирована в исследовании Heartrunner (Andelius 2020) в регионе с населением почти 2 млн человек. Результаты

показали, что участники, в итоге проводившие первые реанимационные мероприятия при внегоспитальной остановке сердца, прибывали на место происшествия в 42% случаев раньше, чем службы экстренной помощи, что сопровождалось трехкратным увеличением числа случаев успешной дефибрилляции со стороны непрофессионалов, ока-

завшихся случайными свидетелями, и в дальнейшем также приводило к улучшению 30-дневной выживаемости пациентов. Данная тенденция была более заметной, когда время прибытия специализированных бригад неотложной помощи в чрезвычайной ситуации оказывалось более долгим, например, в сельской местности.

Литература/References

3.

Gropler MRF, Dalal AS, Van Hare GF, Silva JNA. Can smartphone wireless ECGs be used to accurately assess ECG intervals in pediatrics? A comparison of mobile health monitoring to standard 12-lead ECG. *PLoS One*. 2018;13:e0204403. doi:10.1371/journal.pone.0204403

Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017;22:e12447. doi:10.1111/anec.12447.

3.1.

Boriani G, Laroche C, Diemberger I, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *The American Journal of Medicine*. 2015;128:509-18.e2.

Garimella RS, Chung EH, Mounsey JP, et al. Accuracy of patient perception of their prevailing rhythm: a comparative analysis of monitor data and questionnaire responses in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:658-65.

McCabe PJ, Chamberlain AM, Rhudy L, DeVon HA. Symptom Representation and Treatment-Seeking Prior to Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Western Journal of Nursing Research*. 2015;38:200-15.

Strickberger SA, Ip J, Saksena S, et al. Relationship between atrial tachyarrhythmias and symptoms. *Heart Rhythm*. 2005;2:125-31.

Verma A, Champagne J, Sapp J, et al. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2013;173:149-56. doi:10.1001/jamainternmed.2013.1561.

Wong JA, Conen D, Van Gelder I, et al. Progression of device-detected subclinical atrial fibrillation and the risk of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2603-11.

3.1.1.

Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126:806-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098079.

Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. *Current Epidemiology Reports*. 2018;5:252-61. doi:10.1007/s40471-018-0159-7.

Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388:806-17. doi:10.1016/S0140-6736(16)31257-0.

Freedman B, Cann J, Calkins H, et al. A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2017;135:1851-67.

Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39:453-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx579.

Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:2599-605. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006070.

Giebel GD, Gissel C. Accuracy of mHealth Devices for Atrial Fibrillation Screening: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7:e13641. doi:10.2196/13641.

Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2020;22:24-32. doi:10.1093/europace/euz255.

January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.

Jonas DE, Kahwati LC, Yun JY, et al. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:485-98. doi:10.1001/jama.2018.4190.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

Lowres N, Olivier J, Chao TF, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multicountry patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Med*. 2019;16:e1002903. doi:10.1371/journal.pmed.1002903.

Martinez C, Katholing A, Freedman SB. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112:276-86.

Orchard JJ, Neubeck L, Freedman B, et al. Atrial Fibrillation Screen, Management And Guideline Recommended Therapy (AF SMART II) in the rural primary care setting: an implementation study protocol. *British Medical Journal Open*. 2018;8:e023130. doi:10.1136/bmjopen-2018-023130.

O'Sullivan JW, Grigg S, Crawford W, et al. Accuracy of Smartphone Camera Applications for Detecting Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association Netw Open*. 2020;3:e202064. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.2064.

Ramkumar S, Nerlekar N, D'Souza D, et al. Atrial fibrillation detection using single lead portable electrocardiographic monitoring: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Open*. 2018;8:e024178. doi:10.1136/bmjopen-2018-024178.

Steinhilbl SR, Waalen J, Edwards AM, et al. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:146-55.

Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176-84.

Tsivgoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, et al. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke*. 2019;21:302-11. doi:10.5853/jos.2019.01067.

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.

Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. *International Journal of Cardiology*. 2015;191:172-7. doi:10.1016/j.ijcard.2015.05.011. <https://www.heartline.com/>.

3.1.2.

Chan NY, Choy CC. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram. *Heart*. 2017;103:24-31. doi:10.1136/heartjnl-2016-309993.

Chan PH, Wong CK, Pun L, et al. Head-to-Head Comparison of the AliveCor Heart Monitor and Microlife WatchBP Office AFIB for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Circulation*. 2017;135:110-2. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024439.

Charitos EI, Stierle U, Ziegler PD, et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies for the detection of atrial fibrillation recurrence: insights from 647 continuously monitored patients and implications for monitoring after therapeutic interventions. *Circulation*. 2012;126:806-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.098079.

Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e623-e644. doi:10.1161/CIR.0000000000000568.

Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al.; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:1906-17. doi:10.1056/NEJMoa1813959.

Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation*. 2013;127:930-7.

Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:3442-53. doi:10.1161/STR.0b013e318266722a.

- Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. *Europace*. 2020;22:24-32. doi:10.1093/eurpace/euz255.
- Hannon N, Sheehan O, Kelly L, et al. Stroke associated with atrial fibrillation-incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29:43-9. doi:10.1159/000255973.
- Hart RG, Sharma M, Mundt H, et al. NAVIGATE ESUS Investigators. *New England Journal of Medicine*. 378, 2191-201. doi:10.1056/NEJMoa1802686.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *International Journal of Stroke*. 2019;14:207-14. doi:10.1177/1747493018799981.
- Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA₂DS₂-VASc Score. *Circulation*. 2019;140:1639-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-40.
- Lowres N, Olivier J, Chao TF, et al. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multicountry patient-level meta-analysis of 141,220 screened individuals. *PLoS Medicine*. 2019;16:e1002903. doi:10.1371/journal.pmed.1002903.
- Piochetti M, Mairesse GH, Goethals P, et al.; Belgian Heart Rhythm Week Investigators. A population screening programme for atrial fibrillation: a report from the Belgian Heart Rhythm Week screening programme. *Europace*. 2016;18:1779-86. doi:10.1093/eurpace/euw069.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al.; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:2478-86. doi:10.1056/NEJMoa1313600.
- Schnabel RB, Haessler KG, Healey JS, et al. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation*. 2019;140:1834-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267.
- Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, et al. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2015;14:377-87. doi:10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131:2176-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Tsigvoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, et al. Duration of Implantable Cardiac Monitoring and Detection of Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke*. 2019;21:302-11. doi:10.5853/jos.2019.01067.
- Varma N, Stambler B, Chun S. Detection of atrial fibrillation by implanted devices with wireless data transmission capability. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(Suppl 1):S133-6.
- Yano Y, Greenland P, Lloyd-Jones DM, et al. Simulation of Daily Snapshot Rhythm Monitoring to Identify Atrial Fibrillation in Continuously Monitored Patients with Stroke Risk Factors. *PLoS One*. 2016;11:e0148914. doi:10.1371/journal.pone.0148914.
- Zungontiporn N, Link MS. Newer technologies for detection of atrial fibrillation. *British Medical Journal*. 2018;363:k3946. doi:10.1136/bmj.k3946.
- https://www.heartline.com/.

3.1.3.

- Caceres BA, Hickey KT, Bakken SB, et al. Mobile Electrocardiogram Monitoring and Health-Related Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the iPhone Helping Evaluate Atrial Fibrillation Rhythm Through Technology (iHEART) Study. *The Journal of Cardiovascular Nursing*. 2020;35(4):327-36. doi:10.1097/JCN.0000000000000646.
- Hickey KT, Hauser NR, Valente LE, et al. A single-center randomized, controlled trial investigating the efficacy of a mHealth ECG technology intervention to improve the detection of atrial fibrillation: the iHEART study protocol. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016;16:152. doi:10.1186/s12872-016-0327-y.
- Heartline study https://www.heartline.com/.

3.1.4.

- Al-Turki A, Marafi M, Russo V, et al. Subclinical Atrial Fibrillation and Risk of Stroke: Past, Present and Future *Medicina*. 2019;55:611. doi:10.3390/medicina55100611.
- Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e623-e644. doi:10.1161/CIR.0000000000000568.
- Congre S, Bintiuhok M, Thongprayoon C, et al. Effect of obstructive sleep apnea and its treatment of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2018;11:145-51. doi:10.1111/jebm.12313.
- Garabelli P, Stavakis S, Albert M, et al. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide. *Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:827-32.
- Glutzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. and Investigators MOST. Atrial High Rate Episodes Detected by Pacemaker Diagnostics Predict Death and Stroke: Report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107:1614-9.
- Go AS, Reynolds K, Yang J, et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study. *Journal of the American Medical Association Cardiology*. 2018;3:601-8.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:120-9.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94.
- Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA₂DS₂-VASc Score. *Circulation*. 2019;140:1639-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2016;37:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Kirchhof P, Blank BF, Calvert M, et al. Probing oral anticoagulation in patients with atrial high rate episodes: Rationale and design of the Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes (NOAH-AFNET 6) trial. *American Heart Journal*. 2017;190:12-8.
- Lopes RD, Alings M, Connolly SJ, et al. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic Events in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTESIA) trial. *American Heart Journal*. 2017;189:137-45.
- Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, et al.; IMPACT Investigators Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *European Heart Journal*. 2015;36:1660-8.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.002.
- Perino AC, Fan J, Askari M, et al. Practice Variation in Anticoagulation Prescription and Outcomes After Device-Detected Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;139:2502-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038988.
- Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, et al. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation*. 2016;134:1130-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020252.
- Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *European Heart Journal*. 2017;38:1339-44.
- Varma N, Stambler B, Chun S. Detection of atrial fibrillation by implanted devices with wireless data transmission capability. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(Suppl 1):S133-6.
- Voskoboinik A, Kalman JM, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:20-8. doi:10.1056/NEJMoa181759.

3.2.

- Andelius L, Hansen MC, Lippert FK, et al. Smartphone Activation of Citizen Responders to Facilitate Defibrillation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76:43-53. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.073.

- Au-Yeung WM, Reinhall PG, Bardy GH, Brunton SL. Development and validation of warning system of ventricular tachyarrhythmia in patients with heart failure with heart rate variability data. *PloS One*. 2018;13:e0207215.
- Billet S, Rollin A, Mondoly P, et al. Hemodynamic consequences of premature ventricular contractions: Association of mechanical bradycardia and postextrasystolic potentiation with premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16:853-60.
- Bolle SR, Scholl J, Gilbert B. Can video mobile phones improve CPR quality when used for dispatcher assistance during simulated cardiac arrest? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53:116-20.
- Boutillier JJ, Brooks SC, Janmohamed A, et al.; Rescu Epistery Investigators. Optimizing a Drone Network to Deliver Automated External Defibrillators. *Circulation*. 2017;135:2454-65.
- Claesson A, Bäckman A, Ringh M, et al. Time to Delivery of an Automated External Defibrillator Using a Drone for Simulated Out-of-Hospital Cardiac Arrests vs Emergency Medical Services. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317:2332-4.
- Chan J, Rea T, Gollakota S, Sunshine JE. Contactless cardiac arrest detection using smart devices. *NPJ Digital Medicine*. 2019;2:52. doi:10.1038/s41746-019-0128-7.
- Choa M, Park I, Chung HS, et al. The effectiveness of cardiopulmonary resuscitation instruction: Animation versus dispatcher through a cellular phone. *Resuscitation*. 2008;77:87-94.
- Chong JW, Esa N, McManus DD, Chon KH. Arrhythmia Discrimination using a Smart Phone. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2018;19:815-24.
- Davis JC, Robertson MC, Ashe MC, et al. International comparison of cost of falls in older adults living in the community: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2010;21:1295-306.
- Hatakeyama T, Nishiyama C, Shimamoto T, et al. Smartphone Application to Reduce the Time to Automated External Defibrillator Delivery After a Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Simulation-Based Study. *Simulation in Healthcare*. 2018;13:387-93.
- Heinrich S, Rapp K, Rissmann U, et al. Cost of falls in old age: a systematic review. *Osteoporosis International*. 2010;21:891-902.
- Kalz M, Lennsen N, Felzen M, et al. Smartphone apps for cardiopulmonary resuscitation training and real incident support: a mixed-methods evaluation study. *Journal of Medical Internet Research*. 2014;16:e89.
- Kwon JM, Lee Y, Lee Y, et al. An Algorithm Based on Deep Learning for Predicting In-Hospital Cardiac Arrest. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:e008678. doi:10.1161/JAHA.118.008678.
- Lee H, Shin SY, Seo M, et al. Prediction of Ventricular Tachycardia One Hour before Occurrence Using Artificial Neural Networks. *Scientific Reports*. 2016;6:32390.
- McManus DD, Chong JW, Soni A, et al. PULSESMART: Pulse-based Arrhythmia Discrimination Using a Novel Smartphone Application. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:51-7.
- Merchant RM, Abella BS, Abotsi EJ, et al. Cell phone cardiopulmonary resuscitation: Audio instructions when needed by lay rescuers: A randomized, controlled trial. *Annals of Emergency Medicine*. 2010;55:538-43.
- Neves Briard J, Grou-Boileau F, El Bashtaly A, et al. Automated External Defibrillator Geolocalization with a Mobile Application, Verbal Assistance or No Assistance: A Pilot Randomized Simulation (AED G-MAP). *Prehospital Emergency Care*. 2019;23:420-9.
- Paal P, Pircher I, Baur T, et al. Mobile phone-assisted basic life support augmented with a metronome. *Journal of Emergency Medicine*. 2012;43:472-7.
- Praveen Kumar D, Amgoth T, Annavarapu CSR. Machine learning algorithms for wireless sensor networks: A survey. *Information Fusion*. 2019;49:1-25.
- Reed MJ, Grubb NR, Lang CC, et al. Multi-centre Randomised Controlled Trial of a Smartphone-based Event Recorder Alongside Standard Care Versus Standard Care for Patients Presenting to the Emergency Department with Palpitations and Presyncope: The IPED (Investigation of Palpitations in the ED) study. *EClinicalMedicine*. 2019;8:37-46.
- Rickard J, Ahmed S, Baruch M, et al. Utility of a novel watch-based pulse detection system to detect pulselessness in human subjects. *Heart Rhythm*. 2011;8:1895-9.
- Ringh M, Rosenqvist M, Hollenberg J, et al. Mobile-phone dispatch of laypersons for CPR in out-of-hospital cardiac arrest. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2316-25.
- Ringwald M, Crich A, Beysard N. Smart Watch Recording of Ventricular Tachycardia: Case Study. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2019;38(4):849.e3-849.e5. doi:10.1016/j.ajem.2019.10.040.
- Sakai T, Iwami T, Kitamura T, et al. Effectiveness of the new "Mobile AED Map" to find and retrieve an AED: a randomized controlled trial. *Resuscitation*. 2011;82:69-73.
- Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017;22:e12447. doi:10.1111/anec.12447.
- Waks JW, Fein AS, Das S. Wide Complex Tachycardia Recorded With a Smartphone Cardiac Rhythm Monitor. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2015;175:437-9.
- Weisfeldt ML, Sittani CM, Ornato JP, et al.; ROC Investigators. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation out-comes consortium population of 21 million. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1713-20.
- Wu O, Briggs A, Kemp T, et al. Mobile phone use for contacting emergency services in life threatening circumstances. *Journal of Emergency Medicine*. 2012;42:291-8.
- You JS, Park S, Chung SP, Park JW. Performance of cellular phones with video telephony in the use of automated external defibrillators by untrained laypersons. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25:597-600.

4. Сопутствующие заболевания

Известно, что довольно большая часть нарушений ритма сердца возникает под влиянием сопутствующих заболеваний. Их лечение может напрямую отражаться на частоте рецидивов аритмий и клинических исходах. Таким образом, модификация образа жизни и коррекция сопутствующей патологии (рис. 5) становится одной из основных целей в лечении аритмий (Chung 2020), при этом данный подход имеет высокий уровень доказательности (Класс I) в современных руководствах по ведению пациентов с нарушениями ритма (January 2019). Использование технологий мобильного здравоохранения также потенциально может способствовать повышению эффективности контроля сопутствующих заболеваний (рис. 6).

4.1. Ишемическая болезнь сердца

Раннее вмешательство (например, первичная ангиопластика) при остром коронарном синдроме (ОКС) может уменьшить объем зоны инфаркта и снизить вероятность развития желудочковых аритмий, таким образом, способствуя улучшению клинических исходов. При этом считается, что развитие ФП после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) ухудшает прогноз пациентов (Pizzetti 2011).

Амбулаторный этап

По данным перекрёстных РКИ, оценивающих эффективность технологии мониторинга сегмента ST, которая интегрирована в стандартные ИКД-аппараты, в экспериментальной группе получено явное клиническое преимущество, т.к. наблюдается сокращение времени от начала возникновения ишемии до обращения в стационар (Gibson 2019, Holmes DR Jr 2019). Система AngelMed Guardian (Angel Medical Systems, Итонтаун, Нью Джерси) одобрена к применению в США у пациентов с первичным ОКС и с высоким риском повторного ОКС. У пациентов из группы более низкого риска технологии мобильного здравоохранения могут способствовать своевременному распознаванию клинических симптомов и, тем самым, ускорять обращение в стационар, улучшая важные временные показатели, к примеру "время от начала симптомов до госпитализации" (Moser 2006).

Носимые устройства с функцией непрерывного мониторингирования физиологических параметров имеют большие перспективы в плане диагностики и возможного предотвращения острого ИМ на ранних стадиях путем раннего оповещения пациента и/или бригады скорой помощи. Недавно было разработано неинвазивное устройство, регистрирующее три



Рис. 6. Цифровые приложения могут интегрировать ретранслируемую пациентом информацию датчиков и клиническую информацию с автоматическим удаленным анализом, а также позволяют пациентам получать консультации и коррективы лечения непосредственно от врачей.

канала ЭКГ, с беспроводным подключением к специальному смартфону (Van Heuverswyn 2019). Кроме того, три основных отведения ЭКГ (а также производные от них усиленные отведения) могут быть записаны при помощи доступных в продаже смарт-часов (Avila 2019). Однако возможность применения данных технологий ограничена ситуациями, когда пациент или оказывающий помощь специалист постоянно имеют при себе регистрирующее устройство или мобильное приложение, а также умеют ими правильно воспользоваться при возникновении симптомов.

Перспективной является технология (www.heartbeam.com) по применению устройства размером с кредитную карту, которое необходимо прижать к грудной клетке для регистрации записи ЭКГ (рис. 3). Данное приложение воспринимает и записывает ЭКГ-сигналы, применяя новый трехмерный векторный метод. Далее информация перенаправляется в облачное хранилище, где данные анализируются и сопоставляются с образцом рутинной записи ЭКГ этого пациента, зарегистрированной заранее в момент отсутствия симптомов. Специальный алгоритм объединяет анализ сигналов с анамнезом пациента и указанными симптомами. Полученная информация вместе с диагностическими рекомендациями и записью ЭКГ отправляется лечащему врачу пациента, который выносит окончательное заключение и сообщает его пациенту. Подобная система применяется в условиях телемедицинского наблюдения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) для исключения ИМ при болевом синдроме в грудной клетке.

Неотложная помощь

На следующем этапе ведения пациентов использование мобильных технологий для передачи зарегистрированной ЭКГ в стационар с целью

оценки и принятия клинического решения способствует значительному снижению затрат времени до выполнения реваскуляризации, менее выраженному повышению уровня маркеров некроза миокарда (тропонина и креатинфосфокиназы), предотвращает снижение уровня фракции выброса левого желудочка в постинфарктном периоде, а также сокращает продолжительность госпитализации по сравнению с пациентами, чьи ЭКГ не передавались в стационар на этапе появления симптомов (Clemmensen 2010, Sanchez-Ross 2011). В настоящее время этот подход получил широкое распространение, тогда как основными препятствиями к его внедрению остаются технические причины, такие как возможные ошибки в момент передачи данных и недостаточная область интернет-покрытия и мобильной связи.

Наблюдение после выписки из стационара

Этап после выписки из стационара, особенно в первые дни, часто тревожит пациентов, которые плохо разбираются в назначенных им препаратах, последующих обследованиях и дальнейших назначениях (Horwitz 2013, Ziaieian 2013). Это может приводить к частым повторным госпитализациям. В этой ситуации мобильные технологии могут обеспечить индивидуальный контакт между пациентами и медицинскими работниками. В крупном РКИ было продемонстрировано, что возможность контакта с врачом по телефону способствует повышению комплаентности у пациентов с ИБС (Vollmer 2014). Также было показано, что возможность обмена текстовыми сообщениями со специалистом повышает приверженность к приему лекарств и снижает сердечно-сосудистые ФР (Chow 2015, Unal 2018). Но, вероятно, имеющиеся данные по

проблеме ведения пациентов на постгоспитальном этапе характеризуются рядом ограничений: короткий период наблюдения, различное восприятие рекомендаций пациентами и самооценка приверженности к лечению по данным опросников, т.е. полученная информация не всегда объективна (Shariful Islam 2019). Поэтому эффективность метода может быть увеличена с помощью персонализации текстовых сообщений с указаниями от специалистов и их своевременности, особенно в случае изменения дозировок препаратов, увеличения частоты переписки и использования дополнительных приложений или интернет-ресурсов (Park 2014). Именно в данном контексте применение электронных медицинских регистрирующих устройств может значительно упростить подходы к ведению пациентов.

Реабилитация пациентов с ИБС

Было продемонстрировано, что комплексная реабилитация способна значительно улучшить исходы и результаты лечения у пациентов с заболеваниями сердца, но данный метод до сих пор недостаточно применяется на практике. Целью инициативы Million Hearts Cardiac Rehabilitation Collaborative является включение в реабилитационный процесс $\geq 70\%$ пациентов с кардиологической патологией к 2022г (Ritchey 2020). Мобильные приложения и интегрированные датчики для измерения ЧСС, показателей дыхания и других физиологических параметров, как правило, лишены основных ограничений, характерных для традиционных подходов, являются доступными по стоимости и удобными в использовании, и поэтому могут быть более приемлемыми для пациентов с ИБС во многих клинических ситуациях (Zwisler 2016). Контролируемое РКИ эффективности традиционного госпитального этапа реабилитации при дополнительном использовании мобильных технологий продемонстрировало улучшение восприятия врачебных рекомендаций, приверженности к терапии и увеличение количества пациентов, продолжающих реабилитацию в домашних условиях после перенесенного ИМ (Varnfield 2014). (См. также гибридную телереабилитацию у пациентов с ХСН. Раздел 4.2.2.).

4.2. Сердечная недостаточность

ХСН имеет довольно высокую распространенность, сопровождается дорогостоящими затратами на лечение и ухудшает исход пациентов с ССЗ (Benjamin 2017, Albert 2019). ХСН может быть триггером ФП и желудочковых аритмий, а, в свою очередь, наличие ФП способствует возникновению или прогрессированию имеющейся СН. УМ, на-

правленный, к примеру, на контроль соблюдения диеты и приверженности к приему медикаментов (см. Раздел 4.6.2), детекцию возможных аритмий (см. Раздел 3), выявление преходящей ишемии (см. Раздел 4.1), диагностику ортопноэ, изменений ЧСС во время ФА и во сне (см. Раздел 4.5), может позволить дистанционно корректировать лечение для сокращения вызовов бригады неотложной помощи и незапланированных госпитализаций, обусловленных прогрессированием ХСН.

Однако, несмотря на многообещающие перспективы, большинство многоцентровых РКИ достоверно не продемонстрировали улучшения результатов лечения у пациентов с ХСН и устройствами УМ (табл. 4) (Boyne 2012, Chaudhry 2010, Dickinson 2018, Koehler 2011, Ong 2016, Takahashi 2012). По-видимому, необходимо использовать комбинацию алгоритмов, основанных на анализе множества параметров (Ono 2017). Из общего ряда выделяется одно исследование TIM-HF2, где пациенты с СН были рандомизированы либо в группу дистанционного ведения в сочетании с обычными визитами, либо в обычную амбулаторную группу, где наблюдение продолжалось около года (Koehler 2018). Результаты показали снижение частоты достижения комбинированной конечной точки (незапланированной госпитализации и смертности от всех причин) в экспериментальной группе. Тем не менее, сердечно-сосудистая смертность была одинаковой между группами УМ и группами стандартной медицинской помощи. В следующих работах показано, что имплантированные устройства для контроля легочного АД могут быть полезны у отдельных пациентов при использовании в структурированных программах наблюдения (Dickinson 2018). Положительные результаты исследования CHAMPION (CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Functional Class III Heart Failure Patients) и последующее одобрение FDA способствовали возобновлению интереса к применению удаленных технологий в ведении пациентов с ХСН (Abraham 2016, Carbo 2018, Desai 2017). Реализация программ УМ требует ежедневной загрузки данных гемодинамики с последующим их анализом, а также заранее определенного плана лечения, в котором возможны коррекции, исходя из полученных результатов. Кроме того, в настоящее время доступны приложения, которые оценивают комплаентность пациентов, предупреждают пациента об ошибках отправки сообщений, напоминают о приеме лекарств и позволяют проводить проверку дозировки и титрацию медикаментов.

Таблица 4

Независимые РКИ эффективности УМ пациентов

Название исследования	Размер выборки	Дизайн исследования и оцениваемые методы	Возможное объяснение отсутствия преимущества метода
TIM-HF (Koehler Circulation 2011)	N=710 (355 на УМ)	Рандомизированное исследование эффективности устройства с поддержкой Bluetooth, предназначенного для отслеживания ЭКГ в 3 отведениях, АД и веса	Участники исследования имели стабильную ХСН, поэтому возможно, что удаленное наблюдение не так эффективно у пациентов из группы низкого риска
Tele-HF (Chaudhry N Engl J Med 2010)	N=1653 (826 на УМ)	Телефонная интерактивная система голосового ответа для группы пациентов более высокого риска, чем в исследовании TIM-HF	Наблюдалась плохая приверженность пациентов к лечению, <55% испытуемых пользовались этой технологией в течение хотя бы 3-х дней в нед. к концу исследования. Интересно, что предыдущее менее крупное исследование показало пользу данного метода; подобная разница в результатах означает, что способ внедрения технологии может определять потенциальное преимущество
BEAT-HF (Ong JAMA Intern Med 2016)	N=1437 (715 на УМ)	Телефонные консультации для получения рекомендаций медицинского инструктора по вопросам здоровья, мониторингу веса, АД, ЧСС и симптомов в группе высокого риска с частотой повторных госпитализаций на уровне 50%	Несоблюдение режима лечения было основным ограничением, и только 61% пациентов соблюдали режим лечения более чем наполовину в течение первых 30 дней
Mayo Clinic Study (Takahashi Arch Intern Med 2012)	N=205 (102 на УМ)	Дистанционный мониторинг на этапе первичной медицинской помощи (включая различные заболевания, не только сердечную недостаточность) среди первых 10% пациентов из группы участников программы индекса оценки риска среди лиц пожилого возраста оценивал биометрические данные (АД, ЧСС, вес, пульсоксиметрия и т.д.) в дополнение к ежедневной оценке симптомов. Также присутствовала возможность видеоконференции	При выявлении отклонений от нормальных параметров телеметрических данных, информация направлялась специалистам звена первичной медицинской помощи, но не всегда ясно, какими действиями это сопровождалось на следующих этапах. В ряде случаев это могло привести к тому, что провайдер на первичном этапе оказания медицинской помощи направлял пациента напрямую в отделение неотложной помощи или в больницу. Остается вопрос, может ли раннее обнаружение симптомов на самом деле приводить к увеличению использования ресурсов здравоохранения
TEHAF (Boyne Eur J Heart Fail 2012)	N=382 (197 на УМ)	Дистанционный мониторинг с помощью электронного устройства для оценки симптомов и обучения пациентов с сердечной недостаточностью. При обнаружении патологических симптомов информация направлялась медицинской сестре — куратору мониторинга. Работа устройства адаптирована к уровню знаний пациента	Отличная приверженность к использованию устройства. Запланированные и незапланированные очные визиты для наблюдения медицинскими сестрами происходили чаще в контрольной группе. Частота выявления событий для обеих групп была ниже ожидаемой. Основным ограничением было то, что в группе контроля также регистрировались хорошие результаты лечения
LINK-HF (Stehlik, CIRC HF 2020)	N=100	Использование одноразовых мультисенсорных нагрудный патчей в течение 3-х мес. с подключением через смартфон к облачному хранилищу с последующим анализом данных. Применение алгоритмов машинного обучения	Это пилотное исследование, компланс пациентов снижен. Однако данный метод позволил выявить предикторы госпитализации по поводу декомпенсации ХСН с чувствительностью от 76% до 88% и специфичностью 85%

Сокращения: АД — артериальное давление, УМ — удаленный мониторинг, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Литература/References

- Boyne JJ, Vrijhoef HJ, Crijns HJ, et al.; TEHAF investigators. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:791-801.
- Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:2301-9.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al.; Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure study. *Circulation*. 2011;123:1873-80.
- Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Better Effectiveness After Transition—Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the Better Effectiveness After Transition — Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2016;176:310-8.
- Takahashi PY, Pecina JL, Upatising B, et al. A randomized controlled trial of telemonitoring in older adults with multiple health issues to prevent hospitalizations and emergency department visits. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172:773-9.
- Stehlik J, Schmalfluss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circulation Heart Failure*. 2020;13:e006513. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513.

4.2.1. Мобильные технологии в ведении пациентов с СН

Концепция объединения УМ и мобильных технологий является привлекательной в плане наблюдения и лечения пациентов с ХСН (Carbo 2018, Ciproso 2012). Как правило, наиболее часто регистрируемые параметры включают определение ЧСС по данным ЭКГ, уровня АД и оценку динамики веса. Кроме того, у пациентов с ХСН могут также применяться сенсорные устройства, определяющие частоту и паттерн дыхательных движений посредством оценки экскурсии грудной клетки с помощью датчиков давления, растяжения или акселерометрии. Определение нарушений дыхания с использованием специального микрофона (с помощью оценки звуков), выявление изменения импеданса или пульсоксиметрия также могут использоваться для контроля дыхательной функции. Последние разработки включают возможность интеграции ряда перечисленных опций в различные предметы из текстиля или одежду (Molinaro 2018).

Некоторые исследования направлены на внедрение технических средств повышения приверженности к терапии, включая предупреждения о приеме лекарств, голосовые подсказки, обучающие видеоролики и различные формы отслеживания ФА (см. Раздел 4.6.1). В большинстве работ период наблюдения пациентов составлял 6 мес., тогда как мониторинг витальных функций и оценка комплайенса проводились ежедневно. Установлено, что подобный подход позволяет снизить продолжительность госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН (Carbo 2018). Еще в ряде исследований сообщалось о высокой приверженности пациентов и хорошей частоте использования мобильных технологий при ХСН, но подобных результатов не так много (Chaudhry 2010, Hamilton 2018).

Предварительные итоги применения одноразового мультисенсорного нагрудного регистратора событий в исследовании LINK-HF были обнадеживающими (Stehlik 2020). Так, ношение прибора позволило выявлять предварительные признаки декомпенсации ХСН примерно за неделю до развития клинических проявлений, что способствовало уменьшению количества госпитализаций за счет своевременной амбулаторной коррекции выявленных нарушений (чувствительность метода в пределах от 76% до 88% и специфичность 85%).

4.2.2. Гибридная телереабилитация у больных СН

Несмотря на то, что физические упражнения рекомендованы всем пациентам со стабильным течением ХСН (Piepoli 2011, Ponikowski 2016), гибридная кардиологическая телереабилитация представляет собой качественно новый подход в ведении пациентов. Телереабилитация — это удаленная курация пациентов и проведение комплексной кардиоло-

гической реабилитации на расстоянии, включая: телемониторинг (минимально инвазивный, как правило, с использованием сенсорных датчиков), дистанционную оценку физического статуса (общего состояния пациента), дистанционные рекомендации (посредством телеконсультаций среднего медицинского персонала, психологической поддержки), телетерапию (коррекция лечения в диалоге с пациентом), телетренировку (с проведением предварительного инструктажа и поддержкой специалиста), дистанционное консультирование и дистанционное наблюдение за выполнением физических упражнений (Piotrowicz 2016). В данных условиях применимы подходы с использованием различных электронных устройств, начиная от мониторингирования ЧСС (Smart 2005) и телефонного ЭКГ-мониторирования (Kouidi 2006), до телемониторирования ЭКГ при помощи удаленных технологий (Piotrowicz 2015), регистрации ЭКГ в режиме реального времени, а также голосовой записи информации и ее передачи посредством телефонной связи (Ades 2000).

Телереабилитация в домашних условиях продемонстрировала безопасность и эффективность при условии высокой приверженности пациентов. Доказано, что подобный подход улучшает физическую работоспособность (Piotrowicz 2015) и психологический статус пациентов (Piotrowicz 2016), причем улучшение качества жизни сопоставимо со стандартной реабилитацией (Piotrowicz 2015). Первое проспективное многоцентровое РКИ (TELEREN-HF) показало, что гибридная телереабилитация в сочетании с удаленной поддержкой пациентов с ХСН была более эффективна, чем обычная тактика ведения, что проявлялось в улучшении основных клинически значимых показателей: пикового потребления O_2 , расстояния теста 6-мин ходьбы и результатов опросника качества жизни, хотя и не было ассоциировано со снижением 24-мес. смертности и госпитализации, за исключением самых опытных центров (Piotrowicz 2019, Piotrowicz 2019).

Данному вопросу был посвящен ряд публикаций, где основное значение имеет недавний консенсус Американской Ассоциации реабилитации пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией, разработанный совместно с Американской Ассоциацией сердца, также поддерживающий мнение, что комплексная реабилитация в домашних условиях с использованием телемедицины является перспективным новым направлением в ведении пациентов с ХСН и другими ССЗ (Thomas 2019).

4.3. Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) является важным ФР заболеваемости и смертности от кардиологических причин и ассоциируется с целым рядом ССЗ. Патогенез метаболического синдрома (повышение уровня глю-

козы крови в сочетании с инсулинорезистентностью) включает опосредованные механизмы, приводящие к развитию микро- и макрососудистых осложнений, формированию вегетативной нейропатии, диастолической дисфункции, почечной недостаточности, а также увеличивает риск возникновения ФП. Важными целями в ведении таких пациентов являются изменения образа жизни (к примеру, коррекция диеты и увеличение ФА: см. следующий Раздел) для предотвращения развития заболевания и достижения жесткого контроля гликемии, особенно при СД 1 типа, который требует пожизненного строгого самоконтроля (Balakumar 2016, Donnelan 2019, Goudis 2015, Wang 2019, Wilkinson 2019, Wingerter 2019). Оптимальные технологии самоконтроля гликемии и оценки динамики заболевания при помощи мобильных устройств подробно рассматриваются в недавно опубликованных Рекомендациях ЕОК, посвященных лечению СД и других ССЗ (Cosentino 2019).

Адекватный контроль гликемии способен снижать риск развития ФП и частоту рецидивов аритмии (Chao 2012, Chang 2014, Gu 2011, Otake 2009).

Мобильные приложения могут способствовать улучшению самоконтроля у пациентов с СД, напоминая о регулярной оценке необходимых параметров и приеме лекарств, а также предоставляя дополнительные образовательные материалы и мотивационную поддержку пациентов. Регулярная передача информации по мониторингу уровня глюкозы крови от пациентов к лечащему врачу может осуществляться посредством SMS-оповещений, электронной почты или различных веб-сервисов. Широко распространены глюкометры с поддержкой Bluetooth (Andres 2019, Garabedian 2015). BlueStar (Welldoc, Columbia, MD), впервые получившие разрешение FDA США на применение у пациентов с СД, которые поставляются с приложением, требующим рецепта врача и позволяющим пациентам титровать дозировку инсулина с помощью фирменного калькулятора инсулина. Также используется на практике приложение Freestyle Libre Link (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), которое считывает информацию, предоставляемую устройством непрерывного мониторинга глюкозы, и отображает тренды гликемии во времени (Fokkert 2017).

Недавно был опубликован обзор имеющихся мобильных приложений для самоконтроля состояния пациентов с СД (Fleming 2020). Качество измерений и краткосрочного мониторинга таких параметров, как гликированный гемоглобин, можно значительно улучшить при использовании подобных приложений, особенно в сочетании с клинической поддержкой, но ограничение заключается в том, что многие из них неудобны в использовании (Veazie 2018). Эффективным способом улучшения глике-

мического контроля является регулярный телефонный контакт специалистов клинической поддержки с пациентами, который позволяет значительно повысить степень соблюдения врачебных рекомендаций по сравнению со стандартным лечением (Liang 2011, Pillay 2015, Saffari 2014). Тем не менее, общая эффективность контроля гликемии с помощью мобильных технологий в контролируемых РКИ показала смешанные результаты (Agarwal 2019, Quinn 2011). Один из метаанализов показал, что применение смартфонов в целях самоконтроля при СД незначительно снижает уровень гликированного гемоглобина (в среднем на 0,2-0,5% в течение 6 мес. наблюдения), где более выраженный эффект наблюдается у пациентов с СД 2 типа по сравнению с пациентами с СД 1 типа (Pal 2014). На клинические результаты также влияет динамика расходов на медицинское обслуживание, которые снижаются при использовании мобильных технологий за счет уменьшения потребности личного контакта с медицинскими работниками, предотвращения новых госпитализаций и улучшения прогноза пациентов. Так, в ретроспективном исследовании использование технологий mHealth было связано с сокращением медицинских расходов на 21,9% по сравнению с контрольной группой в течение первого года (Whaley 2019). По-видимому, ключевыми факторами, определяющими успешное внедрение мобильных приложений поддержки принятия решений, будут их удобство и доступность для пользователя, а также возможность обмена электронными сообщениями и обратной связи между пациентом и клиническими специалистами.

4.4. Артериальная гипертензия

Учитывая высокую распространенность артериальной гипертензии, данная патология считается наиболее значимым ФР развития ФП (Huxley 2011).

Методы мобильного здравоохранения, используемые в лечении артериальной гипертензии, включают в себя ряд технологий, адресованных как профессионалам, так и широкому кругу потребителей и, как правило, представляют собой беспроводные электронные диагностические и клинические инструменты поддержки принятия решений, направленные на мониторинг состояния здоровья и улучшение результатов лечения. УМ АД является одним из наиболее часто используемых методов и включает в себя дистанционную передачу данных об уровне АД в комбинации с клинической информацией от пациентов из дома или из специальных пунктов связи в центральную службу, где они рассматриваются и анализируются лечащим врачом с последующим принятием решений по тактике. В ряде клинических исследований показано, что телемониторинг АД может быть более эффективным, чем обычная

тактика ведения в плане достижения целевых значений АД (Bosworth 2011, Kim 2015, McManus 2010). Недавний метаанализ продемонстрировал, что по сравнению с обычным лечением УМ АД способствовал достоверному снижению офисного систолического и диастолического АД на 3,99 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ): 5,06–2,93; $P < 0,001$) и 1,99 мм рт.ст. (95% ДИ: от -2,60 до -1,39; $P < 0,001$), соответственно (Duan 2017). Кроме того, телемониторинг АД в совокупности с более сложными вмешательствами, включая дополнительную клиническую поддержку, такую как очное консультирование, телеконсультации, обучение пациентов, контроль поведения и оценку приверженности к терапии, характеризуется дополнительными преимуществами и более устойчивым клиническим эффектом (Duan 2017, Tucker 2017).

Технологии мобильного здравоохранения потенциально могут улучшать самоконтроль симптомов у пациентов с АГ и, при использовании в дополнение к врачебным назначениям, подчеркивают центральную роль пациента как активного участника лечебного процесса с возможностью принятия решений по выбору клинической тактики. Действительно, открытое контролируемое РКИ TASMINE4 показало, что пациенты, которые практиковали самоконтроль АД для титрования дозы антигипертензивных препаратов, с телемониторингом или без него, достигали лучшего контроля АД, чем те, кто использовал стандартные подходы к лечению (McManus 2018). Пациенты в группе самоконтроля, применяющие телемониторинг, быстрее достигали снижения АД до целевых значений, чем пациенты в группе самоконтроля, не имевшие поддержки телемониторинга, но через 1 год наблюдения показатели достоверно не отличались. Анализ стоимости затрат на лечение показывает, что самоконтроль в данном контексте является экономически эффективным по NICE критериям, т.е. стоит значительно меньше 20 тыс. фунтов стерлингов по показателю QALY, отражающему скорректированные на качество жизни годы (Monahan 2019).

Несмотря на потенциальную эффективность и возможности мобильного здравоохранения в лечении гипертонии, технологические барьеры, высокая стоимость, разнообразие электронных устройств и приложений на современном рынке и отсутствие единых стандартов затрудняют их клиническое применение. Действующие Рекомендации ЕОК 2019г по лечению артериальной гипертонии подчеркивают важность самоконтроля АД пациентами и регламентируют возможное использование мобильных технологий на базе смартфонов. Тем не менее они не рекомендуют использовать подобные мобильные приложения в качестве независимого средства измерения АД без дополнительной валидации результатов (Williams ESC/ESH Guidelines 2018).

4.5. Другие расстройства, включая апноэ сна (См. также Раздел по ХСН 4.2.1.)

Нарушения сна широко распространены в клинической практике и вносят свой вклад в повышение сердечно-сосудистого риска и риска развития аритмий, особенно ФП (Daghlal 2019, Hirshkowitz 2015, Mehra 2006, May 2016, May 2017), (Institute of Medicine Report: Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem), (Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961). Возможно, это обусловлено тесной взаимосвязью нарушений сна с циркадными ритмами и балансом вегетативной нервной системы (Burgess 1997). В настоящее время разработан и валидирован стандарт диагностики нарушений сна, но подобные системы требуют технической поддержки для облегчения сбора данных и анализа полученных результатов. К примеру, полисомнография уже давно признана золотым стандартом для получения обширных мультимодальных кардионейрореспираторных объективных физиологических данных с целью определения структуры сна, общего времени сна и диагностики кардиореспираторных нарушений и в первую очередь используется в выявлении обструктивного апноэ сна. Актиграфия — метод регистрации движений с помощью актиграфа имеет преимущество сбора объективных данных в дневное и ночное время и применяется для измерения времени сна и бодрствования, с анализом структуры и эффективности сна, в дополнение к основным показателям циркадных ритмов. Однако данные методики могут быть слишком нагрузочны для пациентов и имеют высокую стоимость.

- Лечение сонного апноэ способствует уменьшению общей аритмической нагрузки (бремени ФП) (Qureshi 2015, Youssef 2018).

Современные пользовательские мобильные технологии, применяемые в медицине сна, могут иметь революционное значение в диагностике и лечении указанных нарушений. Поскольку подобные приложения предустановлены на многих смартфонах, отслеживание сна может быть одним из наиболее широко применяемых направлений мобильного здравоохранения (Khosla 2018). Разработки в указанной области включают приложения для мобильных телефонов, носимые и встроенные устройства (используются в зоне сна пациента), наручные браслеты и кольца (<https://bodimetrics.com/product/circul-sleep-and-fitness-ring>) с интеграцией вспомогательных диагностических сенсоров (например, для мониторинга оксиметрии, регистрации ЭКГ), а также способы оценки приверженности к терапии при расстройствах сна. Некоторые коммерчески доступные носимые устройства точно измеряют общее время сна, но не оценивают конкретные параметры, такие как эффективность сна и его различные стадии (Mantua

2016). Предварительные данные исследований свидетельствуют о том, что носимые устройства способны диагностировать апноэ сна с хорошей точностью, сравнимой с золотым стандартом — полисомнографией (Selvaraj 2014), и могут в будущем изменить подходы к скринингу, диагностике и лечению расстройств сна. Доказано, что нарушения сна, диагностированные при 7-дневной записи актиграфии с помощью портативных устройств на запястье, ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Huang 2020). Кроме того, в недавних работах продемонстрировано, что использование носимых устройств может способствовать изменению модели поведения пациентов и улучшению качества сна (Berryhill 2020). В связи с этим мобильные приложения и другие технологии электронного здравоохранения для диагностики и лечения нарушений сна перспективны с точки зрения контроля ритма сердца.

4.6. Модификация образа жизни (См. рис. 5)

4.6.1. ФА

ФА — это любое движение тела за счет сокращения скелетных мышц, приводящее к повышению расхода энергии выше базального уровня. Спортивная активность варьирует от любительского спорта до соревновательного уровня. Имеются убедительные доказательства того, что регулярные аэробные упражнения на уровне, рекомендованном Комитетом по ФА (Physical Activity Guidelines Advisory Committee), снижают риск развития различных ССЗ, в т.ч. ФП (Everett 2011, Mozaffarian 2008, Piercy 2018). Однако большинство населения не поддерживает индивидуальную ФА на рекомендуемом уровне (Piercy 2018). Доказано, что среди пациентов с ССЗ уровень ФА, оцениваемой автоматически с помощью ИКД, коррелировал с выживаемостью после имплантации ИКД (Kramer 2015). В настоящее время в сфере фитнеса на рынке представлено огромное количество электронных мобильных устройств, которые потенциально могут внести значительный вклад в улучшение контроля состояния здоровья широкого круга пользователей цифровых технологий. Так, уже в 2017г было доступно >318 тыс. приложений из сферы “Фитнес и здоровье”, что почти вдвое больше, чем два года назад (IQUIVA Institute 2017). Многие подобные приложения, доступные в настоящее время, отслеживают ежедневную ФА пользователей и мотивируют к поддержанию здорового образа жизни, подсчитывая количество шагов в день с возможностями регулярных онлайн-тренировок и индивидуального консультирования участников (McConnell 2018).

• Кардиореспираторные нагрузки имеют обратную взаимосвязь с частотой развития ФП, т.е. способствуют снижению риска ее возникновения (Faselis 2015).

• Повышение толерантности к физической нагрузке на 2 метаболических единицы у людей с избыточным весом может удвоить вероятность удержания синусового ритма (Pathak 2015).

Наиболее распространенные фитнес-технологии для потребителей включают в себя индивидуальные фитнес-трекеры, которые могут применяться самостоятельно; устройства, сопряженные с соответствующим приложением, а также автономные программы, которые можно загрузить на мобильный телефон с последующим использованием функционала смартфона для измерения уровня ФА и оценки сна. Точность этих измерений варьируется между различными устройствами и даже отличается для измерений одним и тем же устройством (Rosenberger 2016). Кроме того, в то время как методика суточной оценки количества шагов хорошо известна, оценка интенсивности физических упражнений с помощью смарт-устройств более сложна. Хотя подобные фитнес-технологии имеют великолепный потенциал для повышения уровня ФА среди населения, их эффективность в мотивации изменения поведения остается не до конца изученной (Sullivan 2017).

В недавней работе оценивалась эффективность модификации образа жизни при использовании фитнес-трекеров по сравнению со стандартными подходами (Jakicic 2016). Две группы участников получали сходные инструкции по увеличению ФА и изменению питания. Через 6 мес. после вмешательства половина участников была обеспечена наручными фитнес-трекерами с системой мобильной онлайн-поддержки. Другая половина регистрировала и отслеживала свою ФА и эффективность диеты на веб-сайте исследования. Следует отметить, что в группе пациентов, которые носили фитнес-трекеры, удалось достичь меньшего снижения веса, чем в группе, где не применялись данные приборы. Более того, изменения в ФА между двумя группами существенно не различались. Эти результаты ставят под сомнение роль фитнес-трекеров в повышении ФА населения, следовательно, необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности подобного подхода (см. Раздел 5).

Профессиональные спортсмены

Люди, профессионально занимающиеся спортом, представляют собой уникальную категорию пациентов. Спортсмены, тренирующиеся в силовых видах спорта и выполняющие упражнения на выносливость, могут иметь повышенный риск ФП (Abdulla 2009, Andersen 2013). Дистанционная оценка записей ЭКГ может быть полезна в тех условиях, когда перед соревнованиями проводится предварительный ЭКГ-скрининг всем участникам (Brunetti 2014, Orchard 2019). Различные электронные устройства и мобильные приложения способны регистрировать комплекс

клинических и физиологических данных, которые могут быть использованы для самоконтроля в ходе тренировочного процесса (Arojanam 2019, Li 2016, Peake 2018, Peart 2019, Seshadri 2019). Полученные данные о степени физической нагрузки и уровне производительности участников тренировок могут регулярно оцениваться как тренерами, так и самими спортсменами. Также была предложена коррекция программы тренировок, основываясь на ежедневном мониторинге параметров вариабельности сердечного ритма (BCR), но доказательных данных в пользу подобного подхода пока недостаточно (Coppetti 2017, Dobbs 2019, Singh 2018). Мобильные устройства обеспечивают возможность оперативного мониторинга основных физиологических показателей в режиме реального времени во время тренировок и соревнований в помещении и на открытом воздухе. Оценка ЧСС дает информацию как об интенсивности нагрузки, так и об уровне подготовки спортсмена, и также может иметь ценное значение в плане выявления нарушений сердечного ритма. Диагностика любого вида пароксизмальной аритмии у спортсменов, выявленной при помощи мобильного мониторинга, который, как правило, предназначен только для оценки ЧСС, должна сопровождаться дальнейшим полным кардиологическим обследованием. Учитывая более высокий риск развития ФП у профессиональных спортсменов, мобильные устройства могут служить ценным инструментом скрининга для ее выявления.

Важно отметить, что технологии мобильного здравоохранения обеспечивают возможность быстрого доступа к медицинским данным спортсменов. Подобный подход может представлять особый интерес для контроля за здоровьем профессиональных атлетов во время соревнований, в т.ч. проводимых за рубежом.

4.6.2. Диета

В 2010г Американская Ассоциация сердца обнародовала стратегию “Life’s Simple 7” как проект общественного здравоохранения по улучшению сердечно-сосудистого здоровья населения под девизом: “7 маленьких шагов к большим переменам. Это легко и просто. Любой может это сделать. Начните с одного или двух!” К сожалению, исследования показали, что соответствовать подобной стратегии не так просто: практически ни один взрослый (<1% населения) не следует всем рекомендациям, а среди пациентов только 42% выполняют часть рекомендованных мероприятий (в среднем, от 0 до 2) (Folsom 2011). Хотя достоверно доказано, что снижение веса и поддержание идеальной массы тела позволяет снизить бремя симптомов ФП, эта рекомендация выполняется неудовлетворительно; в числе причин среди прочего неспособность объективно от-

слеживать объем питания пациентами (Abed 2013, Donnellan 2019, Pathak 2015).

- Подход, включающий снижение веса в сочетании с модификацией ФР, имеет высокий уровень доказательности при лечении ФП (Класс Рекомендаций I) (B-R) (January 2019).

- Снижение веса более чем на 10% и/или достижение целевых значений индекса массы тела <27 кг/м² достоверно уменьшает вероятность развития ФП (Pathak 2015).

В настоящее время существует множество ориентированных на потребителя мобильных приложений для смартфонов (apps), предназначенных для контроля питания, но польза в подсчете углеводов ограничена из-за их дизайна (El-Gayar 2013). Как правило, подобные ориентированные на потребителя приложения требуют пошагового руководства по их использованию. Например, пользователь вводит тип и объем потребляемых продуктов, а затем прокручивает результаты поиска в соответствии с базой данных продуктов питания и ценности питательных веществ, отображаемых в функционале программы. Затем, найдя подходящий тип продуктов, пользователь должен оценить и ввести количество. Подобные приложения требуют пошагового введения комплекса данных пользователем и довольно больших затрат времени, при этом допуская вероятность ошибки. Кроме того, они также проигрывают в точности определения калорийности продуктов. Недавние исследования показали, что калькуляторы нутриентов от ведущих мобильных приложений отслеживания питания, как правило, занижали результаты, по сравнению с результатами использования классификации системы Nutrition Data System for Research (NDSR), которая применяется для анализа состояния питания на уровне официальных исследований (Griffiths 2018).

В отличие от ранее разработанных программ, мобильные приложения, основанные на визуализации с помощью технологии Assisted Dietary Assessment (TADA), лишены вышеупомянутых недостатков (Boushey 2017, Six 2010, Zhu 2010). Данный проект находится в стадии оценки клинической эффективности. Система TADA состоит из двух основных компонентов: (1) приложения для смартфонов, которое работает на базе устройств iPhone (iOS) или Android: Mobile Food Record (mFR) и (2) облачного сервера, который взаимодействует с mFR, обрабатывает и хранит изображения продуктов питания. Используя систему TADA, пользователь делает снимок продуктов с помощью камеры своего смартфона. Затем, на основании анализа и сравнения геометрических моделей, система TADA оценивает размер каждой порции продуктов с точностью до 15% от фактического количества (Dounavi 2019). Таким образом, современные цифровые технологии на базе

смартфонов могут эффективно способствовать контролю веса за счет облегчения отслеживания состояния питания пользователей.

Несмотря на большое разнообразие мобильных приложений, имеющихся на рынке и позволяющих осуществлять коррекцию диеты и контролировать

вес, а также тенденции к популяризации здорового образа жизни во многих социальных сферах, на данном этапе недостаточно доказательств того, что подобные приложения действительно эффективны (Fang 2015), в связи с чем требуется планирование и проведение дальнейших исследований.

Литература/References

4.

- Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e750-e772. doi:10.1161/CIR.0000000000000748.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. doi:10.1161/CIR.0000000000000665.

4.1.

- Avila CO. Novel Use of Apple Watch 4 to Obtain 3-Lead Electrocardiogram and Detect Cardiac Ischemia. *The Permanente Journal*. 2019;23:19-25.
- Chow CK, Redfern J, Hillis GS, et al. Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314:1255-63.
- Clemmensen P, Loumann-Nielsen S, Sejersten M. Telemedicine fighting acute coronary syndromes. *Journal of Electrocardiology*. 2010;43:615-8.
- Gibson CM, Holmes D, Mikhad G, et al. Implantable Cardiac Alert System for Early Recognition of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73:1919-27.
- Holmes DR Jr, Krucoff MW, Mullin C, et al. Implanted Monitor Alerting to Reduce Treatment Delay in Patients With Acute Coronary Syndrome Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:2047-55.
- Horwitz LI, Moriarty JP, Chen C, et al. Quality of discharge practices and patient understanding at an academic medical center. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2013;173:1715-22.
- Moser DK, Kimble LP, Alberts MJ, et al.; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and Stroke Council. *Circulation*. 2006;114:168-82.
- Park LG, Beatty A, Stafford Z, Whoolley MA. Mobile Phone Interventions for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58:639-50.
- Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al.; GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart*. 2001;86:527-32.
- Ritche MD, Maresh S, McNeely J, et al. Tracking cardiac rehabilitation participation and completion among medicare beneficiaries to inform the efforts of a national initiative. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcome*. 2020;13:e005902.
- Sanchez-Ross M, Oghlakan G, Maher J, et al. The STAT-MI (ST-Segment Analysis Using Wireless Technology in Acute Myocardial Infarction) trial improves outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;4:222-7.
- Shariful Islam SM, Farmer AJ, Bobrow K, et al. Mobile phone text-messaging interventions aimed to prevent cardiovascular diseases (Text2PreventCVD): Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6:e001017.
- Unal E, Giakoumidakis K, Khan E, Patelarou E. Mobile phone text messaging for improving secondary prevention in cardiovascular diseases: A systematic review. *Heart Lung*. 2018;47:351-9.
- Van Heuverswyn F, De Buyzere M, Coeman M, et al. Feasibility and performance of a device for automatic self-detection of symptomatic acute coronary artery occlusion in outpatients with coronary artery disease: a multicentre observational study. *Lancet Digital Health*. 2019;1:e90-e99.
- Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100:1770-9.
- Vollmer WM, Owen-Smith AA, Tom JO, et al. Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology. *The American Journal of Managed Care*. 2014;20(SP17):SP502-SP510.
- Ziaei B, Araujo KL, Van Ness PH, Horwitz LI. Medication reconciliation accuracy and patient understanding of intended medication changes on hospital discharge. *Journal of General Internal Medicine*. 2012;27:1513-20.

- Zwisler AD, Norton RJ, Dean SG, et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:963-9.

4.2.

- Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al.; CHAMPION Trial Study Group. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *Lancet*. 2016;387:453-61.
- Albert C, Estep JD. Economic impact of chronic heart failure management in today's cost-conscious environment. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2019;11:1-9.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603.
- Boyne JJ, Vrijhoef HJ, Crijns HJ, et al.; TEHAF investigators. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14:791-801.
- Carbo A, Gupta M, Tamariz L, et al. Mobile technologies for managing heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Telemedicine and e-Health*. 2018;24(12): 958-68. doi:10.1089/tmj.2017.0269.
- Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:2301-9.
- Desai AS, Bhimaraj A, Bharmi R, et al. Ambulatory hemodynamic monitoring reduces heart failure hospitalizations in "real-world" clinical practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69:2357-65.
- Dickinson M, Allen L, Albert NA, et al. Consensus Statement. Remote monitoring of patients with heart failure: a white paper from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *Journal of Cardiac Failure*. 2018;24:682-94. doi:10.1016/j.cardfail.2018.08.011.
- Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018;392:1047-57. doi:10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al.; Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure study. *Circulation*. 2011;123:1873-80.
- Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al.; Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: the Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEAT-HF) randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Internal Medicine*. 2016;176:310-8.
- Ono M, Varma N. Remote monitoring to improve long-term prognosis in heart failure patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Expert Review of Medical Devices*. 2017;14:335-42.
- Takahashi PY, Pecina JL, Upatizing B, et al. A randomized controlled trial of telemonitoring in older adults with multiple health issues to prevent hospitalizations and emergency department visits. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172:773-9.

4.2.1.

- Carbo A, Gupta M, Tamariz L, et al. Mobile technologies for managing heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Telemedicine and e-Health*. 2018;24:958-68. doi:10.1089/tmj.2017.0269.
- Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:2301-9.
- Cipresso P, Serino S, Villani D, et al. Is your phone so smart to affect your states? An exploratory study based on psychophysiological measures. *Neurocomputing*. 2012;84:23-30.
- Hamilton SJ, Mills B, Birch EM, Thompson SC. Smartphones in the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18:25.
- Molinaro N, Massaroni C, Lo Presti D, et al. Wearable Textile Based on Silver Plated Knitted Sensor for Respiratory Rate Monitoring. *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* 2018;2865-8. doi:10.1109/EMBC.2018.8512958.

Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization The LINK-HF Multicenter Study. *Circulation Heart Failure*. 2020;13:e006513. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006513.

4.2.2.

- Ades PA, Pashkow FJ, Fletcher G, et al. A controlled trial of cardiac rehabilitation in the home setting using electrocardiographic and voice transtelephonic monitoring. *American Heart Journal*. 2000;139:543-8.
- Kouidi E, Farmakiotis A, Kouidis N, Deligiannis A. Transtelephonic electrocardiographic monitoring of an outpatient cardiac rehabilitation programme. *Clinical Rehabilitation*. 2006;20:1100-4.
- Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13:347-57.
- Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, et al. Effects of a 9-Week Hybrid Comprehensive Telerehabilitation Program on Long-term Outcomes in Patients With Heart Failure. The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association Cardiology*. 2019;5(3):300-8. doi:10.1001/jamacardio.2019.5006.
- Piotrowicz E, Piepoli MF, Jaarsma T, et al. Telerehabilitation in heart failure patients: The evidence and the pitfalls. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:408-13.
- Piotrowicz E, Piotrowicz R, Opolski G, et al. Hybrid comprehensive telerehabilitation in heart failure patients (TELEREH-HF): A randomized, multicenter, prospective, open-label, parallel group controlled trial-Study design and description of the intervention. *American Heart Journal*. 2019;217:148-58.
- Piotrowicz E, Piotrowski W, Piotrowicz R. Positive Effects of the Reversion of Depression on the Sympathovagal Balance after Telerehabilitation in Heart Failure Patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2016;21:358-68.
- Piotrowicz E, Stepnowska M, Leszczyńska-Iwanicka K, et al. Quality of life in heart failure patients undergoing home-based telerehabilitation versus outpatient rehabilitation — a randomized controlled study. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2015;14:256-63.
- Piotrowicz E, Zieliński T, Bodalski R, et al. Home-based telemonitored Nordic walking training is well accepted, safe, effective and has high adherence among heart failure patients, including those with cardiovascular implantable electronic devices — a randomized controlled study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015;22:1368-77.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37:2129-200.
- Smart N, Haluska B, Jeffries L, Marwick TH. Predictors of a sustained response to exercise training in patients with chronic heart failure: a telemonitoring study. *American Heart Journal*. 2005;150:1240-7.
- Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation. A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:133-53.

4.3.

- Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, et al. Mobile app for improved self-management of type 2 diabetes: multicenter pragmatic randomized controlled trial. *JMIR Mhealth and Uhealth*. 2019;7:e10321.
- Andrés E, Meyer L, Zulfikar AA, et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. *Journal of Medicine and Life*. 2019;12:203-14.
- Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacological Research*. 2016;113(Pt A):600-9.
- Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:123. doi:10.1186/s12933-014-0123-x.
- Chao TF, Leu HB, Huang CC, et al. Thiazolidinediones can prevent new onset atrial fibrillation in patients with non-insulin dependent diabetes. *International Journal of Cardiology*. 2012;156:199-202. doi:10.1016/j.ijcard.2011.08.081.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
- Donnellan E, Aagaard P, Kanj M, et al. Association Between Pre-Ablation Glycemic Control and Outcomes Among Patients With Diabetes Undergoing Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of the American Medical Association Clinical Electrophysiology*. 2019;5:397-903.

- Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, et al. Diabetes Digital App Technology: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2020;43:250-60. doi:10.2337/dci19-0062.
- Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2017;5(1):e000320. doi:10.1136/bmjdr-2016-000320.
- Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4). *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2019;7:e000809. doi:10.1136/bmjdr-2019-000809.
- Garabedian LF, Ross-Degnan D, Wharam JF. Mobile Phone and Smartphone Technologies for Diabetes Care and Self-Management. *Current Diabetes Reports*. 2015;15:109.
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *International Journal of Cardiology*. 2015;184:617-22.
- Gu J, Liu X, Wang X, et al. Beneficial effect of pioglitazone on the outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus. *Europace*. 2011;13(9):1256-61. doi:10.1093/europace/eur131.
- Liang X, Wang Q, Yang X, et al. Effect of mobile phone intervention for diabetes on glycaemic control: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2011;28:455-63.
- Otake H, Suzuki H, Honda T, Maruyama Y. Influences of autonomic nervous system on atrial arrhythmogenic substrates and the incidence of atrial fibrillation in diabetic heart. *International Heart Journal*. 2009;50(5):627-41. doi:10.1536/ihj.50.627.
- Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based interventions to improve self-management in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2014;37:1759-66.
- Pillay J, Armstrong MJ, Butalia S, et al. Behavioral Programs for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163:836-47.
- Quinn C, Shardell M, Terrin M, et al. Cluster-randomized trial of a mobile phone personalized behavioral intervention for blood glucose control. *Diabetes Care*. 2011;34:1934-42.
- Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2014;8:275-85.
- Veazie S, Winchell K, Gilbert J, et al. Rapid Evidence Review of Mobile Applications for Self-management of Diabetes. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33:1167-76.
- Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini J P Sr. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:1107-15.
- Whaley CM, Bollyky JB, Lu W, et al. Reduced medical spending associated with increased use of a remote diabetes management program and lower mean blood glucose values. *Journal of Medical Economics*. 2019;22:869-77.
- Wilkinson MJ, Zadourian A, Taub PR. Heart Failure and Diabetes Mellitus: Defining the Problem and Exploring the Interrelationship. *American Journal of Cardiology*. 2019;124(Suppl 1):S3-S11.
- Wingter R, Steiger N, Burrows A, Estes NAM. Impact of Lifestyle Modification on Atrial Fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2020;125:289-97. doi:10.1016/j.amjcard.2019.10.018.

4.4.

- Bosworth HB, Powers BJ, Olsen MK, et al. Home blood pressure management and improved blood pressure control: results from a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171:1173-80.
- Duan Y, Xie Z, Dong F, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31:427-37.
- Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:1501-8.
- Kim Y-N, Shin DG, Park S, Lee CH. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of remote patient monitoring and physician care in reducing office blood pressure. *Hypertension Research*. 2015;38:491-7.
- McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:163-72.
- McManus RJ, Mant J, Franssen M, et al.; TASMINH4 investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:949-59.
- Monahan M, Jowett S, Nickless A, et al. Cost-Effectiveness of Telemonitoring and Self-Monitoring of Blood Pressure for Antihypertensive Titration in Primary Care (TASMINH4). *Hypertension*. 2019;73:1231-9.
- Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2017;14:e1002389.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104.

4.5.

- Berryhill S, Morton CJ, Dean A, et al. Effect of Wearables on Sleep in Healthy Individuals: A Randomized Crossover Trial and Validation Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16:775-83.
- Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *The American Journal of Physiology*. 1997;273:H1761-8.
- Daghas I, Dashti HS, Lane L, et al. Sleep duration and myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74:1304-14.
- Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: Final report. *Sleep Health*. 2015;1:233-43.
- Huang T, Mariani S, Redline S. Sleep Irregularity and Risk of Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:991-9. doi:10.1016/j.jacc.2019.12.054.
- Khosla S, Deak MC, Gault D, et al.; American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Consumer Sleep Technology: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14:877-80.
- Mantua J, Gravel N, Spencer RM. Reliability of Sleep Measures from Four Personal Health Monitoring Devices Compared to Research-Based Actigraphy and Polysomnography. *Sensors*. 2016;16:646. doi:10.3390/s16050646.
- May AM, Blackwell T, Stone PH, et al.; MrOS Sleep (Outcomes of Sleep Disorders in Older Men) Study Group. Central sleep-disordered breathing predicts incident atrial fibrillation in older men. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2016;193:783-91.
- May AM, Van Wagoner DR, Mehra R. OSA and Cardiac Arrhythmogenesis: Mechanistic Insights. *Chest*. 2017;151:225-41.
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al.; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*. 2006;173:910-6.
- Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyobi S, et al. Meta-analysis of continuous positive airway pressure as a therapy of atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *American Journal of Cardiology*. 2015;116:1767-73. doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.046.
- Selvaraj N, Narasimhan R. Automated prediction of the apnea-hypopnea index using a wireless patch sensor. *Conference Proceedings IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:1897-900. doi:10.1109/EMBC.2014.6943981.
- Youssef I, Kamran H, Yacoub M, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of Sleep Disorders & Therapy*. 2018;7:282. doi:10.4172/2167-02771000282.
- <https://bodimetrics.com/product/circul-sleep-and-fitness-ring>
- Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR AB, editors. *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. 3, Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961/>. doi:10.17226/11617.

4.6.1.

- Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2009;11:1156-9. doi:10.1093/europace/eup197.
- Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance crosscountry skiers: a cohort study. *European Heart Journal*. 2013;34:3624-31. doi:10.1093/eurheartj/ehf188.
- Aroganm G, Manivannan N, Harrison D. Review on Wearable Technology Sensors Used in Consumer Sport Applications. *Sensors*. 2019;19:1983. doi:10.3390/s19091983.
- Brunetti ND, Dellegrattaglia G, Di Giuseppe G, et al. Young Football Italian amateur players Remote electrocardiogram Screening with Telemedicine (YOU FIRST) study: preliminary results. *International Journal of Cardiology*. 2014;176:1257-8.
- Coppetti T, Brauchlin A, Müggler S, et al. Accuracy of smartphone apps for heart rate measurement. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24:1287-93.
- Dobbs WC, Fedewa MV, MacDonald HV, et al. The Accuracy of Acquiring Heart Rate Variability from Portable Devices: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2019;2019(49):417-35. doi:10.1007/s40279-019-01061-5.
- Everett BM, Conen D, Buring JE, et al. Physical activity and the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation Cardiovascular Quality Outcomes*. 2011;4:321-7.
- Faselis C, Kokkinos P, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and atrial fibrillation risk in veterans: a cohort study. *Mayo Clinical Proceedings*. 2016;91(5):558-66. doi:10.1016/j.mayocp.2016.03.002.
- Jakicic JM, Davis KK, Rogers RJ, et al. Effect of Wearable Technology Combined With a Lifestyle Intervention on Long-term Weight Loss: The IDEA Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2016;316:1161-71.
- Kramer DB, Mitchell SL, Monteiro J, et al. Patient Activity and Survival Following Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation: The ALTITUDE Activity Study. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e001775. doi:10.1161/JAHA.115.001775.

- Li RT, Kling SR, Salata MJ, et al. Wearable Performance Devices in Sports Medicine. *Sports Health*. 2016;8:74-8.
- McConnell MV, Turakhia MP, Harrington RA, et al. Mobile Health Advances in Physical Activity, Fitness, and Atrial Fibrillation: Moving Hearts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2691-701.
- Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults — The cardiovascular health study. *Circulation*. 2008;118:800-7.
- Orchard JJ, Neubeck L, Orchard JW, et al. ECG-based cardiac screening programs: Legal, ethical, and logistical considerations. *Heart Rhythm*. 2019;16:1584-91.
- Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66:985-96. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.488.
- Peake JM, Kerr G, Sullivan JP. A Critical Review of Consumer Wearables, Mobile Applications, and Equipment for Providing Biofeedback, Monitoring Stress, and Sleep in Physically Active Populations. *Front Physiol*. 2018;9:743. doi:10.3389/fphys.2018.00743.
- Peart DJ, Balsobre-Fernández C, Shaw MP. Use of Mobile Applications to Collect Data in Sport, Health, and Exercise Science: A Narrative Review. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2019;33:1167-77.
- Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:2020-8. doi:10.1001/jama.2018.14854.
- Rosenberger ME, Buman MP, Haskell WL, et al. Twenty-four Hours of Sleep, Sedentary Behavior, and Physical Activity with Nine Wearable Devices. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2016;48:457-65.
- Seshadri DR, Li RT, Voos JE, et al. Wearable sensors for monitoring the internal and external workload of the athlete. *NPJ Digital Medicine*. 2019;2:71.
- Singh N, Monaghetti KJ, Christle JW, et al. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7:247-55.
- Sullivan AN, Lachman ME. Behavior Change with Fitness Technology in Sedentary Adults: A Review of the Evidence for Increasing Physical Activity. *Frontiers in Public Health*. 2017;4:289. doi:10.3389/fpubh.2016.00289.
- IQVIA Institute. The Growing Value of Digital Health: Evidence and Impact on Human Health and the Healthcare System. 2017. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-growing-value-of-digital-health>.

4.6.2.

- Abed HS, Wittert GA, Leong DP, et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2013;310:2050-60.
- Boushey CJ, Spoden M, Zhu FM, et al. New mobile methods for dietary assessment: review of image-assisted and image-based dietary assessment methods. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2017;76:283-94.
- Donnellan E, Wazni O, Kanj M, et al. Outcomes of Atrial Fibrillation Ablation in Morbidly Obese Patients Following Bariatric Surgery Compared With a Nonobese Cohort. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2019;12:e007598.
- Donnellan E, Wazni OM, Kanj M, et al. Association between pre-ablation bariatric surgery and atrial fibrillation recurrence in morbidly obese patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace*. 2019;21:1476-83.
- Dounavi K, Tsoumani O. Mobile Health Applications in Weight Management: A Systematic Literature Review. *American Journal of Preventive Medicine*. 2019;56:894-903.
- El-Gayar O, Timsina P, Nawar N, Eid W. Mobile applications for diabetes self-management: status and potential. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2013;7:247-62.
- Fang S, Liu C, Zhu F, et al. Single-View Food Portion Estimation Based on Geometric Models. *ISM: IEEE International Symposium on Multimedia: proceedings IEEE International Symposium on Multimedia*. 2015;2015:385-90.
- Folsom AR, Yatsuya H, Nettleton JA, et al., Investigators AS (2011). Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1690-6.
- Griffiths C, Harnack L, Pereira MA. Assessment of the accuracy of nutrient calculations of five popular nutrition tracking applications. *Public Health Nutrition*. 2018;21:1495-502.
- Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort A Long-Term Follow-Up Study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:2159-69.
- Six BL, Schap TE, Zhu FQM, et al. Evidence-Based Development of a Mobile Telephone Food Record. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110:74-9.
- Zhu FQ, Bosch M, Woo I, et al. The Use of Mobile Devices in Aiding Dietary Assessment and Evaluation. *IEEE Journal of Selected Topics in Signal Processing*. 2010;4:756-66.

5. Самоконтроль пациентов как интегрированный длительный подход к терапии

Как правило, структурированные программы контроля, включающие интенсивное обучение пациентов, способны улучшить результаты лечения (Hendriks 2012, Lin 2014, Angaran 2015). Этому может способствовать применение технологий цифрового здравоохранения.

5.1. Активная роль пациента

Использование мобильных технологий в лечении дает возможность более эффективно охватить большее число пациентов. Данные программы могут способствовать активному вовлечению в лечебный процесс пациентов, особенно в регионах, где затруднен доступ к высокотехнологичным методам вследствие высокой стоимости терапии, временных затрат, отдаленных расстояний, различий социальных классов, неодинакового доступа к возможностям здравоохранения и т.д. Таким образом, технологии mHealth могут облегчить информирование пользователей о различных видах нарушений ритма и способах их коррекции и обеспечить двустороннее взаимодействие между пациентами и медицинскими работниками без необходимости задействовать сложную инфраструктуру (Chow 2016, Walsh 2014) (рис. 6). Приложения могут помочь медицинскими работниками объяснить состояние здоровья и различные варианты лечения, используя видео, аватары и шкалы индивидуальной оценки риска, позволяя лучше понять состояние здоровья и психологические особенности пациентов, поощряя обоюдный обмен информацией для достижения согласованного решения по выбору лечебного алгоритма.

Доступ пациентов к собственным медицинским данным

Недавно опубликованный консенсус Ассоциации ритма сердца постулирует необходимость прозрачного и безопасного доступа пациентов к своим цифровым данным (Slotwiner 2019). Это обеспечивает активное участие пациента в ходе лечебного процесса и соответствующий самоконтроль. Например, многие пациенты с ФП заинтересованы в том, чтобы следить за частотой возникновения приступов аритмии, тяжестью симптомов и основными физиологическими параметрами, подобно тому, как пациенты с гипертонией отслеживают свой уровень АД или пациенты с СД контролируют свой уровень глюкозы крови. Недавние систематические обзоры возможных пациент-ориентированных технологий, направленных на лечение ССЗ, свидетельствуют о том, что пациентов привлекает возможность самоконтроля симптомов и измерений основных физиологических параметров, а также ежедневное отслеживание модели поведения в отно-

шении здоровья, получение информации о своем заболевании, функции напоминания и онлайн-взаимодействие с медицинскими работниками (Coorey 2018, Gandhi 2017, Park 2016, Pfaeffli 2016). При некоторых ССЗ изолированный самоконтроль состояния здоровья и процесса лечения пациентом (без какого-либо участия медицинских работников) достоверно способствует улучшению результатов терапии (Hagglund 2015, Varnfield 2014).

В теории предполагается, что при использовании технологий мобильного здравоохранения пациенты берут на себя ответственность за своевременный самоконтроль состояния здоровья и отслеживание симптомов с проведением коррекции лечения, если это необходимо. Данный подход возможно реализовать, если основные данные, отражаемые в мобильном приложении, будут изложены в формате, понятном для широкого круга пользователей, не имеющих профессионального медицинского образования. Активная роль пациента в процессе принятия решений по выбору тактики особенно подчеркивается современными клиническими руководствами по лечению ФП. Так, повышение информированности пациентов о своем заболевании позволяет улучшить понимание возможных вариантов развития симптомов, принципов их коррекции и профилактики осложнений, а также помогает наладить взаимодействие пациентов и членов их семей с клиническими специалистами, что сопровождается лучшей приверженностью к назначаемой терапии. В настоящее время консорциумом SATCH ME в сотрудничестве с ЕОК (Kotecha 2018) разработаны два цифровых приложения, посвященных вопросам ФП — одно для пациентов, а другое для медицинских работников, но они пока не прошли официальное тестирование. В работе китайских авторов (Guo 2017) продемонстрировано, что мобильное приложение для лечения ФП (mAFA), включающее поддержку принятия решений и обучение пациентов, значительно улучшает информированность лиц с ФП о своем заболевании, повышает приверженность к медикаментозной терапии, качество жизни и позволяет достичь лучшего режима приема антикоагулянтов по сравнению с обычным подходом.

Следует отметить возможные ограничения:

- Самоконтроль с помощью мобильных устройств в ряде случаев может быть сложным даже для мотивированных пациентов. Поэтому работа с приложением должна быть достаточно простой для пользователя, функции должны быть понятны, а интерпретация данных и смена настроек при необходимости не должны вызывать затруднений.

5.2. Модификация поведения

В настоящее время индивидуальный статус здоровья пациента рассматривается как наиболее силь-

ный предиктор смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Rumsfeld 2013).

Активное применение цифровых технологий может способствовать повышению эффективности лечения за счет достижения положительных изменений в поведении пациента. Этим можно объяснить лучшую выживаемость пациентов с сердечными имплантированными устройствами, вероятно, за счет более тщательного дистанционного мониторинга (Varma 2015). Мобильные приложения могут контролировать процесс лечения пациентов с помощью отправки текстовых сообщений (Chow 2015), напоминаний о дозах и времени приема лекарств, а также о запланированных медицинских осмотрах (но не всегда удается достичь синхронизации данных с провайдерами медицинских услуг и/или статистикой электронных медицинских регистраторов). Оптимальным представляется использование принципа “Just in time adaptive intervention: своевременное адаптационное вмешательство”, который заключается в предоставлении соответствующей индивидуальной клинической и психологической поддержки пациентам в нужное время, с возможностью адаптации в зависимости от текущих индивидуальных и ситуационных факторов (Nahum-Shani 2018). Технологии цифрового здравоохранения являются идеальной платформой для реализации данного принципа за счет возможности предоставления персонализированной информации в режиме реального времени, которая может быть использована в целях повышения эффективности лечения пациентов. Использование данной программы перспективно в отношении поддержки изменения образа жизни пациентов, но доказательства ее эффективности пока ограничены (Gustafson 2014, Patrick 2009, Riley 2008). Важным является четкое соблюдение расписания по своевременному приему препаратов, режиму ФА и готовность пациентов к сотрудничеству в онлайн-режиме (Nahum-Shani 2015). Как правило, наиболее эффективно мобильные технологии реализуются в игровой форме с использованием интерактивных мотивационных сообщений и других видов индивидуального взаимодействия (Coorey 2018, Gandhi 2017, Park 2016, Pfaeffli 2016).

Модификация поведенческой модели пациента с помощью включения игровых стратегий (например, использования электронных вознаграждений, призов, стикеров, проведения виртуального соревнования лидеров и других форм интерактивного взаимодействия) более привлекательна с точки зрения участников и способствует достижению здорового поведения на более ранних этапах (Blondon 2017, Cugelman 2013, Edwards 2016, Johnson 2016, Sardi 2017). Тем не менее, этот подход пока не является широко распространенным, и только 4% (64 из 1680) наиболее популярных англоязычных мобильных при-

ложений для самоконтроля здоровья включают хотя бы одну игровую функцию (Edwards 2016), в то время как доказательных данных по влиянию подобных технологий на эффективность лечения пациентов с нарушениями ритма пока не достаточно.

Методы изменения саморегуляции поведения, такие как обратная связь и мониторинг (включая самоконтроль), сравнение поведения, вознаграждения, стимулы и угрозы, а также социальная поддержка, являются наиболее распространенными методами изменения поведения, используемыми в приложениях геймификации, и часто используются в успешных приложениях без игр, нацеленных на укрепление здоровья и вторичную профилактику (Conroy 2014, Direito 2014, Edwards 2016). Отдельным аспектом положительного влияния мобильных приложений в игровом формате на комплаинс пациентов считается улучшение их психологического статуса, что приводит к лучшему соблюдению врачебных рекомендаций (Johnson 2016).

5.3. Пациент как участник сообщества (врач-пациент)

Для пациента важным преимуществом при использовании мобильных приложений является возможность стать участником социального онлайн-сообщества, включающего остальных пользователей, врачей-консультантов и других специалистов, занимающихся лечением нарушений ритма (Fox 2011). Подобные онлайн-группы позволяют людям общаться в виртуальном пространстве, делиться своим опытом, обсуждать лечение, а также получать дополнительную поддержку от медицинских работников или организаций пациентов (Fox 2011, Swan 2009, Swan 2012). Но следует учитывать, что при создании подобных групп и привлечении внимания ответственности через интернет и социальные сети, когда происходит обмен информацией среди большого количества людей, нужно во многом более критично относиться к поступающим данным, т.к. проверить достоверность и точность информации в значительной степени не удастся (Besaleva & Weaver 2014).

5.4. Поддержание активной роли пациента

Поддержание здоровой модели поведения и минимизация отклонений от предписанных врачебных назначений имеют первостепенное значение для обеспечения качества лечения, особенно в долгосрочной перспективе. Хотя технологии мобильного здравоохранения помогают сохранить мотивацию пациентов к лечению, имеющиеся данные демонстрируют, что для пациентов возможен синдром так называемого “выгорания”, когда они теряют интерес к проводимой терапии с последующим снижением комплаинса в ходе лечебных мероприятий, направленных на модификацию ФР и коррекцию хрониче-

ских заболеваний, даже когда люди говорят, что им нравится методика и отрицают подобную возможность снижения эффективности лечения (Chaudhry 2010, Flores Mateo 2015, Fukuoka 2015, Morgan 2017, Owen 2015, Simblett 2018, Whitehead 2016, Endeavour Partners, Perez 2019).

Наглядный опыт одного из пациентов описан ниже:

“Несколько лет назад (в 2017г) один мой друг рассказал мне о новом приложении, которое он установил на свой iPhone, и которое позволяет ему измерять частоту сердечных сокращений с помощью детекции пульсации на кончике пальца. Так как у меня диагностирована аритмия, контролируемая с помощью лекарств, мне было очень интересно попробовать новое приложение. Я думал, что это даст мне возможность узнать больше о себе, особенно о том, как мое сердце работает в условиях стресса и в разное время дня, до, во время и после физических нагрузок и спорта, включая мой любимый теннис, гольф, велосипед и рыбалку.

Поначалу я был вполне доволен элементарными расчетами. Затем во время командировок и деловых поездок я заметил, что устройство часто не работает в ночное время, и поначалу думал, что это обусловлено обновлением приложения. Я также заметил, что несколько раз показания прибора были абсолютно неточными, особенно в ранние утренние часы. Приложение просто не соответствовало стандартам традиционных устройств мониторинга. Я также обнаружил повышенное внимание со стороны компании-производителя продукта, которые предпринимали навязчивые возрастающие попытки повысить продажи премиальных пакетов услуг и других онлайн-инструментов управления здоровьем, что совсем удручало.

Вскоре я почувствовал себя почти зависимым от этого устройства и в конце концов совсем бросил его применять. Оглядываясь назад, я думаю, что, если бы я должным образом ознакомился с устройством с помощью консультации квалифицированного специалиста, у меня, возможно, были бы другие ожидания от этого онлайн-инструмента, как его использовать и как интерпретировать его результаты работы.”

Данный пример еще раз иллюстрирует, что понимание основ здоровой модели поведения, в т.ч. при пользовании мобильными устройствами, имеет жизненно важное значение для эффективного контроля заболевания (Dunton 2018). Многие приложения, в т.ч. доступные на веб-сайтах национальных

кардиологических сообществ, способны эффективно работать в плане поддержания здорового образа жизни, но их эффективность во многом остается непроверенной или ограничена дизайном исследования (т.е., небольшие размеры выборки, неверные критерии отбора и т.д.). Стоимость подключения услуги и достоверность получаемой информации являются важными факторами. И немаловажно, что активное использование подобных технологий пациентами может быть поставлено под угрозу из-за беспокойства о конфиденциальности и безопасности персональных данных (Burke 2015, Chow 2016, Kumar 2013, Steinhubl 2015).

Продолжение клинической поддержки

Уровень и продолжительность необходимой клинической поддержки, скорее всего, будут зависеть от исходного состояния здоровья пациента и целей лечения. Сокращение обязательных рутинных обследований, требующих обращения в клинику, и смещение акцента на длительный дистанционный мониторинг достоверно улучшают качество наблюдения пациентов с имплантированными сердечными устройствами на долгосрочном этапе (Varma 2014). В одном из исследований, посвященных СН, прирост ФА пациентов был связан с длительностью дистанционного обучения. Указывает ли это на то, что эффективность активной программы наблюдения на определенном этапе достигает пика и стабилизируется, или что, напротив, ее необходимо продолжать, пока неясно (Varma 2020). В идеале, программа поддержки должна быть все-таки ограничена по времени, а результат обучения на выходе должен сохраняться как можно дольше в целях повышения эффективности.

5.5. Электронно-цифровой барьер (цифровое неравенство)

Хотя электронные приложения и мобильные устройства представляют собой весьма перспективный инструмент, способный изменить структуру традиционного здравоохранения, их использование потенциально может усугубить определенный барьер, заключающийся в неодинаковой доступности цифровых технологий для разных социально-демографических групп населения.

Считается, что пожилым людям менее доступны подобные программы, и они реже пользуются мобильными приложениями. Опрос Pew Research Center 2017г показал, что 92% людей в возрасте 18-29 лет владеют смартфонами, в то время как в возрасте 50-64 лет таких людей только 74% (Smith 2017). Однако основным препятствием все-таки является не отсутствие интереса к цифровым технологиям, а, прежде всего, техническое отсутствие навыков пользования ими и даже отсутствие мобильных

устройств (Coorey 2018, Gallagher 2017, Tarakji 2018). Пожилые пользователи, как правило, предпочитают получать персонализированную информацию, которая четко представлена и в которой легко ориентироваться (Neubeck 2015).

Кроме того, пользователи могут иметь неодинаковый уровень образования: смартфонами пользуются 57% населения с неполным средним образованием и 91% людей, окончивших высшие учебные заведения.

Частота использования смартфонов различается в зависимости от уровня доходов, при этом смартфонами пользуются 67% населения с годовым доходом $\leq$ \$30 тыс. и 93% населения с доходом $\geq$ \$75 тыс. (PR.C Mobile 2018). В США предполагается, что, хотя существуют некоторые различия в использовании мобильных технологий, связанные с этнической принадлежностью, в целом все пациенты находятся примерно в одинаковом положении (Martin 2012). Современный дизайн цифровых приложений позволяет адаптировать интерфейс приложения к любым языкам, включая функцию речевого воспроизведения текста, а также учитывать возможные особенности и культурные различия с целью облегчения адаптации пациентов к лечению (Coorey 2018, Neubeck 2017, Redfern 2016).

Также необходимо принимать во внимание неодинаковую доступность технологий mHealth в разных странах и регионах (Varma 2020). Некоторые из часто используемых и одобренных FDA технологий, имеющих марку CE, могут быть в настоящее время не везде доступны из-за нормативных или маркетинговых правил или просто иметь высокую стоимость как для отдельных пользователей, так и для всей системы здравоохранения в целом.

Поскольку на современном этапе структура здравоохранения в большинстве стран включает элементы, основанные на цифровых принципах, крайне важным является формирование стратегии по обеспечению надлежащей высококачественной медицинской помощи тех групп населения, кто не имеет доступа к подобным технологиям. Эта важнейшая инициатива требует согласованных действий всех заинтересованных сторон, включая специалистов здравоохранения, госпитальных систем, страховых компаний, а также государственных и федеральных правительственных организаций. Таким образом, предполагается, что мобильные технологии во многом способны улучшить результаты лечения пациентов, особенно в условиях ограниченных ресурсов или отсутствия возможности очных визитов и регулярных посещений клинических учреждений (Bhavnani 2017).

Литература/References

5.

- Angaran P, Mariano Z, Dragan V, et al. The Atrial Fibrillation Therapies after ER visit: Outpatient Care for Patients with Acute AF: the AFTER3 study. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2015;7:1187. doi:10.4022/jafib.1187.
- Lin JS, O'Connor EA, Evans CV, et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Lifestyle for Cardiovascular Disease Prevention in Persons With Cardiovascular Risk Factors: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2014. Report No.: 13-05179-EF-1.
- Hendriks JM, de Wit R, Crijns HJ, et al. Nurse-led care vs. usual care for patients with atrial fibrillation: results of a randomized trial of integrated chronic care vs. routine clinical care in ambulatory patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012;33(21):2692-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs071.

5.1.

- Chow CK, Ariyaratna N, Islam SM, et al. mHealth in Cardiovascular Health Care. *Heart Lung & Circulation*. 2016;25:802-7.
- Coorey GM, Neubeck L, Mulvey J, Redfern J. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: Systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25:505-21.
- Gandhi S, Chen S, Hong L, et al. Effect of Mobile Health Interventions on the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:219-31.
- Guo Y, Chen Y, Lane DA, et al. Mobile health technology for atrial fibrillation management integrating decision support, education and patient involvement: mAF App trial. *The American Journal of Medicine*. 2017;130:1388-96.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2017.07.003.
- Hagglund E, Lynga P, Frie F, et al. Patient-centred home-based management of heart failure. Findings from a randomised clinical trial evaluating a tablet computer for self-care, quality of life and effects on knowledge. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2015;49:193-9.
- Kotecha D, Chua WWL, Fabritz L, et al.; European Society of Cardiology (ESC) Atrial Fibrillation Guidelines Taskforce, the CATCH ME consortium and the European Heart Rhythm Association (EHRA). European Society of Cardiology smartphone and tablet applications for patients with atrial fibrillation and their health care providers. *Europace*. 2018;20:225-33. doi:10.1093/europace/eux299.

- Park LG, Beatty A, Stafford Z, Whooley MA. Mobile Phone Interventions for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58:639-50.
- Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. The effectiveness of mobile-health behaviour change interventions for cardiovascular disease self-management: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23:801-17.
- Slotwiner DJ, Tarakji KG, Al-Khatib SM, et al. Transparent sharing of digital health data: A call to action. *Heart Rhythm*. 2019;16:e95-e106. doi:10.1016/j.hrthm.2019.04.042.
- Walsh JA 3rd, Topol EJ, Steinhilb SR. Novel wireless devices for cardiac monitoring. *Circulation*. 2014;130:573-81.
- Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, et al. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100:1770-9.
- U.S. Department of Veterans Affairs. VA to provide capability for veterans to access their VA health data on Apple iPhones. Available at: <https://www.va.gov/opa/pressrel/pressrelease.cfm?id55199>.

5.2.

- Blondon K, Meyer P, Lovis C, Ehrler F. Gamification and mHealth: a model to bolster cardiovascular disease self-management. *Swiss Medical Informatics*. 2017 2017;33(00):00398. doi:10.4414/smi.33.00398.
- Chow CK, Redfern J, Hillis GS, et al. Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314:1255-63.
- Conroy DE, Yang CH, Maher JP. Behavior change techniques in top-ranked mobile apps for physical activity. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014;46:649-52.
- Coorey GM, Neubeck L, Mulvey J, Redfern J. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: Systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25:505-21. doi:10.1177/2047487317750913.
- Cugelman B. Gamification: what it is and why it matters to digital health behavior change developers. *JMIR Serious Games*. 2013;1:e3.
- Direito A, Dale LP, Shields E, et al. Do physical activity and dietary smartphone applications incorporate evidence-based behaviour change techniques? *BMC Public Health*. 2014;14:646.
- Edwards EA, Lumsden J, Rivas C, et al. Gamification for health promotion: systematic review of behaviour change techniques in smartphone apps. *British Medical Journal Open*. 2016;6:e012447.

- Gustafson DH, McTavish FM, Chih MY, et al. A smartphone application to support recovery from alcoholism: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association Psychiatry*. 2014;71:566-72.
- Johnson D, Deterding S, Kuhn KA, et al. Gamification for health and wellbeing: A systematic review of the literature. *Internet Interventions*. 2016(6):89-106.
- Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ, et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAs) in Mobile Health: Key Components and Design Principles for Ongoing Health Behavior Support. *Annals of Behavioral Medicine*. 2018;52:446-62.
- Nahum-Shani I, Hekler EB, Spruijt-Metz D. Building health behavior models to guide the development of just-in-time adaptive interventions: A pragmatic framework. *Health Psychology*. 2015;34:1209-19.
- Patrick K, Raab F, Adams MA, et al. A text message-based intervention for weight loss: randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*. 2009;11:e1.
- Pfaeffli Dale L, Dobson R, Whittaker R, Maddison R. The effectiveness of mobile-health behaviour change interventions for cardiovascular disease self-management: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23:801-17.
- Riley W, Obermayer J, Jean-Mary J. Internet and mobile phone text messaging intervention for college smokers. *Journal of American College Health*. 2008;57:245-8.
- Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC Jr, et al.; American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Stroke Council. Cardiovascular Health: The Importance of Measuring Patient-Reported Health Status A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:2233-49. doi:10.1161/CIR.0b013e3182949a2e.
- Sardi L, Idri A, Fernandez-Aleman JL. A systematic review of gamification in e-Health. *Journal of Biomedical Informatics*. 2017;71:31-48.
- Varma N, Piccini JP, Snell J, et al. The Relationship Between Level of Adherence to Automatic Wireless Remote Monitoring and Survival in Pacemaker and Defibrillator Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65:2601-10. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.033.
- Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *European Heart Journal*. 2017;38:2352-60.
- Owen JE, Jaworski BK, Kuhn E, et al. mHealth in the Wild: Using Novel Data to Examine the Reach, Use, and Impact of PTSD Coach. *JMIR Mental Health*. 2015;2:e7.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1901183.
- Simblett S, Greer B, Matcham F, et al. Barriers to and facilitators of engagement with remote measurement technology for managing health: systematic review and content analysis of findings. *Journal of Medical Internet Research*. 2018;20:e10480.
- Steinhubl SR, Muse ED, Topol EJ. The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*. 2015;7:283rv283.
- Whitehead L, Seaton P. The Effectiveness of Self-Management Mobile Phone and Tablet Apps in Long-term Condition Management: A Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2016;18:e97.
- Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB; TRUST Investigators. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial-testing execution of the recommendations. *European Heart Journal*. 2014;35:1345-52. doi:10.1093/eurheartj/ehu066.
- Varma N. Remote Patient Management Of Heart Failure Patients — How Long Should It Go On? *Lancet digital health*. 2020;2(ISSUE 1):E2-E3. doi:10.1016/S2589-7500(19)30221-3.
- American Heart Association. Sustaining healthy behaviours (AHA Simple 7). 2019. Available at <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-lifestyle/my-life-check--lifes-simple-7>.
- British Heart Foundation. Our healthy recipe finder app. Available at <http://www.bhf.org.uk/heart-health/prevention/healthy-eating/our-healthy-recipe-finder-app.aspx>.
- Endeavour Partners. Inside wearables: how the science of human behavior change offers the secret to long-term, <https://medium.com/@endeavourprtnrs/insidewearable-how-the-science-of-human-behavior-change-offers-the-secret-to-long-term-engagement-a15b3c7d4cf3>.

5.3.

- Besaleva LI, Weaver AC. CrowdHelp: m-Health Application for Emergency Response Improvement through Crowdsourced and Sensor-Detected Information. Available at <https://ieeexplore.ieee.org/document/6693335>. doi:10.1109/WTS.2014.6835005.
- Fox S. The Social Life of Health Information. <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2014/01/15/the-social-life-of-health-information/>.
- Swan M. Emerging patient-driven health care models: an examination of health social networks, consumer personalized medicine and quantified self-tracking. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2009;6:492-525.
- Swan M. Health 2050: The Realization of Personalized Medicine through Crowdsourcing, the Quantified Self, and the Participatory Biocitizen. *Journal of Personalized Medicine*. 2012;2:93-118.

5.4.

- Burke LE, Ma J, Azar KM, et al. Current science on consumer use of mobile health for cardiovascular disease prevention: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1157-213.
- Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:2301-9.
- Dunton GF. Sustaining Health-Protective Behaviors Such as Physical Activity and Healthy Eating. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:639-40. doi:10.1001/jama.2018.6621.
- Flores Mateo G, Granado-Font E, Ferre-Grau C, et al. Mobile Phone Apps to Promote Weight Loss and Increase Physical Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2015;17:e253.
- Fukuoka Y, Gay C, Haskell W, et al. Identifying Factors Associated With Dropout During Prerandomization Run-in Period From an mHealth Physical Activity Education Study: The mPED Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2015;3:e34.
- Kumar S, Nilsen WJ, Abernethy A, et al. Mobile health technology evaluation: the mHealth evidence workshop. *American Journal of Preventive Medicine*. 2013;45:228-36.

5.5.

- Bhavnani SP, Sola S, Adams D, et al.; ASEF-VALUES Investigators. A Randomized Trial of Pocket-Echocardiography Integrated Mobile Health Device Assessments in Modern Structural Heart Disease Clinics. *Cardiovascular Imaging*. 2018;11:546-57. doi:10.1016/j.jcmg.2017.06.019.
- Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, Redfern J. Effectiveness, acceptability and usefulness of mobile applications for cardiovascular disease self-management: Systematic review with meta-synthesis of quantitative and qualitative data. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018;25:505-21. doi:10.1177/2047487317750913.
- Coorey GM, Neubeck L, Mulley J, et al. Mobile technology use across age groups in patients eligible for cardiac rehabilitation: Survey study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017;5:e161.
- Martin T. Assessing mHealth: opportunities and barriers to patient engagement. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*. 2012;23:935-41.
- Neubeck L, Lowres N, Benjamin EJ, et al. The mobile revolution-using smartphone apps to prevent cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*. 2015;12:350-60.
- Neubeck L, Cartledge S, Dawkes S, Gallagher R. Is there an app for that? Mobile phones and secondary prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion Cardiology*. 2017;32:567-71.
- Smith A. 2017. Record shares of Americans now own smartphones, have home broadband. Pew Research Center, <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2017/01/12/evolution-of-technology/>.
- Tarakji KG, Vives CA, Patel AS, et al. Success of pacemaker remote monitoring using app-based technology: Does patient age matter? *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2018;41:1329-35.
- Mobile Fact Sheet. 2018. <http://www.pewinternet.org/fact-sheet/mobile/>.
- Redfern J, Santo K, Coorey G, et al. Factors Influencing Engagement, Perceived Usefulness and Behavioral Mechanisms Associated with a Text Message Support Program. *PLoS One*. 2016;11:e0163929.
- Varma N. Remote Patient Management Of Heart Failure Patients — How Long Should It Go On? *Lancet digital health* 2020;2. doi:10.1016/S2589-7500(19)30221-3.

6. Клинические исследования

Технологии мобильного здравоохранения могут иметь важное значение для организации и проведения исследований у пациентов с нарушениями сердечного ритма. Традиционно, клинические испытания, оценивающие эффективность медикаментозного лечения или работу электронных

устройств для выявления и лечения аритмий, основываются на результатах анализа времени до наступления события и исходов, к примеру, первый рецидив ФП после “слепого периода” (Piccini 2017). Пациенты, рандомизированные в группы вмешательства и контроля, обычно периодически контролируются либо с помощью амбулаторных

методов наблюдения, либо при посещении клиники. Подобный мониторинг имеет ограниченную чувствительность в отношении рецидивирующих аритмий как при наличии симптомов, так и в бессимптомных эпизодах. Кроме того, время до первого события может не совсем точно отражать снижение бремени аритмии, что также было показано в недавних РКИ (Andrade 2019). Несмотря на то, что электронные имплантируемые устройства, такие как кардиостимуляторы и дефибрилляторы, можно использовать для непрерывного мониторинга (Varma 2005), эти исследования не распространяются на более крупные популяционные группы без ИЭУ. Имплантируемые регистраторы событий могут иметь потенциальную роль в организации наблюдения пациентов, но являются дорогостоящими и, если не используются по клиническим показаниям, их применение часто трудно оправдать только необходимостью фиксации события во времени в ходе исследования.

Существует множество видов портативных мониторов ЭКГ, некоторые из которых имеют встроенные алгоритмы автоматического определения ФП (табл. 1). Однако многие из них не имеют возможности передавать информацию по сотовой связи или через интернет и поэтому обычно не могут транслировать результаты исследования в реальном времени. Именно здесь технологии обнаружения аритмии и пульса с использованием смарт-устройств имеют большие перспективы. Подобный подход может способствовать улучшению диагностики событий, а также сделать возможным удаленный или виртуальный сбор данных без необходимости посещения исследовательских центров. Примером может служить удаленная оценка ритма с помощью регистрации ЭКГ в одном или нескольких отведений с помощью смартфонов или смарт-часов, а также автоматическое определение места госпитализации с использованием функции геолокации на смартфоне (Nguyen 2017). Внедрение подобных технологий для улучшения контроля заболевания, в свою очередь, способно повысить информированность пользователей о своем здоровье, снизить затраты на лечение и организовать мониторинг больших групп населения одновременно. Примером является продолжающееся исследование Health eHeart, включающее пациентов с ССЗ, в котором проводится анализ данных, полученных от самих пациентов, информации беспроводных носимых сенсоров, электронных медицинских записей и других импортируемых больших массивов данных, с формированием быстрых периодических отчетов (<https://www.health-eheartstudy.org/>). Показано, что этот подход позволяет значительно уменьшить расходы на проведение интервенционных и обсервационных исследований при сердечно-сосудистой патологии.

Этап скрининга пациентов

Результаты двух недавних наиболее крупных РКИ подчеркивают потенциальные преимущества использования технологий мобильного здравоохранения для скрининга и лечения ФП.

• Исследование Apple Heart Study

Это уникальное крупномасштабное практическое исследование, направленное на оценку эффективности и безопасности алгоритма обнаружения нерегулярного ритма и выявления ФП на основе ФПГ с помощью устройства Apple Watch (Perez 2019, Turakhia 2019). Исследование проводилось дистанционно, соблюдая концепцию использования собственных устройств, когда для того, чтобы присоединиться к проекту, всем участникам требовалось зарегистрировать онлайн свой личный смартфон и связанные с ним часы для регистрации информации. Все этапы исследования, включая проверку корректности полученной информации, обработку, регистрацию и оценку данных, выполнялись через специальное мобильное приложение для исследования, которое можно было загрузить из магазина приложений. Если участник получал уведомление о выявлении нерегулярного пульса, последующие визиты в исследование проводились с применением видеоконференцсвязи для оценки состояния пациента лечащим врачом непосредственно с помощью приложения. В исследование было включено >419 тыс. участников без анамнеза предшествующей ФП всего за 8 мес., во многом благодаря практически ориентированному виртуальному дизайну, доступности и удобству использования (рис. 4). Установлено, что алгоритм имеет положительную прогностическую ценность в плане выявления ФП по данным однократной записи ЭКГ, равную приблизительно 0,84 (Perez 2019). За время исследования только 0,5% среди всех участников получали уведомления о нерегулярном пульсе, но в пересчете на пациентов в возрасте ≥65 лет данный показатель составил уже 3,2%. Тем не менее, среди всех случаев регистрации нерегулярного ритма только у 153/450 (34%) пациентов в дальнейшем была верифицирована ФП на ЭКГ. Но это можно объяснить не высокой частотой ложноположительных результатов, а, более вероятно, редкими пароксизмами ФП на ранней стадии заболевания. Поскольку в исследовании проводился мониторинг ЭКГ только пациентам с уведомлением о нерегулярном ритме, а не всей когорте участников, и также отсутствовала группа контроля, прогностическая ценность отрицательного результата не оценивалась. Следует отметить, что исследование Apple Heart Study проводилось среди людей без анамнеза ФП, поэтому выявленные в результате испытаний характеристики и диагностическая ценность подобных тестов могут значительно

но отличаться в популяции с уже известной ФП, и, кроме того, данное программное обеспечение не валидировано к использованию для контроля ФП при уже установленном диагнозе.

• *Исследование Huawei heart study*

Аналогичное исследование было проведено с использованием технологии ФПГ на базе электронных смарт-устройств (фитнес-браслет Huawei или умные часы) (Guo JACC 2019). Предварительно алгоритм был отработан с помощью анализа более чем 29485 сигналов ФПГ перед началом исследования. Всего >246 тыс. человек загрузили на телефон мобильное приложение для скрининга ФПГ, из которых ~187 тыс. участников отслеживали свой ритм в течение 7 мес. Предположительный диагноз ФП была заподозрен у 0,23% участников (что немного ниже, чем в исследовании Apple Heart Study, возможно, из-за более молодой и здоровой когорты исследуемых). Диагноз подтвердился в дальнейшем в 87% случаев (положительная прогностическая ценность >90%) по сравнению с результатом в 34% в проекте Apple Heart Study. На основании полученных данных можно считать предложенный фотоплетизмографический метод частого непрерывного мониторинга ритма эффективным для скрининга и раннего выявления ФП в большой популяции.

Важно, что на основании результатов мониторинга инструменты поддержки клинических решений обеспечивали возможность изменений в тактике ведения пациентов, например, почти у 80% пациентов с высоким риском были назначены антикоагулянты. В дальнейшей исследовании mAFA II продемонстрировало значительное снижение риска повторных госпитализаций и клинических побочных эффектов терапии у пациентов с регулярным мониторингом ритма (Guo JACC 2020). Следовательно, возможно эффективное использование подобных технологий в лечении ФП на нескольких уровнях, например, для скрининга и раннего выявления аритмии, а также для контроля своевременного старта терапии, направленной на снижение вероятности инсульта и других ассоциированных осложнений.

• *Исследование Fitbit Heart Study*

Еще одно крупномасштабное виртуальное исследование для выявления эпизодов нерегулярного сердечного ритма, позволяющих предположить наличие ФП, было инициировано компанией Fitbit в мае 2020г (<https://www.mobihealthnews.com/news/fitbit-launches-large-scale-consumer-health-study-detect-fib-heart-rate-sensors-algorithm> и Varma 2020).

Действия при выявлении аритмии

Следующим шагом после выявления аритмии и определения ее параметров и степени опасности

является формирование алгоритма действий на этапе оказания помощи (рис. 6). Например, если пациент при развитии пароксизма ФП принимает препарат для купирования аритмии (прием флекаинида в рамках тактики “таблетка в кармане”), регистрация ритма важна до и после назначения антиаритмической терапии для того, чтобы зафиксировать ФП на ЭКГ, оценить параметры, влияющие на безопасность (убедиться в отсутствии уширения комплекса QRS), и подтвердить восстановление синусового ритма. Аналогичный подход был предложен для контролируемого использования прямых ОАК у пациентов низкого риска с редкими эпизодами ФП, которые либо исходно имеют редкие пароксизмы аритмии, либо хорошо удерживают синусовый ритм на фоне лекарственной терапии или после проведения катетерной абляции; данное РКИ находится в настоящее время в стадии разработки (Passman 2016). Также планируется тестирование стратегии контроля ЧСС с помощью смарт-часов в ходе лечения ФП, поскольку данный метод может обеспечить более персонализированный подход по сравнению с предыдущими алгоритмами, разработанными на основании исследований мягкого и строгого контроля ЧСС (когда использовались нормы для общей популяции, а не персонализированные границы сердечного ритма) (Van Gelder 2010).

Нерешенные вопросы

• *Возможность экстраполяции результатов на общую популяцию*

Ключевое значение имеет тот факт, что технологии мобильного здравоохранения доступны для широкого использования, тогда как большинство из них просты и удобны для применения пользователями.

А) Тем не менее, пожилые люди либо пользователи с недостаточной медицинской грамотностью могут столкнуться с трудностями в использовании цифровых технологий (См. Раздел 5.4.2 Цифровое неравенство), что может усугубляться на фоне различных патологических состояний, например, после перенесенного инсульта.

Б) Стоимость электронных устройств и тарифных планов по их обслуживанию может быть определенным ограничением для использования смартфонов и умных часов среди населения с низким уровнем дохода: такие социальные группы уже недостаточно представлены в клинических исследованиях, что также зависит от географического региона проживания.

Таким образом, те пациенты, которые добровольно участвуют в исследованиях мобильного здравоохранения в США, с большей вероятностью будут иметь более высокий уровень образования и социально-экономический статус, этнически будут относиться не к латиноамериканцам и, по предварительной оценке, будут иметь меньший риск выявления ФП.

• Приверженность к терапии

Достоверная оценка результатов на основании анализа клинических конечных точек при использовании технологий мобильного здравоохранения может быть затруднена в случае низкой приверженности пациентов, особенно при отсутствии альтернативных средств оценки конечных точек (Guo X 2017). Как правило, в исследованиях с виртуальным дизайном, не предполагающих очных визитов, риск исключения пациентов из исследования в ходе периода наблюдения более высокий. Соответственно, если мониторинг полностью зависит от мобильных технологий и отсутствуют традиционные способы наблюдения для оценки аритмии, то анализ полученных данных может быть затруднен вследствие недостаточной приверженности участников исследования, что ставит под угрозу достоверность данных и возможность обобщения результатов. К примеру, среди 2161 из 419297 участников, получивших уведомление о нерегулярном ритме в проекте Apple Heart Study, в дальнейшем только 945 человек завершили до конца первый визит в рамках протокола исследования. И среди этой группы, в которой было выдано 658 беспроводных ЭКГ регистраторов, обратная связь была получена только у 450 участников, где были получены пригодные к анализу данные (Perez 2019).

Таким образом, разработка и внедрение эффективных стратегий повышения приверженности к терапии при использовании мобильных приложений остаются чрезвычайно актуальным вопросом, требующим проведения дополнительных исследований.

• Клинические исходы

Данный вопрос является ключевым. До настоящего времени клиническая и прогностическая роль результатов, полученных при использовании мобильных приложений и портативных электронных устройств, остается не полностью ясной.

Особенно важно оценивать исходы у пациентов с ФП. Например, меняется ли время до дебюта устойчивой симптомной ФП в зависимости от

степени выявленной аритмической нагрузки (бремени ФП), и как соотносятся между собой данные показатели? Следует ли считать ФП, выявленную при длительном мониторинге с помощью умных часов, эквивалентом ФП, диагностированной при госпитализации или на очном визите в клинике? Появляется все больше литературы о том, что увеличение бремени ФП имеет значение для ряда важных клинических конечных точек, включая инсульт, СН и смертность (см. Раздел 3.1.3) (Chen 2018, Glotzer 2009, Kaplan 2019, Piccini 2019, Wong 2018). Является ли достаточным прерывистый прием новых ОАК по требованию на фоне редких пароксизмов ФП (на основании данных контроля ритма) в плане адекватного снижения риска инсульта? Некоторые вопросы еще менее изучены: например, достоверность диагностики нарушений ритма с помощью беспроводного мониторинга пульса, особенно при отсутствии ЭКГ подтверждения.

Поскольку подобные технологии мобильного скрининга и диагностики нарушений ритма играют важное значение для принятия решения о старте, изменении или прекращении терапии, потребуется тщательная оценка их клинической безопасности и эффективности, а в некоторых случаях — одобрение регулирующих органов здравоохранения.

Несмотря на данные ограничения, у пациентов есть огромный потенциал для использования мобильных технологий для самоконтроля симптомов и лечения аритмий, а также других сопутствующих заболеваний (см. Раздел 4). В период пандемии SARS-CoV-2 введенные ограничения посещения клиники способствовали более ускоренному внедрению решений мобильного здравоохранения в клиническую практику (Varma JACC 2020). В сложившихся условиях ЭКГ в рамках клинических исследований регистрировалась с помощью портативных смарт-устройств и оценивалась дистанционно в ходе виртуальных визитов, а не при обычном очном обследовании, причем в ряде случаев весь мониторинг исследований осуществлялся в онлайн-режиме.

Литература/References

6.

- Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al.; CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019;140:1779-88.
- Chen LY, Chung MK, Allen LA, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e623-e644.
- Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:474-80.
- Guo X, Vittinghoff E, Olgin JE, et al. Volunteer Participation in the Health eHeart Study: A Comparison with the US Population. *Science Reports*. 2017(7):1956. doi:10.1038/s41598-017-02232-y.
- Guo Y, Wang H, Zhang H, et al.; MAFA II Investigators. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019(74):2365-75. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.019.
- Guo Y, Lane DA, Wang L, et al.; mAF-App II Trial Investigators. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75:1523-34.
- Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA₂DS₂-VASc Score. *Circulation*. 2019;140:1639-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303.
- Nguyen KT, Olgin JE, Pletcher MJ, et al. Smartphone-Based Geofencing to Ascertain Hospitalizations. *Circulation Cardiovascular Quality & Outcomes*. 2017;10:e003326. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003326.
- Passman R, Leong-Sit P, Andrei AC, et al. Targeted Anticoagulation for Atrial Fibrillation Guided by Continuous Rhythm Assessment With an Insertable Cardiac Monitor: The Rhythm Evaluation for Anticoagulation With Continuous Monitoring (REACT.COM) Pilot Study. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2016;27:264-70. doi:10.1111/jce.12864.
- Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, et al.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1901183.

- Piccini JP, Clark RL, Kowey PR, et al. Long-term electrocardiographic safety monitoring in clinical drug development: A report from the Cardiac Safety Research Consortium. *American Heart Journal*. 2017;187:156-69.
- Piccini JP, Passman R, Turakhia M, et al. Atrial fibrillation burden, progression, and the risk of death: a case-crossover analysis in patients with cardiac implantable electronic devices. *Europace*. 2019;21:404-13.
- Turakhia MP, Desai M, Hedlin H, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *American Heart Journal*. 2019;207:66-75.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al.; RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2010;362:1363-73. doi:10.1056/NEJMoa1001337.
- Varma N, Stambler B, Chun S. Detection of atrial fibrillation by implanted devices with wireless data transmission capability. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(Suppl 1):S133-6.
- Varma N, Marrouche N, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/APHRS/LAHRS/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1363-74.
- Wong JA, Conen D, Van Gelder IC, et al. Progression of Device-Detected Subclinical Atrial Fibrillation and the Risk of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2603-11.
- <https://www.mobihealthnews.com/news/fitbit-launches-large-scale-consumer-health-study-detect-fib-heart-rate-sensors-algorithm>

7. Эксплуатационные задачи (операционные задачи)

7.1. Система здравоохранения — мониторинг электронного здравоохранения и госпитальная экосистема

Трансляция данных

Фундаментальная, но пока не решенная проблема внедрения мобильного здравоохранения в клиническую практику — это способы передачи данных между пациентом и поставщиком медицинских услуг. Формат связи может различаться в зависимости от того, адресованы ли данные врачу (например, для ИЭУ) или самому пациенту (потребительские цифровые товары для здоровья, например, Apple Watch (Apple Inc., Купертино, Калифорния)).

ИЭУ в кардиологии: передача и анализ данных основаны на опыте работы с традиционными ИЭУ, которые способны генерировать огромные объемы информации в цифровом здравоохранении. Зачастую у одного пациента клинические данные можно получить из разных источников, например, как по результатам УМ, так и в ходе очного осмотра. В клинической практике трансляция информации при дистанционном наблюдении хорошо отработана: происходит передача сигнала от ИЭУ на удаленную станцию приема и передачи данных, а затем на сервер производителя, где осуществляется доступ к данным в индивидуальном порядке. К сожалению, обычно выполняется конвертирование информации в формат изображения, что делает невозможным интерпретацию ЭМК. Затем файл отправляется пациенту и публикуется на портале ЭМК в виде изображения, что неудобно для интерпретации медицинскими специалистами и практически недоступно для обычных пользователей. Следовательно, для того чтобы привлечь к подобным программам наблюдения пациентов и специалистов здравоохранения, данные должны быть представлены в доступном формате, который позволит рядовому пользователю получать информативную сводку ключевых параметров (таких как состояние батареи и результаты УМ) с пояснениями и возможностью детализации данных по запросу.

Доступные для пользователей устройства цифрового здравоохранения. В настоящее время пользователи

быстро осваивают всевозможные цифровые продукты для мониторинга состояния своего здоровья и скрининга возможной патологии, а также для контроля лечения хронических заболеваний. Подобные инструменты повышают приверженность пациентов к терапии и способствуют поддержанию здорового образа жизни, но, тем не менее, самая основная задача электронного здравоохранения — возможность быстрого обмена данными с поставщиками медицинских услуг и клиническими специалистами — остается нерешенной. С технической точки зрения многие порталы регистрации ЭМК неудобны для пользования и не позволяют пациентам отправлять вложенные файлы. Таким образом, пациенту и поставщику услуг остается использовать электронную почту, которая не считается безопасной и не соответствует требованиям по защите персональной информации HIPPA или GDPR. Даже если портал регистрации ЭМК имеет возможность принимать прикрепленные вложения, остается много вопросов по регистрации цифровых данных ЭМК, полученных с помощью мобильных устройств, на выделенном сервере для пациентов. Есть опасения, что подобные логистические и практические проблемы могут быть причиной отказа от использования технологий мобильного здравоохранения многими пациентами и медицинскими работниками. Со стороны компаний-поставщиков медицинских услуг также имеется беспокойство по поводу возможной перегрузки сайта необоснованными передачами данных для проверки, а также путаницы в отправке информации пациентами (например, неверная адресация результатов мониторинга АД или глюкозы своему электрофизиологу). Возможным выходом представляется использование облачного хранилища данных для работы и анализа информации с мобильных устройств.

Проблемы взаимодействия — отсутствие организованной инфраструктуры для приема входящих данных

Проблема восприятия и обработки данных, полученных с помощью цифровых инструментов здравоохранения, имплантируемых или носимых, представляет собой одно из наиболее серьезных клинических препятствий при использовании мобильных технологий. Клиницисты чувствуют себя все более

перегруженными по мере увеличения объема анализируемых данных, а также расширения возможных источников информации за счет постоянного роста числа используемых технологий мобильного здравоохранения. Следовательно, необходимо формирование единой номенклатуры данных и моделей их систематизации, которые позволят интегрировать поступающую информацию в формате ЭМК. Представленный вопрос является сложным не столько технически, сколько с политической стороны, т.к. требует от медицинского сообщества принять единое мнение в отношении системы условных обозначений и терминологии, а также формы оцениваемых данных. Например, для кардиостимуляторов должны быть разработаны определенные правила оценки срока службы батареи, порогов стимуляции, переключения режимов и т.д. Для ИЭУ подобные стандарты уже созданы (<https://www.iso.org/standard/63904.html>, Slotwiner 2019).

Следующим шагом для разработчиков ЭМК является следование принципам принятой номенклатуры и поддержание определенного стандарта данных, в котором они передаются. С помощью этих подходов цифровая информация о здоровье пользователей может быть ассимилирована в клинический рабочий процесс, что позволяет поставщикам медицинских услуг просматривать и документировать клинические симптомы, а также управлять дальнейшими рекомендациями с помощью базы данных ЭМК. Работа в данном направлении уже ведется для используемых в кардиологической практике ИЭУ, но еще пока не коснулась направления беспроводных носимых цифровых регистраторов и мобильных приложений. Для реализации подобного проекта необходимо сотрудничество профессиональных медицинских организаций, врачей, инженеров, регулирующих органов, а также согласование нормативных принципов и финансовой составляющей вопроса для поставщиков оборудования и цифровых услуг. В качестве платформы для хранения и обработки огромных массивов данных можно эффективно использовать интеллектуальные компьютерные системы с прогнозно-аналитическим программным обеспечением.

Проблемы взаимодействия — отсутствие организованной инфраструктуры для приема передачи данных и поддержки пациентов

Технологии мобильного здравоохранения позволяют контролировать процесс лечения пациентов, обеспечивая клиническую поддержку при помощи отправки текстовых сообщений пользователям (Chow 2015) или через мобильные приложения, предназначенные для напоминания пациентам о дозах и времени приема лекарств или о назначениях врача. Для повышения эффективности курации пациентов необходима ее синхронизация с провайдерами циф-

ровых технологий, в идеале путем интеграции информации в ЭМК на интернет-портале, что позволяет своевременно корректировать прием лекарств и дозировки препаратов, а также обеспечить двустороннюю связь между врачом и пациентом (Spaulding 2019). Однако на данный момент системному программному обеспечению сервисов ЭМК не хватает подобной функциональности (Ratwani 2018).

7.2. Рекомендации по кибербезопасности для устройств мобильного здравоохранения

Применение мобильных устройств для обмена клиническими данными значительно расширяет возможности медицинского наблюдения за пациентами, но также потенциально представляет угрозу для безопасности данных пользователей, особенно в плане возможности доступа сторонних лиц к частной медицинской информации (Jalali 2019, Kruse 2017). В качестве основных причин беспокойства за сохранность электронной медицинской информации выделяют, прежде всего, финансовую составляющую, поскольку компании, производящие дорогостоящее электронное медицинское оборудование, представляют собой привлекательные цели для компьютерных атак, взлома программных систем и кражи данных. Виды возможных хакерских атак включают:

1) Вредоносные вирусные программы с требованием выкупа. Госпитальные электронные системы и базы данных больницы могут быть заблокированы (например, данные могут быть зашифрованы) до тех пор, пока злоумышленник не получит деньги (Mansfield 2016, Mansfield-Devine 2016).

2) Кража и продажа частной информации пациента (например, продажа медицинской информации).

3) Атаки, направленные на медицинские компании-производители. Взломщики могут тщательно изучить работу системы с целенаправленным выявлением недостатков в определенном электронном устройстве или мобильном приложении, сократить или способствовать продаже акций, а затем обнаружить недостатки, что будет причиной падения доходов и стоимости акций компании. Другая схема может быть реализована, когда представители криминальных компаний будут искать возможные подходы для получения инсайдерской информации из сети взломанной компании. Наконец, злоумышленники могут иметь компрометирующие данные на определенную медицинскую компанию, но не предпринять ни одного из перечисленных выше действий. Вместо этого они могут продавать свои методы или учетные данные другим участникам рынка электронных технологий, которые уже будут использовать полученную информацию (Perakslis 2014). К счастью, сценарии, когда кибератака приводит к непоправимым последствиям (например, из-за повреждения про-

граммного обеспечения кардиостимулятора или инсулиновой помпы), на сегодняшний день в реальном мире неизвестны, и их вероятность изучается только в исследовательских целях, чтобы предотвратить их возможную реализацию (Klonoff 2015). Возможно, это связано с тем, что атаки на крупные электронные корпорации и организации представляются для правонарушителей в киберпространстве более финансово прибыльными, чем взлом данных отдельных пользователей.

Поэтому чрезвычайно важно разрабатывать и внедрять современные эффективные технологии защиты информации и конфиденциальности пациентов в условиях этой новой электронной реальности удаленно управляемых устройств и массового сбора данных.

7.2.1. Стратегии взлома данных в технологиях мобильного здравоохранения

Часто злоумышленники не могут напрямую поставить под угрозу компьютерную систему, которая является целью их кибератаки. Вместо этого они начинают реализовывать схему компрометации более слабого звена системы. Например, если целью является получение частной медицинской информации о конкретном пациенте (например, персональные данные о состоянии здоровья), они могут попытаться заставить пользователя (или сотрудника компании) установить вредоносное мобильное или интернет-приложение, подвергая опасности все остальные данные, которые хранятся на телефоне или компьютере, включая электронную почту, пароли и другие учетные данные. С момента установки подобной вредоносной программы злоумышленник может иметь технологически несложный доступ к информации, которая представляет собой истинную цель кибератаки. В информационных технологиях процесс объединения компьютерных кодов для взлома работы системы носит название “*программы разворота*”. В дальнейшем каждый подобный “разворот” или “разрыв” способствует переходу на новый уровень доступа к зашифрованной информации, которые приближают хакера к желаемым целям.

Наиболее простым ходом для взломщиков является использование электронных *фишинговых* ссылок. После того, как пользователь откроет на устройстве компьютерный код взлома, скомпрометированная учетная запись электронной почты может использоваться для сброса паролей для других служб и для распространения более реалистичных фишинговых сообщений. Более технически сложные способы кибератаки используются для компрометации компонентов систем УМ в здравоохранении, например, беспроводных каналов (Bluetooth, Wi-Fi и т.д.), Интернет- и локальных сетевых коммуникаций или

серверов (баз данных, веб-интерфейсов, файловых серверов и т.д.).

7.2.2. Рекомендации по защите информации для медицинских компаний-производителей

Невозможно создать электронную систему, которая не будет иметь недостатков и которую нельзя взломать. Однако цифровые системы/мобильные устройства должны быть спроектированы таким образом, чтобы в случае кибератаки существовал план *корректного завершения работы* без потери данных. Подобный подход позволит быстро исправить ситуацию в случае непредвиденных обстоятельств и попыток взлома системы.

Деловые обстоятельства (например, бюджет проекта, сроки) не должны преобладать над безопасностью работы системы, которая должна быть приоритетом. Кроме того, попытки закрыть общий доступ к информации мобильного здравоохранения или использовать *скрытые устройства/защищенные протоколы* не являются лучшим решением, и не доказали своей эффективности (Shanon 1949). Необходимо тщательно соблюдать баланс между удобством использования устройства и правилами кибербезопасности. Защита мобильных устройств от злоумышленников и одновременно сохранение их доступности для врачей и пользователей является сложной задачей. В мобильном здравоохранении эти трудности могут потенциально усугубляться на фоне зависимости пациентов от цифровых технологий (например, смартфонов, когда нельзя ожидать их использования только в медицинских целях) или при реализации практических подходов, которые находятся вне контроля ИТ-систем. Примером инженерного компромисса в ИЭУ может служить решение, когда беспроводная связь для обмена ключевой информацией работает только на очень малых расстояниях. Подобные технологии могут быть более безопасными, но менее комфортными для использования (например, требуя применения проводов и электродов) или менее безопасными, но более удобными (например, с использованием Bluetooth).

7.2.3. Рекомендации по защите информации для клиницистов и администраторов

Организация работы всегда должна включать многоуровневую *схему безопасности* (также называемую *глубокой защитой*), где каждая система защищена более чем одним уровнем безопасности. В подобных случаях, если какой-то один из блоков выйдет из строя, это не обязательно приведет к полному нарушению системы безопасности. К примеру, работу электронной базы данных можно формировать таким образом, что при входе в сеть: 1) требуется пароль; 2) предоставляется только минимальный уровень доступа каждому пользователю; 3) для связи

используется только локальное соединение. Таким образом, если пароль пользователя скомпрометирован (ошибка № 1), злоумышленник все равно не сможет использовать его удаленно. Если сервер случайно открывается для удаленного доступа (ошибка № 3), взломщик может получить ключ только к данным одного пользователя. Другие инновационные решения включают повышение безопасности с помощью персональной базовой станции, использующей новую конструкцию радиосвязи, которая может действовать как средство радиоэлектронного подавления с помощью активных дезинформирующих помех (Gollakotta 2015).

В целом, рекомендуя пациентам то или иное электронное устройство, важно учитывать потенциально более слабую степень конфиденциальности/безопасности данных (по сравнению с альтернативными методами наблюдения), убедиться, что пациент проинформирован об этих возможных негативных последствиях, и проанализировать статистику, как производитель реагировал на случаи нарушения безопасности мобильных данных в прошлом, если подобные инциденты имели место (Saxon 2018). Тем не менее, отсутствие данных по реальным случаям фактических нарушений кибербезопасности при использовании мобильных устройств или внешнего оборудования (программаторы, домашние коммутаторы, электронные базы данных, протоколы связи и т.д.) серьезно затрудняет оценку реального соотношения риск/польза как для клиницистов, так и для пациентов.

Нормативно-правовая база в области кибербезопасности быстро меняется (Voelker 2018). Ассоциация FDA (как и другие надзорные организации) в настоящее время регламентирует оценку безопасности электронных мобильных технологий как необходимый этап их сертификации и клинического внедрения, поэтому пользователям и медицинским специалистам следует сообщать о всех выявленных проблемах безопасности производителям и регулирующим организациям (например, через портал FDA Medwatch) (Shuren 2018).

7.2.4. Рекомендации в отношении пациентов

При получении официального информированного согласия со стороны пациента на использование цифровых мобильных устройств для контроля здоровья всегда следует предоставлять полную информацию относительно кибербезопасности и потенциальных рисков в отношении защиты персональных данных.

7.3. Возмещение расходов

Компенсация затрат играет важную роль при внедрении новых клинических методов и обычно реализуется на том этапе, когда вмешательство признается эффективным, научно обоснованным и рентабель-

ным (Treskes 2016). Так как мобильное здравоохранение развивается сравнительно недавно, процесс возмещения расходов только начинает формироваться, и, следовательно, его сложнее оценить, учитывая широкий спектр телемедицинских технологий.

• *Снижение затрат на фоне применения мобильного здравоохранения*

Мобильные технологии рассматриваются как эффективный инструмент ранней диагностики и контроля лечения аритмий и связанных с ними сопутствующих заболеваний, позволяя достичь всех преимуществ своевременного скрининга, профилактики и инициации терапии, тем самым уменьшая побочные эффекты, связанные с отсроченным назначением лечения и использованием дорогостоящих ресурсов здравоохранения (например, вызовы скорой помощи или госпитализации). Методы цифрового здравоохранения имеют важное значение для поддержания здорового образа жизни среди населения, изменения профиля риска ССЗ и увеличения приверженности к медикаментозной терапии (Feldman 2018). Наряду с традиционными подходами применение мобильных устройств может способствовать снижению бремени хронических заболеваний и связанной с ними длительной инвалидизации населения, особенно трудоспособного возраста. Тем не менее, оценка этих преимуществ в долгосрочной перспективе является сложной задачей, и стоимость затрат будет варьироваться в зависимости от географического региона и особенностей системы здравоохранения.

• *Повышение расходов в мобильном здравоохранении*

Существуют ряд факторов, которые могут повышать расходы на цифровое здравоохранение, связанные, прежде всего, с администрированием мобильных программ и приложений. Широкое распространение смартфонов и других коммерчески доступных мобильных устройств, к примеру, для контроля ЭКГ, с течением времени приводит к регистрации значительного количества сомнительных или ложноположительных результатов, что обуславливает, в свою очередь, дополнительные тестирования оборудования с целью его валидации, тем самым увеличивая использование ресурсов здравоохранения. Широкое внедрение программ мобильного скрининга потребует дополнительного распределения затрат, связанных с наблюдением новых пациентов, у которых обнаружат аритмию, но которые раньше не входили в целевые группы для скрининга нарушений ритма. Компании-провайдеры медицинских услуг также должны будут тратить время на анализ и интерпретацию потенциально больших массивов данных (и, соответственно, большого количества телефонных звонков и сообщений пользователей) перед тем,

как станет возможным принятие дополнительных решений по оценке состояния пациента и дальнейшему ведению. Поэтому данные этапы будут сопровождаться финансовыми расходами для поддержания жизнеспособности мобильных проектов и их реализации.

- *УМ имплантированных устройств*

Клиническая информация, полученная посредством УМ ИЭУ, имеет ценное значение и может быть использована на дальнейших этапах ведения пациента. Крупные РКИ на протяжении многих лет демонстрируют безопасность и эффективность подобных дистанционных технологий, которые можно рассматривать как замену традиционных очных врачебных осмотров, и которые имеют особенно важную роль в выявлении бессимптомных клинических событий (Varma 2010). Исследования в области экономики здравоохранения, такие как EuroЕсо (включающие пациентов с ИКД), показали, что время, необходимое в клинике для проверки онлайн-информации в сети, проведения телефонных контактов и, при необходимости, очных осмотров, уравнивалось меньшим количеством запланированных визитов по сравнению с традиционным амбулаторным подходом, в результате чего стоимость обеих программ наблюдения для медицинского учреждения была одинаковой (Heidbuchel 2014). С точки зрения оплаты финансовых расходов, наблюдалась тенденция к экономии средств при меньшем количестве госпитализаций и сокращении продолжительности госпитализации, что также прослеживалось в других исследованиях (Crossley 2011, Guedon-Moreau 2014, Hindricks 2014, Mabo 2012). Однако, если на практике работает программа только прямого возмещения затрат, то меньшее количество амбулаторных посещений врача (и госпитализаций) вследствие УМ приведет к снижению доходов клинических специалистов и медицинских учреждений, если не проводить своевременную адаптацию действующей экономической системы к условиям цифрового здравоохранения.

В настоящее время возмещение расходов при использовании технологий удаленного наблюдения (например, в США, Германии, Франции, Великобритании) осуществляется дискретным образом в соответствии с протоколами РКИ, таких как TRUST или IN-TIME (Hindricks 2014, Varma 2010), с выставлением счетов после получения результатов дистанционного мониторинга, исходя из максимального количества пациентов в год. Учитывая сложившуюся технологическую тенденцию к более длительным периодам передачи информации с использованием серверных систем поддержки принятия решений, которые предупреждают медицинского провайдера о регистрации потенциально важной информации, возможно, регулярно обновляемые компьютерные

приложения могут быть более экономически эффективны. Распределение бюджета должно быть оптимальным как для страховых компаний, так и для поставщиков медицинских услуг, а выделяемые средства должны покрывать расходы на оборудование, программное обеспечение и другие услуги (например, возможное использование сторонних центров мониторинга данных). Эта схема является наиболее подходящей для реализации мобильных технологий в здравоохранении.

Ожидается, что мобильные медицинские технологии могут обеспечить более эффективный и экономически оправданный подход к оказанию медицинской помощи, который способствует оптимизации лечебного процесса и улучшению контроля состояния пациентов при интеграции в клиническую практику (Jiang 2019). Поэтому улучшение результатов терапии будет важным фактором для оценки возмещения расходов, например, для данных, ведущих к смене стратегии лечения аритмии (но не при скрининге большой бессимптомной популяции без ФР). Текущие исследования, оценивающие роль мобильных технологий для регистрации ЭКГ с помощью смартфона в целях скрининга ФП, к примеру исследование AF SMART II (Скрининг ФП, терапия и рекомендованная терапия), на современном этапе включают развернутый анализ экономической эффективности метода (Orchard 2018). Иногда финансовые обязанности по возмещению расходов могут выходить за рамки традиционных соглашений сторон в сфере здравоохранения с поиском новых возможных путей решения, например, взаимодействия со страховыми компаниями и другими потенциальными инвесторами (Bruining 2014). Действующие финансовые инициативы, реализованные в настоящее время в США, описаны в Приложении 1.

7.4. Нормативно-правовая база в электронном здравоохранении

В настоящее время наблюдается бурный прогресс цифровых технологий, которые постоянно совершенствуются. Прогнозируется, что с распространением сотовой технологии 5G удастся преодолеть новые границы в области потоковой передачи данных и связанной с ней аналитики. К сожалению, в области мобильного здравоохранения темп роста пока более медленный, чем хотелось бы. В США причины могут быть связаны с особенностями системы здравоохранения, когда цифровыми технологиями в первую очередь руководят частные организации, работающие в условиях финансовых ограничений (рекомендации по возмещению расходов CMS), а также с вопросами конфиденциальности данных пациентов (Закон об ответственности и переносе данных о страховании здоровья граждан) и правилами безопасности (Управление

по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, FDA). Эти ограничения устарели на фоне прогресса цифровых технологий и устройств мобильного здравоохранения, поэтому формируются новые принципы регулирования электронного оборота данных.

Недавно организацией FDA был основан совершенно новый раздел в категории “Медицинские устройства” под названием “Цифровое здравоохранение”, который находится под контролем Центра медицинских устройств и радиологического здоровья (Shuren 2018, FDA. Gov). Проект был инициирован и поддерживается Законом о методах лечения (21st Century Cures Act), который вступил в силу 13 декабря 2016г. Данный документ регламентирует разработку новых медицинских продуктов и технологий, что позволит пациентам получить доступ к современным достижениям и инновациям в области мобильного здравоохранения. Политика FDA в области цифрового здравоохранения в настоящее время включает три основных направления: общие принципы поддержания здорового образа жизни, мобильные медицинские приложения и электронные системы поддержки принятия клинических решений. Устройства mHealth входят в эти три категории, которые определены следующим образом:

Мобильные устройства для поддержания здорового образа жизни разработаны “для контроля общего состояния здоровья и не имеют задач диагностики, лечения, облегчения симптомов, профилактики или терапии патологических состояний” (21 CCA Section 3060 (a)(o)(1)(B)). С другой стороны, мобильные медицинские приложения, ранжированные организацией FDA как программное обеспечение, ориентированное на традиционно регулируемые функции здравоохранения, относятся к категории программного обеспечения, являющегося медицинским устройством. Подобное программное обеспечение разрабатывается по четко определенным принципам, включающим конкретные этапы создания программных систем (IEC-62304), оценку рисков, демонстрацию надежности и безопасности, включая вопросы кибербезопасности. Системы поддержки принятия клинических решений также могут быть основаны на технологиях цифрового здравоохранения либо быть интегрированы в мобильные устройства. Подробные определения и номенклатура приведены ниже (21 CCA Section 520 (o)(1)(E)). Краткая информация включает представление о типах медицинских данных и рекомендации для клинических специалистов по методам профилактики, диагностики и лечения определенных

патологических состояний или заболеваний. Это не означает, что медицинский работник в первую очередь полагается на предоставленную информацию для постановки клинического диагноза или решения о тактике лечения, а напротив, подход к выбору способов диагностики и терапии определяется индивидуально с учетом всех известных клинических факторов. Важно отметить, что обычные фитнес-устройства для контроля здорового образа жизни не требуют обязательного одобрения FDA, в то время как мобильные приложения и системы поддержки клинических решений перед коммерческой реализацией во всех случаях должны получить подобное одобрение.

Принципы регуляции мобильного здравоохранения меняются и адаптируются со временем, чтобы соответствовать технологическому развитию современных цифровых устройств. Но сегодня время, которое требуется для одобрения и реализации новых технологий, может значительно запаздывать по сравнению с темпами прогресса в сфере электронного здравоохранения. Следовательно, важна оптимизация процесса подачи и обработки нормативных документов для ускорения процесса регистрации мобильных устройств. Одной из самых последних инициатив в США, направленных на решение этой проблемы, является программа FDA по предварительной сертификации программного обеспечения для цифрового здравоохранения (Pre-CERT) (Lee 2018). Проект Pre-CERT предлагает ускорить обзор нормативных документов для компаний, которые могут обеспечить быструю сертификацию разработанного программного продукта, предоставить данные постмаркетинговых исследований и продемонстрировать реальные доказательства эффективности внедряемых технологий. Ожидается, что компания, получившая одобрение FDA Pre-CERT, сможет в конечном итоге отменить или упростить процесс подачи заявки в регулирующие органы, в зависимости от степени рисков, связанных с использованием их программного обеспечения или мобильных технологий. Эта инициатива, получившая свое начало в 2019г, в настоящее время включает несколько международных компаний, которые продвигают свои мобильные технологические решения в области цифрового здравоохранения. Такой тип новой нормативно-правовой базы, безусловно, поможет крупным медицинским корпорациям ускорить коммерциализацию своих продуктов, но доступ к Pre-CERT может быть намного сложнее для небольших компаний, у которых нет ресурсов, чтобы продемонстрировать необходимые критерии, которые требует протокол Pre-CERT.

Литература/References

7. 7.1.

- <https://www.iso.org/standard/63904.html>,
Chow CK, Redfern J, Hillis GS, et al. Effect of Lifestyle-Focused Text Messaging on Risk Factor Modification in Patients With Coronary Heart Disease: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2015;314:1255-63.
Ratwani RM, Savage E, Will A, et al. A usability and safety analysis of electronic health records: a multi-center study. *Journal of the American Medical Association*. 2018;25:1197-201.
Slotwiner DJ, Abraham RL, Al-Khatib SM, et al. HRS White Paper on interoperability of data from cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *Heart Rhythm*. 2019;16:e107-e127. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.002.
Spaulding EM, Marvel FA, Lee MA, et al. Corrie Health Digital Platform for Self-Management in Secondary Prevention After Acute Myocardial Infarction. *Circulation. Cardiovascular Quality & Outcomes*. 2019;12:e005509.

7.2.

- Gollakota S, Hassaneih H, Ransford B, et al. They Can Hear Your Heartbeats: Non-Invasive Security for Implantable Medical Devices. doi:10.1145/2043164.2018438.
Jalali MS, Russell B, Razak S, Gordon WJ. EARS to cyber incidents in health care. *Journal of the American Medical Association*. 2019;26:81-90.
Klonoff DC. Cybersecurity for Connected Diabetes Devices. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015;9:1143-7.
Kruse CS, Frederick B, Jacobson T, Monticone DK. Cybersecurity in healthcare: A systematic review of modern threats and trends. *Technology Health Care*. 2017;25:1-10.
Mansfield-Devine S. Ransomware: taking businesses hostage. *Network Security*. 8-17 Hospitals become major target for ransomware. *Network Security* 2016 2016;1-2. doi:10.1016/S1353-4858(16)30031-9.
Perakslis ED. Cybersecurity in health care. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:395-7.
Saxon LA, Varma N, Epstein LM, et al. Factors Influencing the Decision to Proceed to Firmware Upgrades to Implanted Pacemakers for Cybersecurity Risk Mitigation. *Circulation*. 2018;138:1274-6.
Shanon CE. Communication theory of secrecy systems. *Bell System Technical Journal* 1949;28.
Shuren J, Patel B, Gottlieb S. FDA Regulation of Mobile Medical Apps. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:337-8.
Voelker R. FDA Joins New Effort to Strengthen Medical Device Cybersecurity. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:1970.

7.3.

- Bruining N, Caiani E, Chronaki C, et al., Task Force of the e-Cardiology W. Acquisition and analysis of cardiovascular signals on smartphones: potential, pitfalls and perspectives: by the Task Force of the e-Cardiology Working Group of European Society of Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(2 Suppl):4-13.
Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al., Investigators C. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless

remote monitoring with automatic clinician alerts. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:1181-9.

- Feldman DI, Theodore Robison W, Pacor JM, et al. Harnessing mHealth technologies to increase physical activity and prevent cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*. 2018;41:985-91.
Guedon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, et al.; ECOST trial Investigators. Costs of remote monitoring vs. ambulatory follow-ups of implanted cardioverter defibrillators in the randomized ECOST study. *Europace*. 2014;16:1181-8. doi:10.1093/europace/euu012.
Heidbuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. *European Heart Journal*. 2015;36:158-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu339.
Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al.; IN-TIME study group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384:583-90.
Jiang X, Ming WK, You JH. The Cost-Effectiveness of Digital Health Interventions on the Management of Cardiovascular Diseases: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*. 2019;21:e13166. doi:10.2196/13166.
Mabo P, Victor F, Bazin P, et al.; COMPAS Trial Investigators. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *European Heart Journal*. 2012;33:1105-11.
Orchard JJ, Neubeck L, Freedman B, et al. Atrial Fibrillation Screen, Management and Guideline Recommended Therapy (AF SMART II) in the rural primary care setting: an implementation study protocol. *British Medical Journal Open*. 2018;8:e023130.
Treskes RW, van der Velde ET, Barendse R, Bruining N. Mobile health in cardiology: a review of currently available medical apps and equipment for remote monitoring. *Expert Review of Medical Devices*. 2016;13:823-30.
Varma N, Epstein AE, Irmpen A, et al.; TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation*. 2010(122):325-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937409.
Varma N, Michalski J, Epstein AE, Schweikert R. Automatic remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillator lead and generator performance: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:428-36. doi:10.1161/CIRCEP.110.951962.

7.4.

- Lee TT, Kesselheim AS. U.S. Food and Drug Administration Precertification Pilot Program for Digital Health Software: Weighing the Benefits and Risks. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168:730-2.
Shuren J, Patel B, Gottlieb S. FDA Regulation of Mobile Medical Apps. *Journal of the American Medical Association*. 2018;320:337-8.
Center for Devices, Radiological Health. Digital Health. In: U.S. Food and Drug Administration [Internet]. <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health>.
PRE-CERT <https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-software-precertification-precert-program/precertification-pre-cert-pilot-program-milestones-and-next-steps>.

8. Прогностический анализ данных

ИИ — это термин, имеющий широкое значение, который описывает любые вычислительные программы, которые обычно требуют человеческого интеллекта, такие как восприятие изображений, распознавание образов, построение логических выводов или прогнозирование исходов (Oxford English Dictionary; Kagiya 2019). Чаще всего ИИ реализуется с использованием аналитических методов машинного обучения или технологий глубоких нейронных сетей. Эти методы хорошо подходят для классификации определенных диагностических паттернов, таких как изображения, включая ЭКГ.

Потенциальная возможность взаимодействия между технологиями ИИ и мобильным здравоохранением серьезно взволновала медицинское сообщество, поскольку это может позволить решить одну из основ-

ных задач — улучшить результаты лечения пациентов за счет повышения его эффективности при снижении затрат на оказание медицинской помощи (Davenport 2019, Marcolino 2018). Очевидно, что приложения для смартфонов и носимые устройства могут генерировать огромные массивы данных, которые превышают человеческие возможности интеграции и интерпретации (Steinhubl 2015). На основании мобильных технологий могут быть составлены биометрические наборы данных астрономических размеров. В клиническом аспекте подобные знания могут быть направлены как на разработку индивидуальных подходов к лечению, так и на понимание популяционных законов для отдельных процессов. Примером может служить анализ данных 6 млрд записей ночного сна, накопленных в течение длительной глобальной депривации сна, которые потенциально могут быть полезны для обо-

снования инициатив общественного здравоохранения (<https://aasm.org/fitbit-scientists-reveal-results-analysis-6-billion-nights-sleep-data>). В свою очередь, технологии мобильного здравоохранения, основанные на интернет-подключении, позволяют осуществлять прогнозирование определенных процессов и исходов на основе индивидуальной информации в облачном хранилище данных (Bumgarner 2018, Nascimento 2018, Ribeiro 2019).

Исторически кардиология была одной из первых научных сфер, где проводились исследования ИИ из-за обилия данных, хорошо подходящих для классификации и прогнозирования (Seetharam 2019). С помощью нейронных сетей удалось решить задачи по распознаванию образов, и прежде всего изображений, когда после проведения тестирования, обучения и валидации программного комплекса результат был сравним с показателями расшифровки и анализа ЭКГ клиническими специалистами в отношении диагностики наличия аритмий при однократной записи ритма по данным портативных устройств или при амбулаторной регистрации ЭКГ (Hannun 2019, Ribeiro 2019, Smith 2019). Также было показано, что после обучения нейросетей возможно достичь автоматического анализа фракции выброса, выявления дисфункции левого желудочка и даже диагностики таких заболеваний, как гипертрофическая кардиомиопатия, на основе эхокардиографии (Zhang 2018). Совсем недавно нейронные сети также получили возможность интерпретировать новый вид информации, например, проводить оценку геометрии левого желудочка с диагностикой степени его дисфункции (Attia 2019a). Подобные технологии потенциально могут использоваться для быстрого диагностического анализа данных беспроводных носимых регистраторов, хотя может потребоваться строгая оценка безопасности их рутинного применения. В последнее время также рассматривается прогностическая ценность методов ИИ, например, для прогнозирования риска ФП на основании анализа отдельных ЭКГ записей в 12 отведениях с тщательной предварительной оценкой электрокардиологических параметров на ЭКГ с синусовым ритмом (Attia 2019b).

Принципы ИИ уже используются в работе приложений мобильного здравоохранения, таких как умные часы, или при полуавтоматической диагностике аритмий по записям ЭКГ с подключением к смарт-

фону (Bumgarner 2018, Halcox 2017). Надо обратить внимание, что полученные диагнозы отражают результаты предварительного скрининга и должны сопровождаться дальнейшим дообследованием, а не заменяют консультации врача и профессиональной интерпретации данных. В ультразвуковой диагностике и эхокардиографии методы ИИ могут также оптимизировать процесс получения и интерпретации большого объема изображений и повысить точность диагностики с помощью разработки систем машинного обучения (Chamsi-Pasha 2017). Построение прогностических моделей на основе технологий ИИ впервые применялось у пациентов с ХСН и ФП, хотя иногда точность моделей не превосходила те значения, которые были получены с помощью традиционных методов (Awan 2019, Clifton 2015, Frizzel 2017, Goto 2019, Safavi 2019, Tripoliti 2019). Специальных исследований ИИ в сфере мобильного здравоохранения было немного. Результаты исследования LINK-HF представлялись обнадеживающими. В исследовании рассматривался анализ данных облачного хранилища с применением машинного обучения и моделирования по методу подобию, когда моделируется поведение сложных систем (например, авиационных двигателей) для создания алгоритма прогнозирования декомпенсации ХСН с использованием данных, передаваемых с портативного беспроводного нагрудного регистратора.

Пока существуют определенные ограничения, которые нужно преодолеть, прежде чем стратегии мобильного здравоохранения на основе ИИ станут более широко использоваться в клинической практике (Kagiyama 2019, Powell 2019, Ribeiro 2019, Steinhubl 2015). Доказательная база в области ИИ по-прежнему немногочисленна и основывается на наблюдательных исследованиях и вторичном анализе наборов данных. Кроме того, валидация методов ИИ в реальных клинических условиях, как правило, не проводится, и большинство алгоритмов могут работать по принципу “черного ящика”, т.е. быть не до конца изученными, что особенно важно если алгоритмы исходно были разработаны для среды, отличной от той, в которой находится реальный пациент (Ribeiro 2019, Weng 2017). Вопросы относительно рентабельности, принципов реализации, этики, конфиденциальности и безопасности использования алгоритмов ИИ до сих пор не решены.

Литература/References

8.

"Artificial Intelligence". Oxford English Dictionary. www.oed.com

Attia ZI, Kapa S, Lopez-Jimenez F, et al. Screening for cardiac contractile dysfunction using an artificial intelligence-enabled electrocardiogram. *Nature Medicine*. 2019a;25:70-4.

Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet*. 2019b;394:861-7.

Awan SE, Benmamoun M, Sohel F, et al. Machine learning-based prediction of heart failure readmission or death: implications of choosing the right model and the right metrics. *European Society of Cardiology Heart Failure Journal*. 2019;6:428-35.

Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71:2381-8.

Chamsi-Pasha MA, Sengupta PP, Zoghbi WA. Handheld Echocardiography: Current State and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136:2178-88.

Clifton DA, Niehaus KE, Charlton P, Colopy GW. Health Informatics via Machine Learning for the Clinical Management of Patients. *Yearbook of Medical Informatics*. 2015;10:38-43.

- Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal*. 2019;94-8.
- Frizzell JD, Liang L, Schulte PJ, et al. Prediction of 30-Day All-Cause Readmissions in Patients Hospitalized for Heart Failure: Comparison of Machine Learning and Other Statistical Approaches. *Journal of the American Medical Association Cardiology*. 2017;2:204-9.
- Goto S, Goto S, Pieper KS, et al.; GARFIELD-AF Investigators. New AI Prediction Model Using Serial PT-INR Measurements in AF Patients on VKAs: GARFIELD-AF. *European Heart Journal Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(5):301-9. doi:10.1093/ehjcvp/pvz076.
- Halcox JJP, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017;136:1784-94.
- Hannun AY, Rajpurkar P, Haghighpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nature Medicine*. 2019;25:65-9.
- Kagiyama N, Shrestha S, Farjo PD, Sengupta PP. Artificial Intelligence: Practical Primer for Clinical Research in Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e012788.
- Marcolino MS, Oliveira JAQ, D'Agostino M, et al. The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews. *Journal of Medical Internet Research Mhealth Uhealth*. 2018;6:e23.
- Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MCP, et al. Integration of echocardiographic screening by non-physicians with remote reading in primary care. *Heart*. 2018;105:283-90. doi:10.1136/heartjnl-2018-313593.
- Powell J. Trust Me, I'm a Chatbot: How Artificial Intelligence in Health Care Fails the Turing Test. *J Med Internet Res*. 2019 Oct 28;21(10):e16222.
- Ribeiro ALP, Paixão GMM, Gomes PR, et al. Tele-electrocardiography and bigdata: The CODE (Clinical Outcomes in Digital Electrocardiography) study. *Journal of Electrocardiology*. 2019;57S:S75-S78. doi:10.1016/j.jelectrocard.2019.09.008.
- Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixão GMM, et al. Automatic Diagnosis of the Short-Duration 12-Lead ECG using a Deep Neural Network. *Nat Commun*. 2020 Apr 9;11(1):1760. doi:10.1038/s41467-020-15432-4.
- Ribeiro AL, de Oliveira GMM. Toward a Patient-Centered, Data-Driven Cardiology. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(4):371-3.
- Safavi KC, Khaniyev T, Copenhaver M, et al. Development and Validation of a Machine Learning Model to Aid Discharge Processes for Inpatient Surgical Care. *Journal of the American Medical Association Network Open*. 2019;2:e1917221.
- Seetharam K, Kagiyama N, Sengupta PP. Application of mobile health, telemedicine and artificial intelligence to echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2019;6:R41-52.
- Smith SW, Walsh B, Grauer K, et al. A deep neural network learning algorithm outperforms a conventional algorithm for emergency department electrocardiogram interpretation. *Journal of Electrocardiology*. 2019;52:88-95.
- Steinhubl SR, Muse ED, Topol EJ. The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*. 2015(7):283rv3.
- Tripoliti EE, Karanasiou GS, Kalatzis FG, et al. A knowledge management system targeting the management of patients with heart failure. *Journal of Biomedical Informatics*. 2019;94:103203.
- Weng SF, Reps J, Kai J, et al. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12:e0174944.
- Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation*. 2018;138:1623-35.
- <https://aasm.org/fitbit-scientists-reveal-results-analysis-6-billion-nights-sleep-data>

9. Возможные перспективы развития

Использование современных цифровых технологий позволяет совершить прорыв в практическом здравоохранении, но требует значительных инвестиций на этапах валидации данных и демонстрации клинической ценности исследуемых методов. В процессе взаимодействия между пользователями, медицинскими компаниями-провайдерами и клиническими специалистами всегда имеются независимые ограничения (табл. 5), не хватает консенсуса или согласованности действий с четко определенным дизайном, вариантами принятия решений и их реализацией (рис. 7). Таким образом, формальные рекомендации по интеграции мобильного здравоохранения в клиническую практику в настоящее время не могут быть осуществлены в полной мере. Это подтверждается заявлением Рабочей группы по профилактике в США о том, что “при наличии ФП, обнаруженной с помощью мобильных устройств, *недостаточно клинических доказательств* для начала терапии” — несмотря на тот факт, что скрининг ФП был одним из первых показаний для использования цифровых регистраторов, вызывающих большой интерес у пациентов и клиницистов (Curry 2018). Таким образом, технологии мобильного здравоохранения в настоящее время представляют собой скорее всего устройства, отпускаемые без рецепта врача, которые продаются напрямую потребителям для отслеживания данных о состоянии здоровья без возможности клинического вмешательства.

Ниже представлены возможные варианты этапов стандартизации приложений мобильного здравоохранения.

1. Валидация данных
 - Необходимо разрабатывать клинические стандарты для сравнительной оценки функцио-

нальности цифровых устройств медицинского назначения.

При этом нужно помнить, что могут быть различия в применяемых мобильных методах диагностики при одной и той же патологии — к примеру, принцип регистрации ФП на основании ЭКГ или ФПГ отличается, что нужно учитывать при дальнейшем принятии клинических решений.

2. Определение оптимальной клинической тактики
 - *Скрининг*

А. Оценить диагностическую ценность методики в зависимости от характеристик исследуемой популяции.

Б. Установить единый набор критериев клинической значимости (Slotwiner 2019).

Скрининг должен быть оправдан с медицинской точки зрения, а не зависеть от финансовых аспектов исследования. Следует проявлять осторожность при экстраполировании данных, полученных в когортах пациентов с клинически диагностированной ФП (обычно на основе клинических или госпитальных регистров), на тактику ведения ФП, выявленной с помощью технологий мобильного здравоохранения (“здоровые потребители”). Результаты, позволяющие предположить ФП в группах с низким исходным уровнем риска, могут с высокой долей вероятности оказаться ложноположительными, что может стать причиной дополнительных тестов, которые могут привести к клиническому риску для пациента (даже вызвать тревогу, а не успокоить), риску чрезмерного лечения и необоснованным финансовым расходам. Существует опасность, что скрининг ФП с использованием цифровых мобильных технологий, если он не направлен на группу повышенного риска, может быть в определенной степени дискредитирован

Таблица 5

Принципы мобильного здравоохранения, возможные участники и перспективы

	Практическое использование/ Условия применения	Возможности	Проблемы, требующие решения
Мониторируемые биоэлектрические параметры	Разнообразные анализируемые параметры	Регистрация трендов нескольких параметров Бесконтактный скрининг	Недостаточная валидация Частота передачи данных Этические вопросы
Целевые показания	Аритмии Контроль терапии Динамическое наблюдение Реабилитация Модификация образа жизни Контроль хронических заболеваний	Скрининг Профилактика Оптимизация лечения	Недостаточно данных о влиянии на прогноз пациентов
Пользователи	“Здоровые потребители”	Повышение частоты применения устройств среди пациентов	Нет тактики ведения “обеспокоенных своим состоянием здоровых людей”
Ожидания пациента	Повышение уверенности в себе вследствие лучшего контроля заболевания Активное участие в лечении Повышение информированности о заболевании	Доступ к собственным данным Онлайн-коррекция лечения Самоконтроль терапии	Проблемы доступа к данным Технологии ориентированы на массового потребителя Чрезмерное внимание к полученным электронным данным без учета клинического контекста Цифровое неравенство Возможные ограничения доступа в Интернет
Ожидания клиницистов	Многоцелевое назначение	Валидация результатов Улучшение клинических исходов пациентов Сокращение очных посещений клиники Коррекция лечения пациентов в режиме реального времени Возможность прогностического анализа Персонализированная медицина	Отсутствие одобрения организации FDA Недостаточно данных о влиянии на прогноз пациентов Не установлена оптимальная частота передачи данных Вопросы клинического применения на практике Тактика при получении ложноположительных результатов Стандартизация потока данных Обработка большого массива данных Управление электронными медицинскими картами Механизм обратной связи с пациентами для принятия клинических решений Гарантия соблюдения пациентом режима лечения Нет единого мнения относительно обязательств клиницистов и производителей Возмещение расходов Юридическая ответственность
Медицинские учреждения	Повышение эффективности лечения Улучшение доступности технологий	Возможность прогностического анализа Функциональная совместимость Вопросы кибербезопасности Возмещение расходов	Недостаточно данных о влиянии на прогноз пациентов Проблемы оценки качества Юридическая ответственность
Технологии/ Производители	Продажи напрямую потребителю	Тактика ведения пациентов Социальные программы	Изучение возможных направлений лечения Взаимное сотрудничество с клиническими учреждениями Юридическая ответственность Возможность прогностического анализа
Плательщик	Снижение затрат Улучшение исходов	Анализ экономической эффективности	

и повторить судьбу многих программ медицинского скрининга в истории здравоохранения.

- *Вопросы, требующие дальнейшего изучения*

Определение основных клинических характеристик (продолжительность, количество эпизодов/плотность аритмии) и ФР, которые оправдывают

антикоагулянтную терапию при ФП, обнаруженной с помощью мобильных технологий.

- *Контроль заболевания*

А. Определить показания, периодичность и условия реализации терапевтических стратегий, которые могут уменьшить потребность



Рис. 7. Нерешенные вопросы при использовании мобильных технологий.

Примечание: чтобы полностью использовать огромный потенциал мобильного здравоохранения, необходимо продуктивное многоэтапное сотрудничество специалистов и представителей различных заинтересованных сторон, но многие вопросы до сих пор остаются без ответа. Среди потребителей цифровых продуктов увеличивается доля здоровых лиц, которые в итоге преобладают в структуре пользователей мобильного здравоохранения. В то же время пациентам подобные цифровые инструменты контроля здоровья рекомендуют достаточно редко. Потенциальные преимущества мобильных технологий для улучшения здоровья пациентов могут быть реализованы, когда производитель совместно с медицинскими учреждениями проводит тестирование и валидацию программного обеспечения при определенных заболеваниях. Необходимо определить участников, ответственных за контроль сбора и анализа данных и, следовательно, за прогнозирование клинических исходов. В конечном счете, пользователи и медицинские специалисты должны быть уверены в потенциальной клинической пользе используемых цифровых технологий, прежде чем рекомендовать их рутинное применение на практике.

в очных клинических визитах (по аналогии с ИЭУ).

- Б. Выявить предикторы, которые могут указывать на вероятную декомпенсацию заболевания, и предложить возможные профилактические вмешательства.
- В. Оценить эффективность лечения.
 - *Влияние на клинические исходы*
Преимущества использования технологий мобильного здравоохранения включают:
- А. Повышение эффективности контроля заболевания.
- Б. Модификация ассоциированных ФР (например, сопутствующие заболевания, изменение образа жизни).
3. Практическая реализация
 - *Анализ стоимость/эффективность.* Например, анализ эффективности оптимизации рабочего процесса и улучшения качества лечения на индивидуальном уровне (Jiang 2019), оценка возмещения затрат в условиях действующей системы здравоохранения, возможность снижения затрат пациента или потребителя.
 - *Инициативы общественного здравоохранения и профессиональных сообществ.* Обучение пациентов и повышение информированности

о своем заболевании, комплексное взаимодействие заинтересованных сторон-участников процесса лечения, подготовка клинических рекомендаций.

4. Методы самоконтроля для пациентов

Пациенты контролируют интенсивность мониторинга и действуют в соответствии с полученной персональной информацией о состоянии здоровья. Частота сбора данных носит спорадический характер и определяется, например, удобством, периодичностью и обстоятельствами возникновения симптомов или временем активного отдыха и спортивных нагрузок. Данная стратегия, вероятно, недостаточно эффективна в плане обнаружения редких симптомов и не всегда способна обеспечить быстрое изменение клинической тактики при угрожающих жизни состояниях.

Возможные способы коррекции ограничений:

- Обучение пациентов и информирование их о своем заболевании, после чего анализируемые данные могут рассматриваться в индивидуальном клиническом контексте.
- Составление индивидуального графика мониторинга.
- Демонстрация безопасности используемых методов.

В одном недавнем исследовании показан пример использования мобильных технологий в режиме по требованию. Приложение Fibricheck использовалось пациентами для мониторинга ЧСС и ритма в течение недели до запланированной телеконсультации во время пандемии COVID-19, чтобы обеспечить возможность удаленной оценки клинического состояния и принятия решений о дальнейшей тактике. Периодичность мониторинга регулировалась согласно заранее определенному расписанию, что позволяло избежать ненужной загрузки данных и дополнительных контрольных визитов пациентов (Pluymaekers 2020).

- Пациенты имеют законное право на предоставление персональных данных о состоянии здоровья, полученных с помощью немедицинских (т.е. потребительских) мобильных технологий, которые могут быть включены в их медицинские карты.

5. Правила для компаний-провайдеров медицинских услуг

В сфере цифрового здравоохранения производитель медицинских технологий имеет определенные обязательства перед пользователями. Инструменты мобильного здравоохранения разрабатывались, в основном, как ориентированные на обычного пользователя технологии, доступные для более широкого рынка через розничные каналы, а не для специальных медицинских поставок. Этот факт могут использовать провайдеры мобильных медицинских технологий, учитывая высокую распространенность портативных смарт-устройств в современном обществе (каждый десятый житель США имеет соответствующее мобильное приложение или смарт-часы, что составляет ~30 млн человек). Однако прямая доступность медицинских услуг для рядового пользователя (в обход клинических специалистов, системы здравоохранения и страховых компаний) имеет определенные недостатки, т.к. ответственность за принятие клинических решений на основе полученных данных должны нести все-таки квалифицированные медицинские работники. Оптимизация работы медицинских мобильных приложений (помимо того, что их рассматривают как средство мониторинга состояния здоровья у обеспеченных пользователей/обеспокоенных собственным здоровьем пациентов) потребует выполнения ряда условий:

- Обеспечение доступности цифровых технологий для широкого круга пользователей.
- Взаимодействие с медицинскими специалистами для адаптации мобильных устройств в соответствии с клиническими потребностями и совместная оценка их эффективности. Это очень важно, т.к. врач несет полную ответственность за медицинские решения и контролирует стратегию лечения.

- Регламентирование операций с персональными данными пользователей (например, Генеральный регламент ЕС о защите персональных данных в Европе).

6. Распределение обязанностей

- Распределение обязанностей среди участников мобильного наблюдения (компании-производители, госпиталя, других представителей), ответственных за кибербезопасность и защиту данных, которые могут нести ответственность в случае неправильной диагностики или пропуска патологии.
- Определение стандартных сроков ответа клиники в зависимости от состояния пациента и полученной диагностической информации. Этот вопрос является важным, поскольку с использованием облачных интернет-ресурсов и повышенных скоростей передачи данных (формат 5G) и технологии Internet of Things (IoT) клинические решения становятся доступными в режиме реального времени.
- При повторных исследованиях и многократном скрининге населения следует учитывать этические и социальные аспекты (Yan 2019, Turakhia 2020).

7. Оказание медицинской помощи

Варианты интегрирования индивидуальных мобильных приложений в действующую структуру здравоохранения.

- “Амбулаторное лечение, основанное на исключительных обстоятельствах”, т.е. проведение амбулаторных визитов пациентов только по показаниям.
- Централизованная обработка информации в облачном хранилище с последующей отправкой медицинскому специалисту/в клинику только клинически значимых данных.
- Раннее выявление пациентов из группы риска (даже до появления симптомов) с последующим решением о профилактической терапии (Boehmer 2017, Rosier 2016).
- Объединенный скрининг населения — изменение парадигмы индивидуального скрининга (Yan 2019, Turakhia 2020).
- Расширение роли беспроводных портативных устройств от амбулаторного лечения до стационарного этапа, например, возможно заменить традиционный проводной мониторинг отдельных индивидуальных параметров на беспроводной мониторинг нескольких параметров.

Например, технология наблюдения с применением специального водонепроницаемого кольца (Bodimetrics) использовалась для многопараметрического мониторинга (ЧСС, сон, индекс десатурации содержания кислорода, счетчик шагов и калорий) в отделении интенсивной терапии для пациентов

с COVID-19. Кольцо подключается к смартфону или централизованному узловому распределителю данных в структуре госпиталя и позволяет совершать обмен информацией и принимать решения по коррекции терапии (<https://bodimetrics.com/product/circul-sleep-and-fitness-ring/>).

- Расширение функции мобильного мониторинга до проведения клинического вмешательства.
- Обеспечение удаленного программирования терапевтических ИЭУ в кардиологии.

Например, ИЭУ, применение новых носимых кардиовертеров-дефибрилляторов, которые включают возможность подключения смартфона на основе технологии Bluetooth® Low Energy (BLE) для передачи и отображения данных пациентов и их интерпретации клиническими специалистами. Это позволяет дистанционно внести изменения при программировании в такие параметры, как диагностические данные, зоны детекции, произвести сброс счетчиков; регулировка AV задержки/PVARP интервала, настройка минимальной частоты стимуляции и верхней частоты отслеживания, коррекция амплитуды стимуляции; перевод в MPT режим, а также активация экстренной терапии или отключение необоснованной терапии, наносимой вследствие перелома электрода/непрерывной суправентрикулярной тахикардии/нарушения сенсинга.

А. Организация удаленных интервенционных вмешательств, например, дистанционной роботизированной аблации, которая может быть доступна пациентам, живущим в отдаленных районах, под удаленным контролем высококвалифицированных профессионалов, имеющих большой опыт работы в экспертных центрах (Choi 2018, Haidegger 2011, Shinoda 2020).

Б. Обеспечение персонализации медицинского подхода за счет беспрепятственной интеграции более широкого диапазона данных, полученных с помощью мобильных технологий, в генетический и клинический профиль пациента, включая информацию о факторах внешней

среды и образе жизни ("big data"). (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/initiative>).

Заключение

Внедрение мобильных технологий в работу цифрового здравоохранения происходит неодинаковыми темпами в различных регионах и странах. Некоторые из описанных выше технологий одобрены повсеместно и могут быть доступны во всех странах. Поэтому, несмотря на то, что данный документ отражает, главным образом, точку зрения США, описанный опыт применения и регулирования мобильных устройств может служить ориентиром и для других международных профессиональных организаций, одобряющих принципы изложенного консенсуса экспертов. Всемирная Организация Здравоохранения предполагает, что повышение потенциала для внедрения и расширения рентабельных инновационных технологий цифрового здравоохранения может сыграть важную роль в обеспечении доступа к качественным медицинским услугам для всего населения, в то же время учитывая возможные ограничения, подобные тем, которые обсуждались в данном документе. Некоторые из проблем могут быть решены быстро, как видно из реакции на недавнюю глобальную пандемию SARS-CoV-2, которая вызвала необходимость в бесконтактном мониторинге пациентов и, как следствие, способствовала внедрению цифровых инструментов наблюдения (DHSS, FDA, Varma 2020). Регулирующие органы отреагировали также своевременно, смягчая правила регистрации телемедицинских технологий и формируя временную систему возмещения расходов, демонстрирующую, что при необходимости могут быть приняты соответствующие решения.

В будущем потенциальная клиническая польза на фоне применения мобильных решений в здравоохранении может иметь революционное значение и способствовать улучшению терапии многих заболеваний за счет своевременного и эффективного регулирования взаимодействия пациентов, клиницистов и системы здравоохранения во всем мире.

Литература/References

9.

Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5:216-25. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.011.

Choi PJ, Oskoui RJ, Tubbs RS. Telesurgery: Past, Present, and Future. *Cureus Journal of Medical Science.* 2018;10:e2716. doi:10.7759/cureus.2716.

Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. US Preventive Services Task Force, Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Journal of the American Medical Association.* 2018;320:478-84. doi:10.1001/jama.2018.10321.

Haidegger T, Sándor J, Benyó Z. Surgery in space: the future of robotic telesurgery. *Surgical Endoscopy.* 2011;25:681-90. doi:10.1007/s00464-010-1243-3.

Jiang X, Ming WK, You JH. The Cost-Effectiveness of Digital Health Interventions on the Management of Cardiovascular Diseases: Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research.* 2019;21:e13166. doi:10.2196/13166.

Pluymaekers NAHA, Hermans ANL, van der Velden RMJ, et al. On-demand app-based rate and rhythm monitoring to manage atrial fibrillation through tele-consultations during COVID-19. *International Journal of Cardiology Heart & Vascular.* 2020;28:100533. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100533

Rosier A, Mabo P, Temal L, et al. Personalized and automated remote monitoring of atrial fibrillation. *Europace.* 2016;18:347-52. doi:10.1093/europace/euv234.

Shinoda Y, Sato A, Adach T, et al. Early clinical experience of radiofrequency catheter ablation using an audiovisual telesupport system. *Heart Rhythm.* 2020;17(5):870-5. doi:10.1016/j.hrthm.2020.01.018.

Turakhia MP. Diagnosing With a Camera From a Distance — Proceed Cautiously and Responsibly. *Journal of the American Medical Association Cardiol.* 2020;5:107.

Varma N, Marrouche NF, Aguinaga L, et al. HRS/EHRA/APHRS/APHRS/ACC/AHA Worldwide Practical Guidance for Telehealth and Arrhythmia Monitoring During and After a Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76:1363-74. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.019.

Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, et al. High-Throughput, Contact-Free Detection of Atrial Fibrillation From Video With Deep Learning. *JAMA Cardiol.* 2020. Jan 1 2020;5(1):105-7. doi:10.1001/jamacardio.2019.4004.

U.S. Department of Health & Human Services. Notification of enforcement discretion for telehealth remote communications during the COVID-19 nationwide public health emergency. 2020; <https://www.hhs.gov/hipaa/for-professionals/special-topics/emergency-preparedness/notification-enforcement-discretion-telehealth/index.html>

U.S. Food & Drug Administration. Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease-2019

(COVID-19) public health emergency. 2020; <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-non-invasive-remote-monitoring-devices-used-support-patient-monitoring-during>.

<https://biodimetrics.com/product/circul-sleep-and-fitness-ring/>.

<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/initiative>.

Приложение 1

В США возмещение медицинских услуг регулируется в первую очередь центрами услуг Medicare и Medicaid (CMS). Комитет по текущей процедурной терминологии (CPT) Американской медицинской ассоциации разрабатывает описательные коды для каждой медицинской услуги и присваивает код CPT. Затем каждый код CPT передается в Комитет ассоциации по обновлению относительной стоимости для разработки рекомендуемой единицы относительной стоимости, которая определяет размер компенсации расходов. Центры Medicare и Medicaid обычно следуют рекомендациям, разработанным Американской медицинской ассоциацией. В настоящее время идет работа по разрабатыванию кодов, отражающих внедрение технологий мобильного здравоохранения в клиническую практику. Затем после анализа кодов им будут присвоены значения единицы относительной стоимости. Если Центры Medicare и Medicaid их одобряют, они будут включены в Таблицу выплат Medicare и будут использоваться в клинической практике. Обычно этот процесс занимает около 2-х лет. После того, как коды и услуги будут утверждены и опубликованы в официальном прейскуранте, другие страховщики также обычно принимают их без ограничений (на момент написания данного документа CPT 99091 и CPT 99457 получили одобрение).

В 2015г Центры страховых услуг Medicare и Medicaid в США инициировали новый код, регламентирующий медицинскую помощь при хронических заболеваниях, который возмещает расходы по первичной медико-санитарной помощи при использовании дистанционных технологий для консультации и лечения пациентов. Далее в ноябре 2018г были завершены планы по возмещению расходов медицинским провайдером за определенные услуги УМ пациентов и телемедицинские консультации. Эти изменения касались трех новых кодов CPT, которые отделяют услуги удаленного наблюдения пациентов от услуг телездоровоохранения (А.) Новые коды CPT включают #99453, 99454 и 99457. Первые два кода описывают УМ физиологических параметров, но не включают конкретно мониторинг ЭКГ. Третий код характеризует услуги наблюдения и лечения, продолжительностью >20 мин времени, затрачиваемого медицинским персоналом/врачом/

другими квалифицированными медицинскими работниками в календарном месяце, требующего интерактивного общения с пациентом/его представителями в течение каждого прошедшего месяца; однако неясно, можно ли использовать этот код для служб мониторинга ЭКГ с помощью мобильных устройств. Существующий ранее код CPT 93040 (используемый для отчета по записи ЭКГ в 1-3 отведениях, без интерпретации и анализа) не подходит для регистрации событий мобильного устройства, инициированных пациентом, поскольку для этого потребуются другой порядок, который запускается событием, за которым следует отдельный сформированный отчет. Также было предложено создать новый виртуальный сервисный код HCPCS, GRAS1, для “Удаленной оценки предварительно записанной информации о пациенте”, который возместит поставщику расходы на асинхронный просмотр “записанного видео и/или изображений, снятых пользователем для оценки состояния здоровья” и определить, необходимо ли очное посещение врача в клинике (веб-сайт Telemedicine and Health B.) Счет за этот код может быть выставлен отдельно, если в течение предыдущих семи дней не было посещения врача для регистрации ЭКГ. CMS завершают отдельные выплаты по коду CPT 99091 (сбор и интерпретация физиологических данных, например, ЭКГ, АД, мониторинг глюкозы), хранящиеся в цифровом виде и/или переданные пациентом и/или лицом, осуществляющим уход, врачу или другому квалифицированному специалисту в области здравоохранения (А.). Однако в этом случае должна быть клинически значимая причина, по которой врач будет проводить просмотр и анализ данных регулярно через определенные периоды времени.

A. Department of Health and Human Services Centers for Medicare & Medicaid Services. <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2018-24170.pdf>. Published 11/23/18. Accessed 26 Jan 21.

B. Telemedicine and Digital Health. Medicare’s New Virtual Care Codes: A Monumental Change and Validation of Asynchronous Telemedicine. <https://www.healthcarelawtoday.com/2018/07/18/medicare-new-virtual-care-codes-a-monumental-change-and-validation-of-asynchronous-telemedicine/>. Published 7/18/18. Accessed 1/23/19.

