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

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Новый критерий диагностики проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса

ЭКГ-признаки нарушения процессов деполяризации как маркеры систолической дисфункции ЛЖ

Новый протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей

Первый опыт применения технологии спекл-трекинг ЭхоКГ в двумерном режиме при деформации ЛП

Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при ФП для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений

Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка ЛП у пациентов с неклапанной ФП

Тромбоэмболия легочной артерии и ФП: регистр "СИРЕНА"

Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии

В ФОКУСЕ:

Аритмии сердца

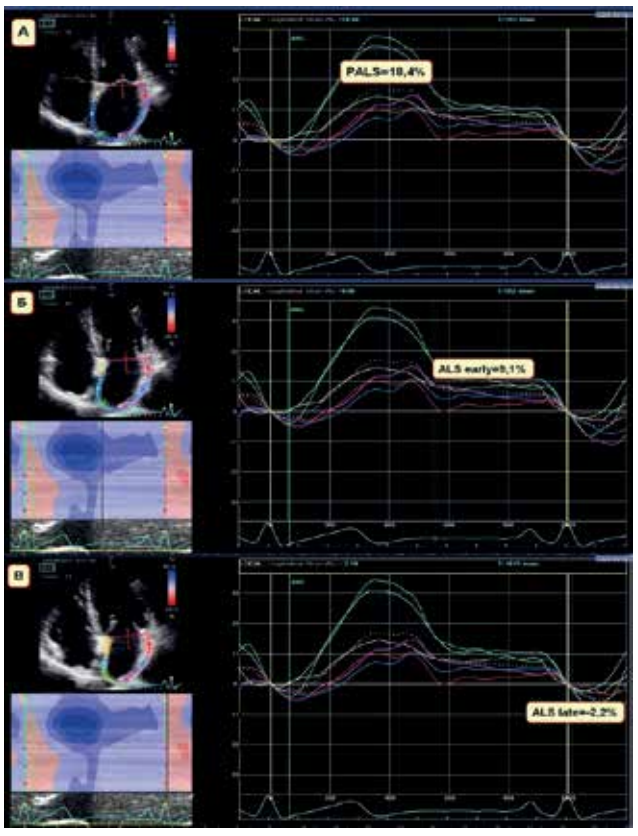


Рис. 3. Анализ параметров деформации левого предсердия с использованием технологии спекл-трекинг эхокардиографии. См. на стр. 51.

№ 7 | 2022

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?
Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?
Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru
для ответа на эти и многие другие вопросы.

Отсканируй QR-код — это наш сайт

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (7) 2022
издается с 1996 г.

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 (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

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

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

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

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кашталап В. В. (Кемерово) д.м.н.
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ РЕДАКТОРЫ НОМЕРА
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Попов С. В. (Томск)

Адрес Редакции:
119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:
ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Недогода С. В. (Волгоград)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы
Рыжов Е. А.
Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина 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 (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804

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

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

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

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

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (7) 2022
founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS
Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS
Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor
Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS
Albert S. Galyavich (Kazan) Professor
Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS
Yury A. Karpov (Moscow) Professor
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD
Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor
Natalya A. Koziolova (Perm) Professor
Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS
Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor
Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD
Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor
Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor
Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS
Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor
Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD
Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor
Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor
Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY
Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITORS OF THE ISSUE
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)
Sergey V. Popov (Tomsk)

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

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)
Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
lgor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazahstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors
Evgeny A. Ryzhov
Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, 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

Обращение к читателям	8	Address to the readers
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		**ORIGINAL ARTICLES**
Малишевский Л. М., Зубарев С. В., Гурщенков А. В., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Малишевская Д. С., Зайцев В. В., Гордеев М. Л., Лебедев Д. С. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миоэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса	9	*Malishevsky L. M., Zubarev S. V., Gurshchenkov A. V., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Malishevskaya D. S., Zaitsev V. V., Gordeev M. L., Lebedev D. S.* Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. New criterion for proximal left bundle branch block
Гордеева М. С., Сердюкова И. А., Красичков А. С., Пармон Е. В. Электрокардиографические признаки нарушения процессов деполяризации (фрагментация QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков и др.) как маркеры систолической дисфункции левого желудочка	15	*Gordeeva M. S., Serdiukova I. A., Krasichkov A. S., Parmon E. V.* Electrocardiographic signs of impaired depolarization (fragmented QRS, early ventricular repolarization, etc.) as markers of left ventricular systolic dysfunction
Архипов М. В., Марков Н. С., Божко Я. Г., Ушенин К. С., Соловьева О. Э. Имеет ли смысл изучение вариабельности сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы?	26	*Arkhipov M. V., Markov N. S., Bozhko Ya. G., Ushenin K. S., Solovieva O. E.* Does it make sense to study heart rate variability in episodes of paroxysmal atrial fibrillation during the 24-hour electrocardiographic monitoring?
Васичкина Е. С., Алексеева Д. Ю., Горожанкина Е. Ю., Крестелева А. С., Кофейникова О. А., Первунина Т. М. Новый протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возрастов	37	*Vasichkina E. S., Alekseeva D. Yu., Gorozhankina E. Yu., Kresteleva A. S., Kofeynikova O. A., Pervunina T. M.* New protocol for diagnosing exercise-induced arrhythmias and conduction disturbances in early and preschool age children
Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалян А. А., Саидова М. А., Акчурин Р. С. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования	47	*Ganaev K. G., Vlasova E. E., Avalyan A. A., Saidova M. A., Akchurin R. S.* First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting
Германова О. А., Германов А. В., Щукин Ю. В. Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений	54	*Germanova O. A., Germanov A. V., Shchukin Yu. V.* Maximum time between cardiac cycles in atrial fibrillation for assessing the risk of arterial thromboembolism
Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Лебедева В. К., Гасымова Н. З., Лебедев Д. С., Соловьёва О. Э. Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении	60	*Chumarnaya T. V., Lyubimtseva T. A., Lebedeva V. K., Gasimova N. Z., Lebedev D. S., Solovieva O. E.* Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up
Чилингарян А. Л., Тунян Л. Г., Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Кждрян О. К., Сисакян Д. Г., Асатрян А. А., Зелвеян П. А. Деформация левого предсердия как предиктор фибрилляции предсердий у пациентов с бессимптомным выраженным аортальным стенозом и сохранной систолической функцией левого желудочка	70	*Chilingaryan A. L., Tunyan L. G., Adamyan K. G., Tumasyan L. R., Kzhdryan O. K., Sisakyan D. G., Asatryan A. A., Zelveyan P. A.* Left atrial strain as a predictor of atrial fibrillation in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function

Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Исаков Л. К., Синькова М. Н., Тарасов Н. И.
Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью
76

Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Исаков Л. К., Синькова М. Н., Тарасов Н. И.
Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure
76

Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мамарина А. В., Белокурова А. В., Мартьянова Л. У., Петелина Т. И.
Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий
83

Gizatulina T. P., Khorkova N. Yu., Mamarina A. V., Belokurova A. V., Martyanova L. U., Petelina T. I.
Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation
83

Жабина Е. С., Тулинцева Т. Э., Трешкур Т. В.
Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при мониторировании электрокардиограммы
90

Zhabina E. S., Tulintseva T. E., Treshkur T. V.
Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias recorded during wakefulness
90

Московских Т. В., Сморгон А. В., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Попов С. В.
Оценка влияния катетерного лечения фибрилляции предсердий на функции левого и правого предсердий
99

Moskovskikh T. V., Smorgon A. V., Archakov E. A., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Popov S. V.
Effect of catheter ablation for atrial fibrillation on left and right atrial function
99

Давтян К. В., Топчян А. Г., Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Драпкина О. М.
Влияние CPAP терапии на ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна, перенесших катетерную изоляцию легочных вен
105

Davtyan K. V., Topchyan A. G., Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Drapkina O. M.
Effect of CPAP therapy on left atrial remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation and obstructive sleep apnea undergoing pulmonary vein isolation
105

Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Махинова М. М., Давтян К. В.
Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной аблации
111

Bubnova M. G., Aronov D. M., Makhinova M. M., Davtyan K. V.
Clinical efficacy of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation
111

Богданова Р. С., Щекочихин Д. Ю., Суворов А. Ю., Волель Б. А., Фомичева А. В., Белова С. С., Овсянникова В. В., Гогниева Д. Г., Копылов Ф. Ю.
Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий
121

Bogdanova R. S., Shchekochikhin D. Yu., Suvorov A. Yu., Volel B. A., Fomicheva A. V., Belova S. S., Ovsyannikova V. V., Gognieva D. G., Kopylov F. Yu.
Impact of anxiety and depression disorders on adherence to anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation
121

Алиева Э. Х., Сыромятникова Л. И., Эрлих А. Д., Шелудько В. С.
Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра “СИРЕНА”
127

Alieva E. Kh., Syromyatnikova L. I., Erlikh A. D., Sheludko V. S.
Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the SIRENA Russian registry
127

Моисеева А. Г., Серова Н. Ю., Шайхутдинова Р. А., Жарова А. С., Коротких А. В., Лидер Р. Ю., Казанцев А. Н.
Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной “Спутник V” (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных COVID-19
135

Moiseeva A. G., Serova N. Yu., Shaikhutdinova R. A., Zharova A. S., Korotkikh A. V., Lider R. Yu., Kazantsev A. N.
Thrombosis in unvaccinated and Gam-COVID-Vac-vaccinated patients with COVID-19
135

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Шведов И. И., Ванина Д. Д.
Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)
142

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Loriya I. Zh., Pokrovskaya A. E., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Shvedov I. I., Vanina D. D.
Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19
142

Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л., Вонский М. С., Данилова И. А., Сидорин В. С., Моисеева О. М., Конради А. О.
Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 147

Mitrofanova L. B., Makarov I. A., Runov A. L., Vonsky M. S., Danilova I. A., Sidorin V. S., Moiseva O. M., Conradi A. O.
Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Алексеева К. Б., Кручина Т. К., Малярова М. Ш., Новик Г. А.
Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей 158

Alekseeva K. B., Kruchina T. K., Malyarova M. Sh., Novik G. A.
Effectiveness of beta-blockers in the treatment of idiopathic premature ventricular contractions in children

Горохова Т. В., Перепеч Н. Б.
Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии 165

Gorokhova T. V., Perepech N. B.
Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Злобина П. Д., Калемберг А. А., Мясников Р. П., Харлап М. С., Куликова О. В., Мершина Е. А., Тарасов А. В., Давтян К. В.
Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри 171

Zlobina P. D., Kalemberg A. A., Myasnikov R. P., Kharlap M. S., Kulikova O. V., Mershina E. A., Tarasov A. V., Davtyan K. V.
Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report

Драгунова М. А., Кистенева И. В., Павлюкова Е. Н., Назаренко Л. П., Попов С. В.
Клинический случай диагностики болезни Фабри в аритмологической практике 177

Dragunova M. A., Kisteneva I. V., Pavlyukova E. N., Nazarenko L. P., Popov S. V.
Diagnostics of Fabry disease in arrhythmology practice: a case report

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С., Ларин В. Г., Вартанян Е. А.
Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы 183

Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S., Larin V. G., Vartanyan E. A.
Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике
2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 191

The Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Рабочая группа по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии
2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии 289

The Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy
2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy

Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)
2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца 371

The Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)
2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья и соратники!



Лебедев Дмитрий Сергеевич



Попов Сергей Валентинович

Перед вами уже ставший традиционным аритмологический номер Российского кардиологического журнала.

Увеличение количества диагностированных нарушений ритма сердца во многом отражает динамику распространения сердечно-сосудистых заболеваний в наши дни. Нет сомнений, что сердечные аритмии вносят существенный вклад в снижение трудоспособности и инвалидизацию населения, поскольку связь аритмий с развитием и прогрессированием сердечной недостаточности и внезапной смертью хорошо изучена. Наряду с этим, пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) внесла свою лепту в увеличение частоты и тяжести нарушений ритма сердца как у больных с заболеваниями сердца, так и у практически здоровых людей.

Аритмология остается активно развивающимся передовым направлением современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, и это очевидно по содержанию тематического номера журнала, который у вас в руках. Остаётся актуальным и ряд работ, занимающих значительную часть выпуска, адресованных современным методам диагностики, в т.ч. и у детей: электрокардиография, ультразвуковая визуализация, методы лучевой диагностики и многие другие. Отражены морфологические аспекты аритмологического субстрата, клинические подходы к сложным нарушениям ритма. Отдельным направлением выпуска журнала стали оригинальные статьи, посвященные осложнениям COVID-19, особенностям поражения миокарда, предикторам развития фибрилляции предсердий и тромбозов. Представлены редкие клинические наблюдения болезни Фабри с обсуждением трудностей ее диагностики. Номер получился весьма объёмным, но даже такой формат не позволил включить в него все статьи по нарушениям ритма, представленные коллегами к данному выпуску, и мы надеемся, что они могут быть опубликованы в будущем.

Конечно, в течение года произошло много научных, клинических и организационных событий. В 2022г стало возможным шире общаться после затяжной пандемии, обсуждать новые знания, обмениваться мнениями по актуальным проблемам аритмологии и смежных специальностей в рамках состоявшихся крупных научных мероприятий: IV Санкт-Петербургский аритмологический форум, Форум молодых кардиологов в Москве, III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием “Кардиология XXI века: альянсы и потенциал” в Томске, V Международный конгресс, посвященный А. Ф. Самойлову, “Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии” в Казани, традиционно и в значительной степени посвященных обсуждению вопросов аритмологии.

От имени редакции журнала выражаем огромную благодарность авторам, которые приняли участие в формировании настоящего выпуска, за высокое качество публикаций! Надеемся, что представленная информация не оставит равнодушными читателей, практикующих врачей различных специальностей, научных сотрудников и поможет акцентировать внимание на многогранных актуальных вопросах, касающихся диагностики и лечения сердечных аритмий.

Мы уверены, что, несмотря на все трудности, впереди еще много интересного и в научной жизни, и, конечно, в клинической практике. Неизменной остается лишь наша позиция, и многие специалисты солидарны с тем, что нас объединяет стремление вести научный поиск, активно внедрять передовые медицинские технологии в ежедневную клиническую практику, и это одно из важнейших принципиальных условий эффективного движения вперед по пути совершенствования существующей аритмологической практики.
С пожеланием крепкого здоровья, успешных научных проектов, хорошего настроения и мирного неба!

С уважением,
Лебедев Дмитрий Сергеевич, профессор РАН
Попов Сергей Валентинович, академик РАН

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5110
doi:10.15829/1560-4071-2022-5110
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миоэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса

Малишевский Л. М.[1,2], Зубарев С. В.[2], Гурщенков А. В.[2], Лебедева В. К.[2], Любимцева Т. А.[2], Малишевская Д. С.[2], Зайцев В. В.[2], Гордеев М. Л.[2], Лебедев Д. С.[2]

Цель. Проанализировать 20 электрокардиографических (ЭКГ) признаков блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) до и после септальной миоэктомии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и разработать на основе отобранных признаков критерий проксимальной БЛНПГ.

Материал и методы. В ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 50 пациентов с обструктивной формой ГКМП, которым была выполнена септальная миоэктомия. Критериями включения в исследование являлись: ширина комплекса QRS <120 мс до операции, трансаортальный доступ во время септальной миоэктомии и расширение комплекса QRS ≥120 мс в раннем послеоперационном периоде. Для каждого пациента были проанализированы ЭКГ до септальной миоэктомии и в первую неделю после операции. При этом независимо оценивали 20 ЭКГ-признаков, предложенных ранее в критериях БЛНПГ.

Результаты. Иссечение небольшого участка миокарда базальных отделов межжелудочковой перегородки весом в среднем 4,9±2 г приводило к статистически значимому увеличению ширины комплекса QRS (на 61±14,6 мс) и частоты встречаемости практически всех ЭКГ-признаков БЛНПГ. Среди признаков, продемонстрировавших статистически значимую динамику после операции, в 100% случаев (n=50) регистрировали: (1) наличие зазубрины/сглаженности в середине QRS как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_1-V_2, V_5-V_6; (2) отсутствие зубца q в отведениях V_5-V_6 и (3) дискордантный зубец T как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_5, V_6. Учитывая дизайн исследования, дополнительно была включена (4) ширина комплекса QRS ≥120 мс. Эти ЭКГ-признаки были объединены в новый критерий проксимальной БЛНПГ.

Заключение. Впервые на патофизиологической модели ятрогенного блока проведения по левой ножке пучка Гиса был предложен критерий проксимальной БЛНПГ. Необходима дальнейшая оценка этого критерия на выборке пациентов с гетерогенным уровнем блока проведения по левой ножке пучка Гиса, являющихся кандидатами на сердечную ресинхронизирующую терапию.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, септальная миоэктомия, проксимальная блокада левой ножки пучка Гиса.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 121031100306-6).

[1]Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Малишевский Л. М.* — н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1025-3728, Зубарев С. В. — к.м.н., врач-кардиолог, с.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной аритмологии, ORCID: 0000-0002-4670-5861, Гурщенков А. В. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8494-0646, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с., научно-исследовательская лаборатория интервенционной аритмологии НИО аритмологии, профессор кафедры кардиологии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2495-3343, Любимцева Т. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, с.н.с. НИЛ клинической аритмологии НИО аритмологии, ORCID: 0000-0002-8651-7777, Малишевская Д. С. — ординатор кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1226-7442, Зайцев В. В. — врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Гордеев М. Л. — профессор, д.м.н., г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

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

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВО — внутреннее отклонение, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, МЖП — межжелудочковая перегородка, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭКГ — электрокардиография, АНА — Американская ассоциация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов.

Рукопись получена 13.06.2022
Рецензия получена 29.06.2022
Принята к публикации 02.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Малишевский Л. М., Зубарев С. В., Гурщенков А. В., Лебедева В. К., Любимцева Т. А., Малишевская Д. С., Зайцев В. В., Гордеев М. Л., Лебедев Д. С. Анализ электрокардиографических признаков при гипертрофической кардиомиопатии до и после септальной миоэктомии. Новый критерий проксимальной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5110. doi:10.15829/1560-4071-2022-5110. EDN YRHLYW

Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. New criterion for proximal left bundle branch block

Malishevsky L. M.[1,2], Zubarev S. V.[2], Gurshchenkov A. V.[2], Lebedeva V. K.[2], Lyubimtseva T. A.[2], Malishevskaya D. S.[2], Zaitsev V. V.[2], Gordeev M. L.[2], Lebedev D. S.[2]

Aim. To analyze 20 electrocardiographic (ECG) signs of left bundle branch block (LBBB) before and after septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and develop a criterion for proximal LBBB based on the selected signs.

Material and methods. This retrospective non-randomized study included 50 patients with obstructive HCM who underwent septal myectomy. There were following inclusion criteria: QRS width <120 ms before surgery, transaortic access during

septal myectomy, and QRS width ≥120 ms in the early postoperative period. For each patient, ECGs were analyzed before septal myectomy and in the first week after surgery. At the same time, 20 ECG signs proposed earlier in the LBBB criteria were independently assessed.

Results. Exsection of a small myocardial area of the basal interventricular septal parts, weighing an average of 4,9±2 grams, led to a significant increase in the QRS width (by 61±14,6 ms) and the prevalence of almost all ECG signs of LBBB. In 100% of cases (n=50), the following signs demonstrated significant dynamics after surgery: (1) mid-QRS notching or slurring in ≥2 contiguous leads (I, aVL, V_1-V_2, V_5-V_6); (2) absence of q wave in V_5-V_6 and (3) discordant T wave in at least two leads (I, aVL, V_5, V_6). Based on the design of the study, (4) QRS width ≥120 ms was additionally included. These ECG characteristics were combined into a new criterion for proximal LBBB.

Conclusion. A new criterion for proximal LBBB was developed using the pathophysiological model of iatrogenic conduction block of left bundle branch. Further estimation of this criterion on a set of candidates for CRT with heterogeneous level of LBBB is necessary.

Keywords: left bundle branch block, septal myectomy, proximal left bundle branch block.

Relationships and Activities. The work was supported by the state assignment of the Russian Ministry of Health of (registration number № 121031100306-6).

[1]Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Malishevsky L. M.* ORCID: 0000-0002-1025-3728, Zubarev S. V. ORCID: 0000-0002-4670-5861, Gurshchenkov A. V. ORCID: 0000-0001-8494-0646, Lebedeva V. K. ORCID: 0000-0003-2495-3343, Lyubimtseva T. A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Malishevskaya D. S. ORCID: 0000-0003-1226-7442, Zaitsev V. V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Corresponding author:
levmalishevskii@gmail.com

Received: 13.06.2022 **Revision Received:** 29.06.2022 **Accepted:** 02.07.2022

For citation: Malishevsky L. M., Zubarev S. V., Gurshchenkov A. V., Lebedeva V. K., Lyubimtseva T. A., Malishevskaya D. S., Zaitsev V. V., Gordeev M. L., Lebedev D. S. Analysis of electrocardiographic signs in hypertrophic cardiomyopathy before and after septal myectomy. New criterion for proximal left bundle branch block. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5110. doi:10.15829/1560-4071-2022-5110. EDN YRHLYW

Согласно современным представлениям, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) является гетерогенной патологией проводящей системы сердца, при которой блок проведения может локализоваться на одном из трех уровней: внутри пучка Гиса (left intrahisian block), в левой ножке пучка Гиса (ЛНПГ) или более дистально при сохранном проведении по волокнам Пуркинье [1]. В исследовании Upadhyay GA, et al. было продемонстрировано, что от локализации блока проведения зависит вероятность скорректировать ширину комплекса QRS при стимуляции пучка Гиса (СПГ) с целью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [1]. Так, при блоке проведения на уровне пучка Гиса коррекция ширины QRS была достигнута у 94% пациентов, при более дистальном (на уровне ЛНПГ) — у 28% пациентов, а при сохранном проведении по волокнам Пуркинье (несмотря на электрокардиографическую (ЭКГ) картину полной БЛНПГ) — ни в одном из случаев. Определение локализации блока проведения при ЭКГ-картине БЛНПГ имеет большое клиническое значение, учитывая включение СПГ в качестве альтернативы бивентрикулярной стимуляции при СРТ в клинические рекомендации Европейского общества кардиологов 2021г (IIa, B) [2].

Для выявления проксимальной БЛНПГ было предложено контактное активационное картирование межжелудочковой перегородки (МЖП) со стороны эндокарда левого желудочка (ЛЖ) [1]. Однако ряд авторов оспаривает диагностическую ценность такого подхода для определения локализации блока проведения при БЛНПГ [3]. Ранее нами было продемонстрировано, что при независимом анализе ЭКГ-признаков, включенных в существующие критерии БЛНПГ, возможно предсказать обратное ремоделирование миокарда ЛЖ на фоне СРТ [4]. Каждый ЭКГ-признак имеет фундаментальное электрокардиографическое обоснование и отражает характерные электрофизиологические изменения активации миокарда желудочков, наблюдаемые при БЛНПГ. В связи с этим независимый анализ ЭКГ-признаков может быть использован и для определения локализации блока проведения ЛНПГ при исследовании ЭКГ пациентов, имеющих верифицированную проксимальную БЛНПГ.

В качестве патофизиологической модели проксимальной БЛНПГ может быть исследована ятрогенная БЛНПГ, формирующаяся после септальной миоэктомии по поводу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у пациентов с узким комплексом QRS до операции. Важно отметить, что при трансаортальном доступе формируется изолированное повреждение базальных отделов МЖП без формирования дополнительных ятрогенных линий блока проведения. Таким образом, независимый анализ ЭКГ-признаков у пациентов с БЛНПГ после септальной миоэктомии может позволить выявить характерные признаки проксимальной БЛНПГ и потенциально предсказать вероятность коррекции ширины комплекса QRS на фоне СПГ.

Цель исследования: проанализировать ЭКГ-признаки БЛНПГ до и после септальной миоэктомии у пациентов с ГКМП и разработать на основе отобранных признаков критерий проксимальной БЛНПГ.

Материал и методы

В ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 50 пациентов с обструктивной формой ГКМП (45,1% мужчин), которым была выполнена септальная миоэктомия (средний возраст на момент операции составил 55,7±10,7 лет).

Таблица 1

Эхокардиографическая характеристика пациентов исходно и на 7 сут. после операции

	Исходно (n=50)	После операции (n=50)	p
ФВ ЛЖ, %	71±7	68±7	0,21
МЖП, мм	21 [19; 24]	16 [14; 17]	<0,001
ЗС ЛЖ, мм	14 [13; 15]	14 [12; 16]	0,4
КДР ЛЖ, мм	47 [44; 49]	48 [45; 50]	0,013
КСР ЛЖ, мм	28 [26; 30]	30 [27; 34]	0,003
КДО ЛЖ, мл	102 [88; 115]	107 [94; 120]	0,15
КСО ЛЖ, мл	33 [25; 41]	36 [26; 49]	0,06
Индекс ММЛЖ, г/м^2	201,7 [182; 227]	161,5 [138, 192]	<0,001
Аорта на уровне синусов Вальсальвы, мм	35,1±4,5	34,2±3,7	0,35
ВТЛЖ, dPmax, мм рт.ст.	95 [76; 130]	16 [10; 21]	<0,001

Сокращения: ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ЗС — задняя стенка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, dPmax — максимальный градиент давления.

Таблица 2

Сравнение ЭКГ-признаков до и после септальной миоэктомии

	До операции (n=50)	После операции (n=50)	p
Ширина комплекса QRS, мс	99,9±10,6	160,9±18,4	<0,001
QS или rS в V_1	98%	100%	-
Монофазный QS в V_1	36%	78%	<0,001
Положительный зубец T в V_1	98%	100%	-
Нормальный интервал ВО зубца R в V_1-V_3	40%	86%	<0,001
Интервал ВО зубца R в I ⩾60 мс	16%	98%	<0,001
Интервал ВО зубца R в V_5 ⩾60 мс	14%	84%	<0,001
Интервал ВО зубца R в V_6 ⩾60 мс	14%	90%	<0,001
Монофазный зубец R в V_6	20%	74%	<0,001
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V_5, V_6 (AHA)	0%	74%	<0,001
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V_5, V_6 (ESC 2013)	2%	86%	<0,001
Зазубрина/сглаженность в середине QRS как минимум в двух отведениях: I, aVL, V_1, V_2, V_5, V_6 (Strauss, ESC 2021)	14%	100%	<0,001
Отсутствие зубца q в I	46%	98%	<0,001
Отсутствие зубца q в aVL	50%	94%	<0,001
Отсутствие зубца q в V_5-V_6	34%	100%	<0,001
QS с положительным зубцом T в aVR	46%	92%	<0,001
rS в aVF	20%	72%	<0,001
Дискордантый зубец T как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_5, V_6	88%	100%	0,031
Дискордантый зубец T в I, aVL, V_6	64%	92%	0,003
Дискордантый зубец T в I, aVL, V_5, V_6	56%	86%	0,001

Сокращение: ВО — внутреннее отклонение.

Критериями включения в исследование являлись: ширина комплекса QRS <120 мс до операции, трансаортальный доступ во время септальной миоэктомии и расширение комплекса QRS ⩾120 мс в раннем послеоперационном периоде. Продолжительность операции составила 165 [140; 215] мин, время пережатия аорты — 46 [29; 74] мин. Средняя масса резецированного миокарда составила 4,9±2 г.

Для каждого пациента были проанализированы ЭКГ в 12 стандартных отведениях до септальной миоэктомии и в первую неделю после операции. Для исключения влияния обратимых причин нарушения проведения на морфологию комплекса QRS всем пациентам была выполнена и повторно оценена ЭКГ через 3 мес. после септальной миоэктомии. При этом независимо оценивали каждый из 20 ЭКГ-признаков, которые были предложены ранее в 10 критериях БЛНПГ: Европейского общества кардиологов (ESC) в 2006, 2013 и 2021гг, Американской ассоциации сердца (AHA) в 2009г,

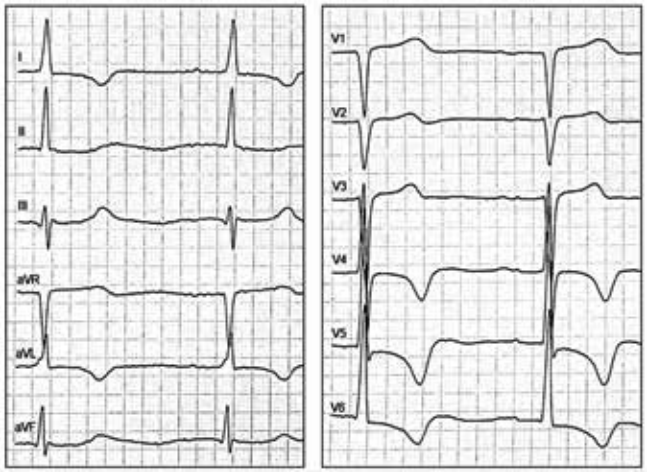


Рис. 1. Пациент П., до септальной миоэктомии, ЭКГ от 30.03.2017, (50 мм/с) QRS=98 мс, P=116 мс, PQ=234 мс, QTc=444 мс.

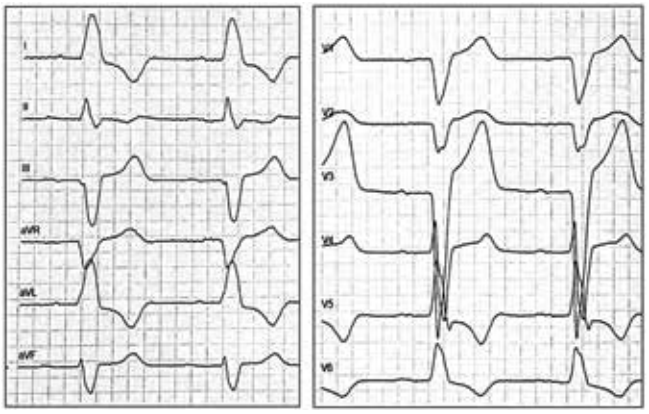


Рис. 2. Пациент П., после септальной миоэктомии, ЭКГ от 01.04.2017, (50 мм/с) QRS=150 мс, P=106 мс, PQ=210 мс, QTc=486 мс.

группы Strauss DG, et al., а также в крупных многоцентровых исследованиях, направленных на изучение влияния морфологии комплекса QRS на эффективность СРТ: MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE и RAFT [5]. Список ЭКГ-признаков для каждого критерия был представлен ранее в работе Кузнецова В.А. и др. [5]. Для критерия ESC 2021 были использованы ЭКГ-признаки, описанные Calle S, et al. [6]. Зазубрина была определена при внезапном изменении направления восходящего или нисходящего колен зубца R под углом ⩾90°; сглаженность — при внезапном изменении направления под углом от 0° до 90°. Определение БЛНПГ выполнялось при наличии всех ЭКГ-признаков, включенных в соответствующий критерий.

Эхокардиографическая характеристика пациентов до септальной миоэктомии и на 7 сут. после операции представлена в таблице 1. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими на момент операции клиническими рекомендациями. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS 28.0.1. Количественные переменные представлены в виде среднеарифметического значения со стандартным отклонением (M±SD) при нормальном распределении, оцененном с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального — в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25; 75]). Для анализа связанных количественных переменных в зависимости от распределения использовали парный критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона, для качественных — критерий Мак-Немара. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости $p<0,05$.

Результаты

У большинства пациентов после септальной миоэктомии была диагностирована БЛНПГ. В зависимости от выбранного критерия, БЛНПГ определялась у 92% (для критерия Strauss), 84% (ESC 2013г), 64% (ESC 2021г) или 54% (AHA) пациентов. При сравнении ЭКГ пациентов до и после септальной миоэктомии было установлено значимое увеличение ширины комплекса QRS на 61±14,6 мс (табл. 2).

Статистически значимые различия до и после операции продемонстрировали практически все ЭКГ-признаки (табл. 2). Среди значимых признаков во всех случаях регистрировали наличие зазубрины/сглаженности в середине QRS как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_1-V_2, V_5-V_6 (по Strauss); отсутствие зубца q в V_5-V_6 и дискордантный зубец Т как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_5, V_6. Наибольшую динамику продемонстрировало наличие зазубрины, которая была предложена Strauss DG, et al. (+84%).

В новый критерий проксимальной БЛНПГ были отобраны ЭКГ-признаки, продемонстрировавшие статистически значимую динамику и наблюдаемые у 100% пациентов после септальной миоэктомии (наличие зазубрины по Strauss, отсутствие зубца q в отведениях V_5-V_6 и дискордантный зубец Т как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_5, V_6). Учитывая дизайн исследования, в новый критерий БЛНПГ дополнительно была включена ширина комплекса QRS ⩾120 мс.

На рисунках 1 и 2 представлены ЭКГ пациента до и на вторые сутки после септальной миоэктомии. После операции увеличилась ширина комплекса QRS и интервала внутреннего отклонения (ВО) зубца R в отведениях I, V_5, V_6; исчезли зубцы q в отве-

дениях V_5-V_6, появилась зазубрина зубца R и изменилась морфология комплекса QRS в отведении aVF.

Стоит отметить, что до операции при узком исходном комплексе QRS у пациента отсутствовал зубец q в отведениях I и aVL, регистрировался QS в отведении V_1, QS с положительным T в aVR, а также дискордантный зубец T (рис. 1). Это свидетельствует о том, что многие ЭКГ-признаки отражают не только изменение активации сердца при БЛНПГ, но и связаны с гипертрофией миокарда ЛЖ (ГЛЖ). Практически у всех (98%) пациентов до операции регистрировали QS или rS, а также положительный зубец T в отведении V_1. В то же время некоторые ЭКГ-признаки практически не встречались до операции. Так, наличие зазубренного/сглаженного зубца R в отведениях I, aVL, V_5 и V_6 не было зарегистрировано ни у одного пациента до септальной миоэктомии, что говорит о высокой специфичности (100%) этого признака для выявления истинной БЛНПГ. Таким образом, предложенная патофизиологическая модель дополнительно позволяет оценить диагностическую ценность различных ЭКГ-признаков БЛНПГ для дифференцирования истинной БЛНПГ от сочетания ГЛЖ и неполной БЛНПГ (табл. 2).

Обсуждение

В представленном исследовании впервые была проанализирована динамика ЭКГ-признаков при формировании ятрогенной проксимальной БЛНПГ после септальной миоэктомии трансаортальным доступом. Хирургическое прерывание волокон ЛНПГ при иссечении небольшого участка миокарда базальных отделов МЖП весом в среднем 4,9±2 г приводило к статистически значимому увеличению ширины комплекса QRS (61±14,6 мс) и частоты встречаемости практически всех ЭКГ-признаков БЛНПГ (табл. 2). На сегодняшний день широко распространены экспериментальные модели изолированной БЛНПГ на животных, при которых после радиочастотной аблации ЛНПГ также происходит существенное изменение ширины и морфологии комплекса QRS [7]. Однако оценка динамики ЭКГ-картины при повреждении проксимальных волокон ЛНПГ у людей упрощает трансляцию результатов исследования в реальную клиническую практику. Другой патофизиологической моделью проксимальной БЛНПГ является ятрогенная блокада проведения, формируемая после транскатетерной имплантации аортального клапана [8]. Несмотря на более изолированное повреждение проводящих путей за счет использования эндоваскулярной техники, патогенез повреждения ЛНПГ при такой модели включает отек, воспаление и ишемию. При разрешении обратимых факторов проведение по волокнам ЛНПГ может восстанавливаться. Так, в 48% случаев послеоперационная БЛНПГ разрешается к моменту выписки из стационара [9]. У части пациентов с БЛНПГ может восстанавливаться частичное проведение по волокнам ЛНПГ, что влияет на итоговую морфологию комплекса QRS. Преимущество предлагаемой нами патофизиологической модели заключается в том, что при септальной миоэктомии формируется радикальное необратимое хирургическое прерывание всех волокон ЛНПГ на проксимальном уровне.

В ходе нашего исследования было установлено, что многие признаки, предложенные ранее в критериях БЛНПГ, регистрируются на ЭКГ не только после, но и до септальной миоэктомии при узком комплексе QRS. Это свидетельствует о том, что эти ЭКГ-признаки отражают не только изменение активации сердца при БЛНПГ, но и изменение направления векторов активации при ГЛЖ. По мнению ряда авторов при сочетании ГЛЖ и неполной БЛНПГ формируется ЭКГ-картина, похожая на полную БЛНПГ [10, 11]. При этом отсутствует электромеханическая диссинхрония миокарда, что приводит к снижению вероятности ответа на СРТ [11]. В нашем исследовании до операции наиболее часто регистрировали QS/rS и положительный зубец T в V_1 (98%), а также дискордантный зубец T хотя бы в двух отведениях (88%). Наиболее редко при узком комплексе QRS регистрировали наличие зазубрины/сглаженности (0-14% в зависимости от выбранного ЭКГ-признака, табл. 2) и интервал ВО ⩾60 мс в отведениях I, V_5-V_6 (14-16%). При этом зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL, V_5 и V_6 не был зарегистрирован ни у одного пациента до операции и, на наш взгляд, может быть использован для выявления сочетания ГЛЖ и неполной БЛНПГ при отборе пациентов на СРТ.

С другой стороны, ЭКГ-признаки, наблюдаемые после септальной миоэктомии трансаортальным доступом, отражают характерные изменения активации миокарда при проксимальном блоке проведения по ЛНПГ. В нашем исследовании только 3 из 20 анализируемых ЭКГ-признака продемонстрировали статистически значимую динамику и встречались у всех (100%) пациентов после операции. Для выявления блока проведения по проксимальным волокнам ЛНПГ Perrin M, et al. предложили новый ЭКГ-признак: зубец r <1 мм в отведении V_1 и/или зубец q <1 мм в отведении aVL [12]. Однако в нашем исследовании монофазный QS в отведении V_1 встречался у 36% пациентов, а зубец q в aVL отсутствовал у 50% пациентов с ГКМП до операции при сохранном проведении по проводящей системе сердца и узком QRS. На наш взгляд, это свидетельствует о том, что один изолированный ЭКГ-признак не способен с достаточной точностью определить наличие или отсутствие проксимальной БЛНПГ.

При исследуемой патофизиологической модели у всех пациентов (n=50) формировался блок проведения по ЛНПГ на уровне базальных отделов

МЖП. Учитывая дизайн исследования, нами были отобраны ЭКГ-признаки, которые регистрировались в 100% случаев после операции и продемонстрировали статистически значимую динамику. Предлагаемый критерий проксимальной БЛНПГ включает четыре ЭКГ-признака:

1) Ширина комплекса QRS ⩾120 мс;
2) Зазубрина/сглаженность в середине QRS как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_1-V_2, V_5-V_6;
3) Отсутствие зубца q в отведениях V_5-V_6;
4) Дискордантый зубец Т как минимум в двух отведениях из: I, aVL, V_5, V_6.

Эти признаки связаны с направлением транссептальной активации, направлением реполяризации миокарда ЛЖ, а также с характерным U-образным паттерном активации ЛЖ, ассоциированным с наличием линейного блока проведения, ориентированного вдоль МЖП [13]. Интересно отметить, что три из четырех ЭКГ-признаков, включенных в критерий проксимальной БЛНПГ (ширина комплекса QRS, отсутствие зубца q в отведениях V_5-V_6 и дискордантный зубец Т), также являлись независимыми предикторами обратного ремоделирования миокарда ЛЖ на фоне СРТ в опубликованном нами ранее исследовании на пациентах с хронической сердечной недостаточностью [4]. Тем не менее, связь между уровнем поражения ЛНПГ и ответом на СРТ при бивентрикулярной электрокардиостимуляции на сегодняшний день недостаточно изучена.

Интерес также вызывают ЭКГ-признаки, которые в нашем исследовании встречались у 98% пациентов после септальной миоэктомии: интервал ВО ⩾60 мс и отсутствие зубца q в I стандартном отведении. Эти признаки описывают направление и время транссептальной активации, однако определение целесообразности их включения в критерий проксимальной БЛНПГ возможно только при дальнейшей верификации этого критерия на кандидатах на СРТ.

Заключение

Таким образом, на патофизиологической модели хирургического повреждения ЛНПГ во время септальной миоэктомии был предложен новый комплексный критерий проксимальной БЛНПГ. Необходима дальнейшая оценка этого критерия на выборке пациентов с гетерогенным уровнем блока проведения по ЛНПГ, являющихся кандидатами на СРТ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения России (номер регистрации ЕГИСУ НИОКТР 121031100306-6).

Литература/References

1. Upadhyay GA, Cherian T, Shatz DY, et al. Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle-Branch Block Patterns. Circulation. 2019;139(16):1876-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038648.
2. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Europace. 2021:euab232. doi:10.1093/europace/euab232.
3. Nayyar S, Fairley L. Letter by Nayyar and Fairley Regarding Article, "Intracardiac Delineation of Septal Conduction in Left Bundle Branch Block Patterns: Mechanistic Evidence of Left Intrahisian Block Circumvented by His Bundle Pacing". Circulation. 2019;140(14):e711-e712. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040675.
4. Malishevsky LM, Kuznetsov VA, Todosiychuk VV, et al. Diagnostic value of electrocardiographic markers of left bundle branch block in predicting left ventricular reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4500. (In Russ.) Малишевский Л. М., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В. и др. Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4500. doi:10.15829/1560-4071-2021-4500.
5. Kuznetsov VA, Malishevskii LM, Todosiychuk VV, et al. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronisation therapy in patients with congestive heart failure. Kardiologiia. 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В. А., Малишевский Л. М., Тодосийчук В. В. и др. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7.n785.
6. Calle S, Timmermans F, De Pooter J. Defining left bundle branch block according to the new 2021 European Society of Cardiology criteria. Neth Heart J. 2022. doi:10.1007/s12471-022-01697-5.
7. Liu L, Tockman B, Girouard S, et al. Left ventricular resynchronization therapy in a canine model of left bundle branch block. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282(6):H2238-44. doi:10.1152/ajpheart.00684.2001.
8. Jiefang Zhang, Yiwen Pan, Bei Wang, et al. Current Opinions on New-Onset Left Bundle Branch Block after Transcatheter Aortic Valve Replacement and the Search for Physiological Pacing. Rev. Cardiovasc. Med. 2022;23(3):90. doi:10.31083/j.rcm2303090.
9. Testa L, Latib A, De Marco F, et al. Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve revalving system. Circulation. 2013;127:1300-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001099.
10. Galeotti L, van Dam PM, Loring Z, et al. Evaluating strict and conventional left bundle branch block criteria using electrocardiographic simulations. Europace. 2013;15(12):1816-21. doi:10.1093/europace/eut132.
11. Strik M, Regoli F, Auricchio A, et al. Electrical and mechanical ventricular activation during left bundle branch block and resynchronization. J Cardiovasc Transl Res. 2012;5(2):117-26. doi:10.1007/s12265-012-9351-1.
12. Perrin MJ, Green MS, Redpath CJ, et al. Greater response to cardiac resynchronization therapy in patients with true complete left bundle branch block: a PREDICT substudy. Europace. 2012;14(5):690-5. doi:10.1093/europace/eur381.
13. Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. The American Journal of Cardiology. 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5113
doi:10.15829/1560-4071-2022-5113
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Электрокардиографические признаки нарушения процессов деполяризации (фрагментация QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков и др.) как маркеры систолической дисфункции левого желудочка

Гордеева М. С.[1], Сердюкова И. А.[2], Красичков А. С.[2], Пармон Е. В.[1]

Цель. Изучить взаимосвязь снижения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) с традиционными электрокардиографическими (ЭКГ)-признаками, ассоциированными со структурными изменениями миокарда (патологический зубец Q, желудочковые нарушения ритма), и относительно новыми и менее изученными (фрагментация QRS-комплекса (fQRS), феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ)) и оценить их значимость для выявления пациентов с промежуточным снижением ФВ (пФВ).

Материал и методы. В исследование включено 148 пациентов, проходивших лечение и обследование в НМИЦ им. В. А. Алмазова. При анализе ЭКГ описывались fQRS, ФРРЖ, патологический зубец Q, желудочковые нарушения ритма (ЖНР). Были проанализированы результаты эхокардиографии, проведен статистический анализ данных: тест по критерию Фишера и хи-квадрат, корреляционный анализ и ROC-анализ.

Результаты. По уровню ФВ пациенты были разделены на три группы: 1 группа — пациенты с низкой ФВ (нФВ) (<40%); 2 группа — пациенты с пФВ (40-49%); 3 группа — пациенты с сохранной ФВ (сФВ) (>50%). В 1-ой группе fQRS зарегистрирована у 16 (51,6%) пациентов, во 2-ой — у 13 (44,8%), в 3-ей — у 16 (18,2%). Патологический зубец Q был выявлен в 1-ой группе у 20 (65%), во 2-ой у 10 (35%); в 3-ей у 15 (18%) (p<0,001). По данным ROC-анализа установлено, что fQRS имеет большее значение для выявления пациентов с пФВ. В 1-ой группе ФРРЖ зарегистрирован у 2 (6,5%) пациентов, во 2-ой — у 2 (6,9%), в 3-ей — у 11 (12,5%), различия статистически недостоверны (p=0,5). Взаимосвязи ФРРЖ, количества ЖЭК и наличия желудочковой тахикардии с ФВ выявлено не было.

Заключение. fQRS достоверно чаще наблюдается при снижении ФВ и может быть маркером пФВ. Статистически значимых корреляций между ФРРЖ и ФВ выявлено не было. Также не было выявлено взаимосвязи между ЖНР и систолической дисфункцией ЛЖ.

Ключевые слова: фрагментация, феномен ранней реполяризации, хроническая сердечная недостаточность, электрокардиография, промежуточное снижение фракции выброса.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

[1]ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет ЛЭТИ им. В. И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия.

Гордеева М. С.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6895-5028, Сердюкова И. А. — магистр по направлению "Инфокоммуникационные технологии и системы связи", аспирант кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0002-7373-7375, Красичков А. С. — д.т.н., профессор кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0002-8120-3293, Пармон Е. В. — директор института медицинского образования, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0852-631X.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковые эктопические комплексы, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, нФВ — низкая фракция выброса, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, пФВ — промежуточное снижение фракции выброса, сФВ — сохранная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

Рукопись получена 14.06.2022
Рецензия получена 04.07.2022
Принята к публикации 07.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Гордеева М. С., Сердюкова И. А., Красичков А. С., Пармон Е. В. Электрокардиографические признаки нарушения процессов деполяризации (фрагментация QRS-комплекса, феномен ранней реполяризации желудочков и др.) как маркеры систолической дисфункции левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5113. doi:10.15829/1560-4071-2022-5113. EDN URDVSR

Electrocardiographic signs of impaired depolarization (fragmented QRS, early ventricular repolarization, etc.) as markers of left ventricular systolic dysfunction

Gordeeva M. S.[1], Serdiukova I. A.[2], Krasichkov A. S.[2], Parmon E. V.[1]

Aim. To study the relationship between a decrease in left ventricular (LV) ejection fraction (EF) and conventional electrocardiographic (ECG) signs associated with myocardial structure changes (pathological Q wave, ventricular arrhythmias), and relatively novel and less studied (fragmented QRS (fQRS), early ventricular repolarization (EVR)) and to evaluate their significance for identifying patients with mildly-reduced EF (mrEF).

Material and methods. The study included 148 patients who were treated and examined at the Almazov National Medical Research Center. During the ECG analysis, fQRS, EVR, pathological Q wave, and ventricular arrhythmias (VAs) were assessed. Echocardiography data were analyzed. Statistical processing was carried out, including Fisher and chi-squared test, as well as correlation and ROC analysis.

Results. Depending on the EF level, patients were divided into three groups: group 1 — patients with reduced EF (rEF) (<40%); group 2 — patients with mrEF (40-49%); group 3 — patients with preserved EF (pEF) (>50%). In the 1st group (with rEF), fQRS was registered in 16 (51,6%) patients, in the 2nd (with mrEF) — in 13 (44,8%), in the 3rd (with EF >50%) — in 16 (18,2%). Pathological Q wave was detected in the 1st group (rEF) in 20 (65%) patients, in the 2nd (mrEF) — in 10 (35%); in the 3rd (pEF) — in 15 (18%) (p<0,001). ROC analysis found that fQRS is more important for identifying patients with mrEF. In the 1st group (rEF), EVR was registered in 2 (6,5%)

patients, in the 2nd (pEF) — in 2 (6,9%), in the 3rd (EF>50%) — in 11 (12,5%); the differences were not significant (p=0,5). The relationship of EVR, the number of PVCs and the presence of ventricular tachycardia with EF was not revealed.
Conclusion. FQRS is significantly more often observed with a decrease in EF and may be a marker of an mildly-reduced EF. There were no significant correlations between EVR and EF. There was also no relationship between VAs and LV systolic dysfunction.

Keywords: fragmentation, early repolarization phenomenon, heart failure, electrocardiography, mildly-reduced ejection fraction.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2020-800).

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia.

Gordeeva M. S.* ORCID: 0000-0002-6895-5028, Serdiukova I. A. ORCID: 0000-0002-7373-7375, Krasichkov A. S. ORCID: 0000-0002-8120-3293, Parmon E. V. ORCID: 0000-0002-0852-631X.

*Corresponding author:
mariagord@mail.ru

Received: 14.06.2022 **Revision Received:** 04.07.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Gordeeva M. S., Serdiukova I. A., Krasichkov A. S., Parmon E. V. Electrocardiographic signs of impaired depolarization (fragmented QRS, early ventricular repolarization, etc.) as markers of left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5113. doi:10.15829/1560-4071-2022-5113. EDN URDVSR

Ключевые моменты

- Использование новых ЭКГ-маркеров актуально для выявления пациентов со снижением ФВ ЛЖ.
- Фрагментация QRS-комплекса может рассматриваться как ЭКГ-признак, указывающий на промежуточное снижение ФВ ЛЖ.

Key messages

- The use of novel ECG markers is relevant for identifying patients with a decrease in ejection fraction.
- Fragmented QRS can be considered as an ECG sign indicating a mildly-reduced ejection fraction.

В 1997г Е. Браунвальд назвал хроническую сердечную недостаточность (ХСН) новой эпидемией [1]. В последние 20 лет, несмотря на значительные успехи в ее лечении, количество таких пациентов в общей популяции остается высоким (8,2% в России по данным исследования ЭПОХА-ХСН [2]) и продолжает увеличиваться. ХСН также является одной из наиболее частых причин госпитализаций и вносит существенный вклад в структуру летальности [3]. Крайне важной и до конца не решенной задачей является выявление пациентов с ХСН, особенно на ранних стадиях [4, 5].

Одним из основных критериев диагностики ХСН считается показатель фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), которая определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Долгое время значимо низкой считалась ФВ ЛЖ <40% (нФВ), однако в 2016г Европейское общество кардиологов предложило выделять группу пациентов с промежуточным снижением ФВ ЛЖ (пФВ) — 40-49% [6]. В настоящее время именно этой группе уделяется большое внимание. Так, в исследованиях была продемонстрирована актуальность выявления и раннего начала лечения ХСН с пФВ [7-11]. Однако клинические проявления ХСН у таких пациентов значительно менее выражены, что осложняет своевременную диагностику и лечение.

Ведущим методом диагностики ХСН и оценки ФВ ЛЖ является эхокардиография (ЭхоКГ). Тем не менее этот метод не является первичным при скрининговом обследовании пациентов как в общей популяции, так и среди больных с известными заболеваниями сердца. Самым распространенным методом обследования сердечно-сосудистой системы у всех групп пациентов остается электрокардиография (ЭКГ). Однако ЭКГ-признаки, наблюдаемые при снижении ФВ ЛЖ (увеличение продолжительности QRS-комплекса, интервалов PR, QT, блокады ножек пучка Гиса), а также другие паттерны структурных изменений миокарда, потенциально ассоциированные со снижением ФВ ЛЖ (патологический зубец Q, признаки гипертрофии ЛЖ, замедленное нарастание зубца R в грудных отведениях и др.), не являются специфичными [12-17].

Существует ряд исследований, в которых изучалась диагностическая точность ЭКГ как метода, позволяющего предположить снижение ФВ ЛЖ. Так, в метаанализе Khunti K, et al. (2004) была показана низкая диагностическая точность ЭКГ в выявлении снижения ФВ ЛЖ (чувствительность от 73% до 94%, а специфичность от 20% до 65%). В данном исследовании учитывались такие традиционные неспецифические признаки, как блокады ножек пучка Гиса, продолжительность QRS-комплекса, признаки перенесенного инфаркта миокарда, замедленное нарастание зубца R в грудных отведениях, признаки гипертрофии ЛЖ [18]. Стоит отметить, что в большинстве работ, посвященных изучению ЭКГ как метода скринингового выявления сниженной ФВ ЛЖ, предметом изучения была ФВ ЛЖ <40%. Выявление пФП

посредством ЭКГ представляется еще более сложной задачей. В настоящее время активно ведутся поиски новых ЭКГ-признаков и подходов (разработка индексов, использование искусственного интеллекта) для диагностики сердечной недостаточности, в т.ч. с пФВ или сохранной ФВ (сФВ) ЛЖ, изучаются такие показатели, как дисперсия интервалов PR и QT, отношение Tpeak/Tend, QRS-T-угол и другие [19].

Важнейшим фактором возникновения и прогрессирования систолической дисфункции ЛЖ является фиброз миокарда. Известно, что и очаговый, и интерстициальный фиброз в первую очередь приводят к нарушению процессов деполяризации миокарда [20]. Поэтому именно ЭКГ-признаки, отражающие нарушения процессов деполяризации, в частности — фрагментация QRS-комплекса (fQRS), феномен ранней реполяризации желудочков (ФРРЖ), а также желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК), являются наиболее перспективными ЭКГ-признаками для выявления снижения ФВ [21].

Связь fQRS с фиброзом миокарда была доказана в ряде исследований [22-24]. Продемонстрирована риск-стратификационная значимость этого ЭКГ-признака у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы при: ИБС [25-29], гипертрофической кардиомиопатии [30, 31], синдроме Бругада [32], ХСН с нФВ ЛЖ [33]. Взаимосвязь между fQRS и систолической дисфункцией миокарда изучена меньше. Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек fQRS в нижних отведениях ассоциирована со снижением ФВ ЛЖ [34]. В исследованиях Nikoo M, et al. (2020) и Bayramoğlu A, et al. (2019г) было показано, что fQRS может быть предиктором снижения ФВ ЛЖ у здоровых лиц [35, 36]. Наличие ФРРЖ также продемонстрировало взаимосвязь со структурными изменениями миокарда и с толщиной стенки ЛЖ [37-39]. Обнаружена высокая риск-стратификационная значимость ФРРЖ у пациентов со структурными изменениями миокарда различного генеза [40] как в общей популяции [41], так и при ХСН [42]. Однако взаимосвязь этого ЭКГ-признака со снижением ФВ ЛЖ изучена недостаточно.

Таким образом, представляется перспективным изучение fQRS и ФРРЖ в контексте первичного скрининга снижения ФВ ЛЖ.

Целью нашего исследования было изучить взаимосвязь снижения ФВ с традиционными ЭКГ-признаками, ассоциированными со структурными изменениями миокарда (патологический зубец Q, продолжительность QRS-комплекса, желудочковые нарушения ритма (ЖНР)) и относительно новыми и менее изученными ЭКГ-признаками нарушения процессов деполяризации (fQRS, ФРРЖ) и оценить их предсказательную способность для выявления пациентов с пФВ.

Материал и методы

В исследование включено 148 пациентов, проходивших лечение и обследование в связи с различными структурными изменениями миокарда ишемического и неишемического генеза. Ретроспективно были проанализированы данные анамнеза, кардиовизуализирующих методов обследования (ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)), ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ-ЭКГ).

Исследование выполнено в рамках крупного научного проекта “Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции”, соглашение № 075-15-2020-800 от 24.09.2020г ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

У всех пациентов были проанализированы результаты ХМ-ЭКГ и ЭКГ в 12 отведениях при стандартных настройках (12-канальная запись ЭКГ: фильтр высоких частот: 0,05-20 Гц, фильтр низких частот: 100-150 Гц, скорость бумаги: 25-50 мм/с, амплитуда: 10 мм/мВ). Анализ ЭКГ проводился двумя исследователями независимо друг от друга. В случае расхождения полученных результатов решение принималось коллегиально с привлечением третьего исследователя. Для fQRS использовались критерии Das M, et al., в соответствии с которыми фрагментацией в узких комплексах считалось наличие двух и более зазубрин на зубцах R или S как минимум в двух смежных отведениях, а в широких (>120 мс) — наличие двух зазубрин, расстояние между которыми превышает 40 мс или наличие трех и более зазубрин на зубцах R или S как минимум в двух смежных отведениях. [43]. Критериями для ФРРЖ были наличие волны или зазубрины QRS-комплекса на нисходящем колене зубца R выше изолинии. Пик J должен быть ⩾0,1 mV в двух или более смежных отведениях, за исключением отведений с V_1-V_3. Оценка ФРРЖ проводилась только в узких комплексах (<120 мс) [44]. Для ФРРЖ и fQRS оценивалась локализация выявленных изменений: передней стенке ЛЖ соответствовали изменения, зарегистрированные в отведениях V_1-V_3, боковой стенке — в отведениях I, aVL и V_6, нижней стенке — в отведениях II, III, и aVF. Кроме того, по ЭКГ оценивалась максимальная продолжительность QRS-комплекса, наличие патологического зубца Q. По результатам ХМ-ЭКГ оценивали количество ЖЭК, наличие желудочковой тахикардии (ЖТ).

У всех пациентов были проанализированы результаты ЭхоКГ, выполнявшейся на приборах VIVID

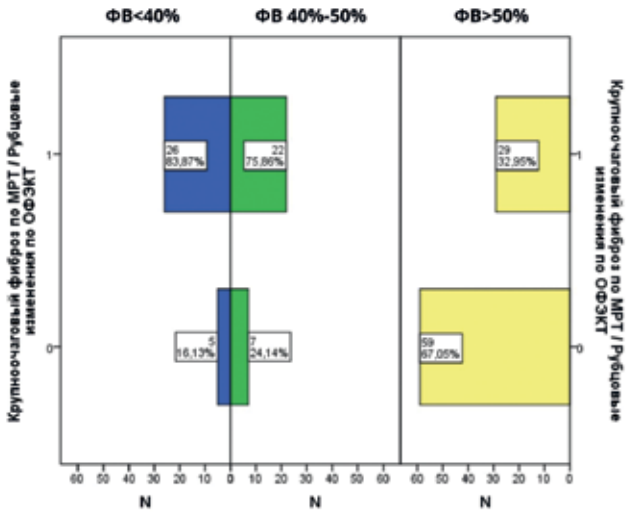


Рис. 1. Встречаемость рубцовых изменений по данным кардиовизуализирующих (МРТ, ОФЭКТ) методов исследования.
Примечание: 0 — рубцовые изменения отсутствуют, 1 — рубцовые изменения присутствуют.
Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ФВ — фракция выброса, N — количество наблюдений.

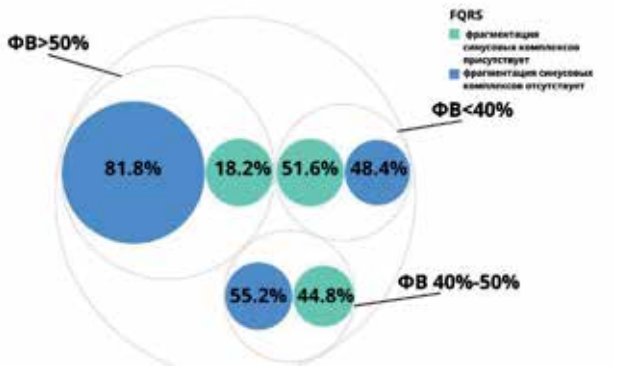


Рис. 2. Встречаемость fQRS в исследуемых группах.
Сокращения: ФВ — фракция выброса, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

7 Dimension (General Electric, США) по стандартному протоколу в соответствии с рекомендациями Европейского общества по ЭхоКГ. Анализировались параметры, отражающие систолическую функцию ЛЖ, такие как конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, ФВ ЛЖ (по Simpson), конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, а также толщина межжелудочковой перегородки (МЖП).

Статистический анализ. Первоначально в работе проведен поисковый анализ категориальных и количественных переменных базы данных для группировки пациентов по ФВ, построение математической модели и расчет характеристик вариационного ряда: математическое ожидание, дисперсия, стандартное отклонение, коэффициенты вариации, асимметрия, эксцесс и другие статистические данные, а также был проведен гэп-анализ. Анализ количественных переменных проводился с использованием однофакторного дисперсионного метода. Далее для количественных переменных анализировали распределение по одностороннему критерию Колмогорова-Смирнова. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова распределения проверялись на нормальность. Для выбранных количественных переменных установление взаимодействия с целевой переменной осуществлялось непараметрическими методами по критерию Манна-Уитни. После этого анализа были выбраны количественные переменные, которые являются потенциальными предикторами. Для номинальных переменных корреляцию с целевой переменной проверяли с помощью критерия хи-квадрат и критерия Фишера. На основе этих критериев потенциальные предикторы определены из номинальных переменных. Следующим шагом в статистическом анализе было построение модели логистической регрессии.

Были построены и проанализированы четыре модели: пошаговый метод исключения предикторов и пошаговый метод включения предикторов, каждая из которых рассматривалась с постоянным включением и без него. В результате наибольшую значимость показала модель, построенная методом последовательного включения. Этот вариант модели был выбран для построения методом принудительного включения. Качество построенной модели определялось коэффициентами Найджелкерка.

В работе также с помощью ROC-кривых проанализировано влияние наличия патологического зубца Q и отведений, в которых регистрировалась fQRS в группе с пФВ.

Результаты

По уровню ФВ по данным ЭхоКГ пациенты были разделены на три группы: 1 группа — пациенты с нФВ (<40%): всего 31 (25 мужчин, средний возраст 52,0±15,6); 2 группа — пациенты с пФВ (40-49%): всего 29 (23 мужчины, средний возраст 54,7±12,4); 3 группа — пациенты сФВ (>50%): всего 88 (57 мужчин, средний возраст 58,2±12,0) — группа контроля.

В группе пациентов сФВ фиброзные (рубцовые постинфарктные и постмиокардитические) изменения регистрировались достоверно реже ($p<0,001$), в то время как встречаемость таких структурных изменений у пациентов с пФВ и нФВ не имела статистически значимых различий (рис. 1).

В 1-ой группе (у пациентов с нФВ) fQRS зарегистрирована у 16 (51,6%) пациентов, во 2-ой (у пациентов с пФВ) — у 13 (44,8%), в 3-ей (с ФВ >50%) — у 16 (18,2%). На рисунке 2 продемонстрировано распределение количества наблюдений для параметра

Таблица 1

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от локализации изменений по отведениям, в которых регистрировалась fQRS

Локализация изменений	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)	3 группа, n (%)
Передняя стенка ЛЖ	7 (43,75)	4 (30,70)	5 (31,25)
Боковая стенка ЛЖ	3 (18,75)	5 (38,46)	1 (6,25)
Нижняя стенка ЛЖ	6 (37,5)	4 (30,70)	10 (62,50)

Примечание: сравнение показателей проводилось по критерию χ^2, различия не являются статистически достоверными (p=0,5).

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

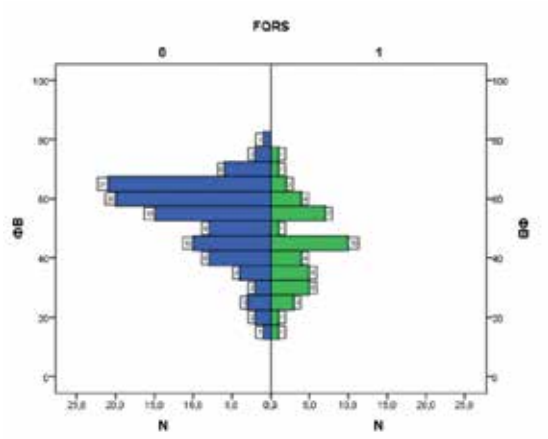


Рис. 3. Взаимосвязь между ФВ и наличием fQRS.

Примечание: 0 — рубцовые изменения отсутствуют, 1 — рубцовые изменения присутствуют.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, fQRS — фрагментация QRS-комплекса, N — количество наблюдений.

fQRS в исследуемых группах. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2, различия являются статистически достоверными (p<0,001).

На рисунке 3 представлены гистограммы распределения ФВ относительно значений переменной fQRS, которые позволяют детально оценить количество наблюдений для каждого значения ФВ. Результат является статистически достоверным (p<0,001).

На рисунке 4 представлен пример ЭКГ с fQRS в отведениях III и aVF у пациентки Г., 37 лет, с пФВ (43%), без рубцовых изменений миокарда по данным ЭхоКГ и МРТ.

Во всех группах были проанализированы отведения ЭКГ, в которых зарегистрировалась fQRS. Для первой группы пациентов было характерно наличие fQRS в отведениях ЭКГ передней стенки ЛЖ, для второй группы пациентов боковой стенки ЛЖ и для третьей группы нижней стенки ЛЖ. Результаты представлены в таблице 1.

Была проанализирована взаимосвязь между fQRS и такими показателями систолической функции миокарда, как ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщиной МЖП. Результаты представлены в таблице 2.



Рис. 4. Пример ЭКГ с fQRS у пациентки с пФВ.

Примечание: fQRS в отведениях III, aVF, патологический зубец Q не зарегистрирован, QRS-комплекс не расширен.

Была обнаружена слабая прямая взаимосвязь между fQRS и КДО, КСО, КСР, КЖР и ФВ. На рисунке 5 показана взаимосвязь между fQRS и КСО. У пациентов без выявленной fQRS показатель КСО наблюдается в диапазоне 20-80 мл. У пациентов с fQRS показатель КСО находится в диапазоне 40-80 мл. Сравнение показателей проводилось по критерию U Манна-Уитни, различия являются статистически достоверными (p<0,001).

Патологический зубец Q был выявлен в первой группе (нФВ) у 20 (65%) пациентов, во второй группе (пФВ) у 10 (35%); в третьей группе (ФВ >50%) у 15 (18%) пациентов. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2, различия являются статистически достоверными (p<0,001) (рис. 6).

Таблица 2

Таблица корреляций показателей систолической функции миокарда и fQRS

		ФВ, %	МЖП, мм	КДО, мл	КСО, мл	КДР, мм	КСР, мм
fQRS	Корреляция Пирсона	-0,316	0,021	0,385	0,340	0,325	0,355
	Значимость	<0,001	0,83	<0,001	<0,001	0,001	0,001
	N	148	108	119	112	110	85

Примечание: слабая взаимосвязь — коэффициент корреляции <0,5, сильная >0,75.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса, N — число наблюдений.

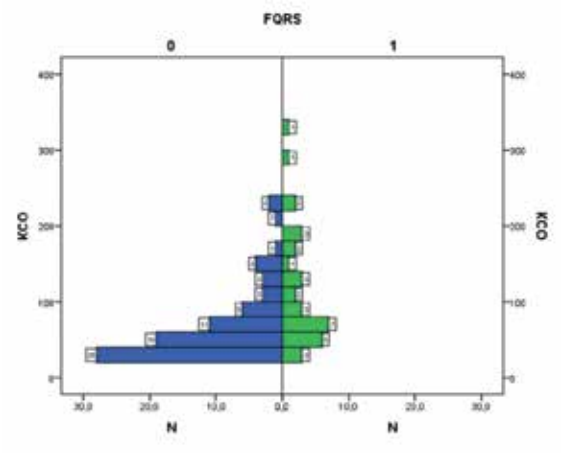


Рис. 5. Взаимосвязь между переменными fQRS и конечным систолическим объемом.

Примечание: 0 — рубцовые изменения отсутствуют, 1 — рубцовые изменения присутствуют.

Сокращения: КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса, fQRS — фрагментация QRS-комплекса, N — количество наблюдений.

Таблица 3

Взаимосвязь изучаемых ЭКГ-признаков с пФВ (40-49%)

	Хи-квадрат Пирсона	Критерий Фишера
fQRS	0,060	0,050
Отведения с fQRS	0,033	
ФРРЖ	0,519	0,403
Морфология ФРРЖ	0,642	
Отведения с ФРРЖ	0,748	
Патологический зубец Q	0,654	0,405

Сокращения: ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

У пациентов с пФВ установлена взаимосвязь с наличием fQRS и отведениями, в которых она регистрировалась (выделено серым), с остальными параметрами взаимосвязи обнаружено не было (табл. 3).

В результате оценки графика ROC-кривых было выявлено, что fQRS имеет большее значение для выявления пациентов с пФВ по сравнению с зубцом Q у пациентов с пФВ (рис. 7).

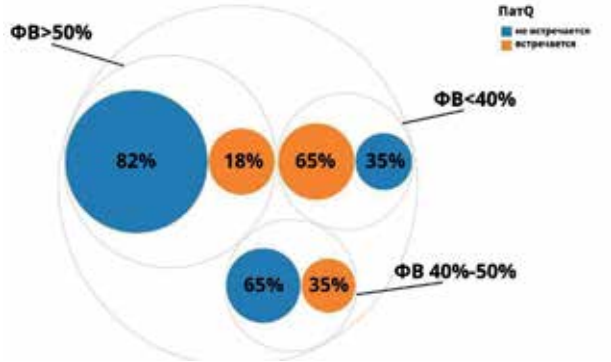


Рис. 6. Встречаемость патологического зубца Q в исследуемых группах.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, ПатQ — патологический зубец Q.

У пациентов с нФВ по результатам проведенного ROC-анализа наибольшей предсказательной способностью обладает зубец Q, а не fQRS (рис. 8).

Была проанализирована встречаемость ФРРЖ в исследуемых группах. ФРРЖ был проанализирован у всех пациентов с комплексом QRS <120 мс.

В 1 группе (нФВ) ФРРЖ зарегистрирован у 2 (6,5%) пациентов, во 2 группе (пФВ) — у 2 (6,9%), в 3 группе (ФВ >50%) — ФРРЖ зарегистрирован у 11 (12,5%) пациентов. Сравнение показателей проводилось по критерию χ^2, различия не являются статистически достоверными (p=0,5).

Изучалась встречаемость ФРРЖ в зависимости от ФВ, взаимосвязь между ФРРЖ и ФВ с помощью анализа корреляции p-Спирмена не была установлена, коэффициент корреляции =0,155. Результаты представлены в таблице 4.

Во всех группах был проведен анализ отведений ЭКГ, в которых был зарегистрирован ФРРЖ.

Также были проанализированы различия морфологии ФРРЖ (волна или зазубрина), в зависимости от исследуемой группы. В 1 группе у 1 (50%) пациента выявлялась ФРРЖ с зазубриной, у 1 (50%) — с волной. Во 2 группе у 1 (50%) пациента — зазубрина, у 1 (50%) — волна. В 3 группе у 2 (18,2%) пациентов — зубец, у 9 (81,8%) — волна, различия в группах не были статистически достоверны.

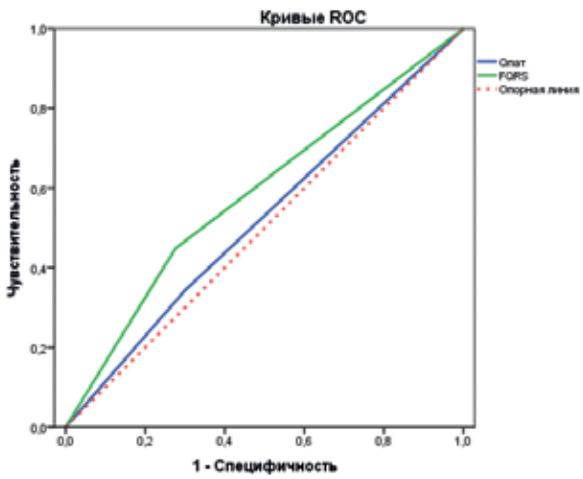


Рис. 7. ROC-кривые для патологического зубца Q и fQRS у пациентов с пФВ.
Сокращения: fQRS — фрагментация QRS-комплекса, Qпат — патологический зубец Q.

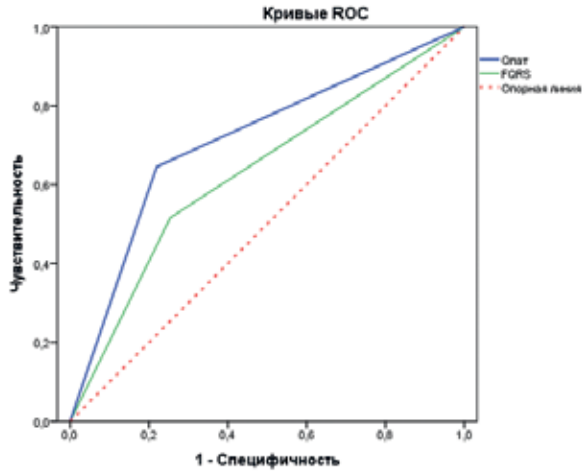


Рис. 8. ROC-кривые для патологического зубца Q и fQRS у пациентов с пФВ.
Сокращения: fQRS — фрагментация QRS-комплекса, Qпат — патологический зубец Q.

Таблица 4

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от ЭКГ-отведений регистрации ФРРЖ

Локализация изменений	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)	3 группа, n (%)
Передняя стенка ЛЖ	0	1 (50)	2 (20)
Боковая стенка ЛЖ	0	0	1 (10)
Нижняя стенка ЛЖ	2 (100)	1 (50)	7 (70)

Примечание: сравнение показателей проводилось по критерию χ^2, различия не являются статистически достоверными (p=0,7).
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

Была изучена взаимосвязь между показателями ФВ, КДО, КСО, КДР, КСР, толщина МЖП и ФРРЖ. Значимых корреляций обнаружено не было.

Проведен анализ распределения пациентов в исследуемых группах в зависимости от продолжительности QRS-комплекса (рис. 9). Продолжительность QRS имеет обратную зависимость от ФВ, что следует из среднего значения (мс) и доверительного интервала. Результаты представлены в таблице 5. У 23 пациентов ширина комплекса QRS превышала 120 мс. В группе с сФВ — у 7 обследованных, с пФВ — у 8 обследованных, с нФВ — у 8.

Среднее количество ЖЭК у пациентов в исследовании составило 2685,16 в сут., а среднеквадратичное отклонение — 7119, это означает, что между пациентами существует большой разброс значений ЖЭК — от 0 до 36721. Не было выявлено взаимосвязи между количеством ЖЭК и ФВ (коэффициент корреляции =-0,058). Результат является статистически достоверным (p=0,16).

В результате корреляционного анализа взаимосвязи между ФВ и ЖТ не обнаружено, коэффициент корреляции =-0,251. Анализ с использованием ROC-кривой также не показал достоверных результатов.

Для удобства визуального представления полученной информации по трём группам, далее представлена сводная таблица 6.

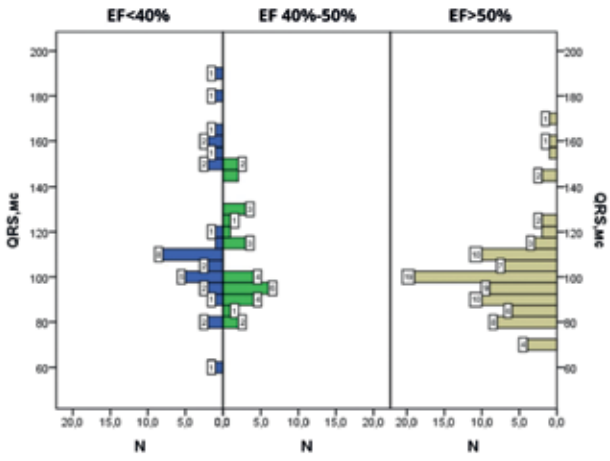


Рис. 9. Различие групп по продолжительности QRS-комплекса.
Сокращения: ФВ — фракция выброса, N — количество наблюдений.

В целом в исследовании был проведен анализ взаимосвязи ЭКГ-признаков, отражающих нарушения процессов деполяризации и параметров, характеризующих дисфункцию ЛЖ. Статистический анализ fQRS в исследуемых группах выявил, что у пациентов с сФВ данный ЭКГ-признак, как правило, отсутствует. Установлено, что у 62,5% (10) пациентов fQRS зарегистрированы в отведениях, соответствующих

Таблица 5

Распределение пациентов в исследуемых группах в зависимости от продолжительности QRS-комплекса

	1 группа		2 группа		3 группа	
Среднее значение (мс)	117,3		108,3		100	
СКО (мс)	30,9		21,8		18,6	
Минимальное значение (мс)	60		80		68	
Максимальное значение (мс)	190		152		172	
Доверительный интервал 95% (нижнее и верхнее значение) (мс)	106	129	100	116,6	96	104
Количество наблюдений	31		29		85	

Примечание: сравнение показателей проводилось по критерию U Манна-Уитни, различия являются статистически достоверными (p=0,004).

Сокращение: СКО — среднеквадратичное отклонение.

Таблица 6

Сводная информация по трём группам ФВ

			1 группа		2 группа		3 группа	
N			31		29		88	
fQRS	Зарегистрировано		16 (51,6%)		13 (44,8%)		16 (18,2%)	
	Локализации изменений	Передняя стенка ЛЖ	7 (43,75)		4 (30,70)		5 (31,25)	
		Боковая стенка ЛЖ	3 (18,75)		5 (38,46)		1 (6,25)	
		Нижняя стенка ЛЖ	6 (37,5)		4 (30,70)		10 (62,50)	
Патологический зубец Q (зарегистрировано)			20 (65%)		10 (35%)		15 (18%)	
ФРРЖ	Зарегистрировано		2 (6,5%)		2 (6,9%)		11 (12,5%)	
	Локализации изменений	Передняя стенка ЛЖ	0		1 (50)		2 (20)	
		Боковая стенка ЛЖ	0		0		1 (10)	
		Нижняя стенка ЛЖ	2 (100)		1 (50)		7 (70)	
	Морфология 1 (50%)		волна	зазубрина	волна	зазубрина	волна	зазубрина
			1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	
QRS	Среднее значение (мс)		117,3		108,3		100	
	СКО (мс)		30,9		21,8		18,6	
	Минимальное значение (мс)		60		80		68	
	Максимальное значение (мс)		190		152		172	
	Доверительный интервал 95% (нижнее и верхнее значение) (мс)		106	129	100	116,6	96	104

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СКО — среднеквадратичное отклонение, ФРРЖ — феномен ранней реполяризации желудочков, fQRS — фрагментация QRS-комплекса.

нижней стенке ЛЖ. Статистический анализ ФРРЖ в исследуемых группах показал близкие значения для групп с нФВ и пФВ, у большинства пациентов ФРРЖ отсутствовал. Патологический зубец Q чаще регистрировался у пациентов с нФВ (1 группа). Чтобы проверить, можно ли предсказать потенциальное попадание пациентов в группу с пФВ, была использована модель логистической регрессии. В результате проведенного анализа было установлено, что наибольшее прогностическое значение для выявления пациентов с пФВ имеет fQRS.

Таким образом, fQRS достоверно чаще наблюдался при снижении ФВ — как в группе с пФВ, так и с нФВ. Такая же зависимость была характерна для патологического зубца Q, и для увеличенной продолжительности QRS-комплекса. Но именно fQRS в целом оказалась более показательным маркером, чем патологический зубец Q в отношении выявления снижения ФВ. Гораздо реже у пациентов в исследуемых группах наблюдался ФРРЖ, статистически значимых корреляций между ним и ФВ выявлено не было, также не было выявлено взаимосвязи между ЖНР и систолической дисфункцией ЛЖ.

Обсуждение

В данной работе мы анализировали взаимосвязь снижения ФВ как с традиционными ЭКГ-признаками, ассоциированными со структурными изменениями миокарда (патологический зубец Q, продолжительность QRS-комплекса, ЖНР), так и относительно новыми и менее изученными (fQRS, ФРРЖ).

В нашем исследовании патологический зубец Q чаще регистрировался в группе пациентов с нФВ (почти в 2 раза чаще, чем у пациентов с пФВ), что согласуется с данными ряда работ, где также бы-

ла продемонстрирована связь этого ЭКГ-признака со снижением ФВ <40% [45, 46]. Наличие патологического зубца Q на ЭКГ, как правило, указывает на имеющиеся рубцовые изменения миокарда. Со структурными изменениями миокарда также связано и увеличение продолжительности QRS-комплекса, и по данным литературы, QRS >120 мс у пациентов со снижением ФВ встречается у 14-47% пациентов [47]. В нашем исследовании также наибольшая продолжительность QRS-комплекса была выявлена среди пациентов с ФВ <40% и >110 мс. При этом как у пациентов с пФВ, так и у пациентов с сФВ продолжительность QRS-комплекса наиболее часто была в диапазоне от 80 мс до 100 мс. Таким образом, ни наличие патологического зубца Q, ни продолжительность QRS-комплекса не позволили нам выделить группу пациентов с пФВ.

ЖНР (ЖЭК, ЖТ) хоть и не являются ЭКГ-признаками, указывающими на структурные изменения миокарда и снижение ФВ, однако часто рассматриваются именно во взаимосвязи с ХСН как проявление измененной деполяризации, связанной с фиброзом миокарда [48]. Однако мы не выявили взаимосвязи между количеством ЖЭК, наличием ЖТ и снижением ФВ. Как известно, снижение ФВ <40% считается фактором высокого риска внезапной сердечной смерти (ВСС), однако лишь 13% ВСС случаются у пациентов с нФВ [49]. В последнее время многие исследователи [50-54] говорят о том, что только ФВ недостаточно для стратификации риска развития ЖНР, и полученные нами данные подтверждают это мнение.

В нашем исследовании была установлена взаимосвязь между наличием относительно нового ЭКГ-показателя — fQRS и систолической дисфункцией миокарда ЛЖ. В настоящее время большинство ученых рассматривают fQRS как маркер высокого риска развития аритмических событий и ВСС, в т.ч. у пациентов с нФВ, а также он является ЭКГ-признаком, ассоциированным с фиброзом миокарда различного генеза. Нам удалось найти небольшое количество исследований, в которых fQRS рассматривали как признак снижения ФВ. В частности, в работе Zhao Q, et al. получены сходные с нашими результаты: у пациентов с инфарктом миокарда наличие fQRS было ассоциировано с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида и снижением ФВ [55]. А в недавнем исследовании 2020г на 500 здоровых лицах была продемонстрирована взаимосвязь fQRS с региональной диастолической дисфункцией ЛЖ [35].

Несмотря на то, что в основе возникновения ФРРЖ на ЭКГ также могут лежать и структурные изменения миокарда, нами не была установлена взаимосвязь между наличием этого ЭКГ-паттерна и снижением ФВ. Вероятно, ФРРЖ следует рассматривать в первую очередь как маркер электрической нестабильности миокарда, указывающий на высокий риск развития ЖНР, но не на систолическую дисфункцию ЛЖ.

Важной задачей нашей работы был поиск ЭКГ-признаков, способных указывать на пФВ. Несмотря на то, что наиболее часто в исследуемых группах регистрировался патологический зубец Q, именно fQRS оказалась маркером, в большей степени ассоциированным с пФВ.

Ограничения исследования. Анализ значимости отведений и морфологии ФРРЖ и fQRS был ограничен в связи с небольшим количеством наблюдений. Также не была определена риск-стратификационная значимость исследуемых ЭКГ-признаков, т.к. это не входило в цели исследования.

Заключение

ЭКГ остается ведущим скрининговым методом обследования, позволяющим заподозрить патологию сердечно-сосудистой системы. Однако традиционных ЭКГ-признаков недостаточно для решения задачи по выявлению больных с пФВ. Следует обращать внимание на пациентов с выявленным fQRS, который может быть не только маркером высокого риска развития ЖНР или структурных изменений миокарда, но и признаком, указывающим на умеренное снижение ФВ. В рутинной практике поиск fQRS может повысить роль ЭКГ в выявлении таких пациентов.

Также в настоящее время крайне актуален вопрос риск-стратификации пациентов с нФВ. Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают необходимость дальнейшего исследования риск-стратификационной значимости известных маркеров электрической нестабильности миокарда и разработки новых подходов к риск-стратификации пациентов со снижением ФВ, основанных не только на уровне снижения ФВ и наличии желудочковой аритмии, но и на наличии других прогностически значимых ЭКГ-признаков.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Литература/References

1. Braunwald E. Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. N Engl J Med. 1997;337:1360-9. doi:10.1056/NEJM199711063371906.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiia. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
4. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. BMJ. 2019;364:l223. doi:10.1136/bmj.l223.
5. Sandhu AT, Tisdale RL, Rodriguez F, et al. Disparity in the Setting of Incident Heart Failure Diagnosis. Circ Heart Fail. 2021;14(8):e008538. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008538.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. JACC Heart Fail. 2022;10(3):184-97. doi:10.1016/j.jchf.2021.11.006.
8. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018;20(7):1139-45. doi:10.1002/ejhf.1160.
9. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(24):2885-96. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.001.
10. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37(5):455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehv464.
11. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1569-73. doi:10.1002/ejhf.1058.
12. Daamen M, Brunner-la Rocca H, Tan FE, et al. Clinical diagnosis of heart failure in nursing home residents based on history, physical exam, BNP and ECG: Is it reliable? European Geriatric Medicine. 2017;8(1):59-65. doi:10.1016/j.eurger.2016.10.003.
13. van Ommen AM, Kessler EL, Valstar G, et al. Electrocardiographic Features of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review. Front Cardiovasc Med. 2021;8:772803. doi:10.3389/fcvm.2021.772803.
14. Coronel R, Wilders R, Verkerk AO, et al. Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(12):2432-41. doi:10.1016/j.bbadis.2013.04.002.
15. Ding WY, Cooper R, Todd D, et al. Natural progression of QRS duration in ICD-only patients. J Interv Card Electrophysiol. 2018;53(1):47-51. doi:10.1007/s10840-018-0394.
16. Magnani JW, Wang N, Nelson KP, et al. Electrocardiographic PR Interval and Adverse Outcomes in Older Adults. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2013;6(1):84-90. doi:10.1161/CIRCEP.112.975342.
17. Alawieh H, El Chemaly T, Alam S, et al. Towards Point-of-Care Heart Failure Diagnostic Platforms: BNP and NT-proBNP Biosensors. Sensors. 19(22):5003. doi:10.3390/s19225003.
18. Olesen LL, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. ESC Heart Fail. 2016;3(1):44-52. doi:10.1002/ehf2.12067.
19. Nikolaidou T, Samuel NA, Marincowitz C, et al. Electrocardiographic characteristics in patients with heart failure and normal ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2020;25(1):e12710. doi:10.1111/anec.12710.
20. Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: The road to repair is paved with perils. J Mol Cell Cardiol. 2014;70:83-91. doi:10.1016/j.yjmcc.2013.10.018.
21. Parmon EV, Treshkur TV, Gordeeva MS. Modern ideas about the role of electrocardiography in the determination of myocardial fibrosis and the diagnosis of primary arrhythmogenic syndromes for the prevention of sudden cardiac death. Translyacionnaya medicina. 2020:533-63. (In Russ.) Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Гордеева М.С. Современные представления о роли электрокардиографии в определении фиброза миокарда и диагностике первичных аритмогенных синдромов для профилактики внезапной сердечной смерти. Трансляционная медицина. 2020:533-63.
22. Tangwiwat C, Kaolawanich Y, Krittayaphong R. Electrocardiographic predictors of myocardial fibrosis and apical hypertrophic cardiomyopathy. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019;24(2):e12612. doi:10.1111/anec.12612.
23. Kadi H, Kevser A, Ozturk A, et al. Fragmented QRS Complexes Are Associated with Increased Left Ventricular Mass in Patients with Essential Hypertension. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013;18(6):547-54. doi:10.1111/anec.12070.
24. Eyuboglu M. Fragmented QRS as a Marker of Myocardial Fibrosis in Hypertension: a Systematic Review. Curr Hypertens Rep. 2019;21(10):73. doi:10.1007/s11906-019-0982-3.
25. Bozbeyoğlu E, Yıldırımtürk Ö, Yazıcı S, et al. Fragmented QRS on Admission Electrocardiography Predicts Long-Term Mortality in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2016;21(4):352-7. doi:10.1111/anec.12314.
26. Kanjanahattakij N, Rattanawong P, Riangwiwat T, et al. Fragmented QRS and mortality in patients undergoing percutaneous intervention for ST-elevation myocardial infarction: Systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018;23(6):e12567. doi:10.1111/anec.12567.
27. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Unal B, et al. The prognostic value of the combined use of QRS distortion and fragmented QRS in patients with acute STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Electrocardiol. 2018;51(2):210-7. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.09.014.
28. Gordeeva MS, Parmon EV, Karlina VA, et al. Fragmented QRS complex as a marker of myocardial fibrosis in patients with coronary artery disease. Science and Innovations in Medicine. 2022;7(2):95-102. (In Russ.) Гордеева М.С., Пармон Е.В., Карлина В.А. и др. Фрагментация QRS-комплекса как маркер фиброза миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наука и инновации в медицине. 2022;7(2):95-102. doi:10.35693/2500-1388-2022-7-2-95-102.
29. Parmon EV, Gordeeva MS, Kurilenko TA, et al. QRS complex fragmentation — an important marker of abnormal depolarization. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):90-5. (In Russ.) Пармон Е.В., Гордеева М.С., Куриленко Т.А. и др. Фрагментация QRS-комплекса — важный электрокардиографический маркер нарушения деполяризации. Российский кардиологический журнал. 2017;(8):90-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-90-95.
30. Ogura S, Nakamura K, Morita H, et al. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J. 2020;84(3):487-94. doi:10.1253/circj.CJ-19-0968.
31. Lu X, Wang W, Zhu L, et al. Prognostic Significance of Fragmented QRS in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiology. 2017;138(1):26-33. doi:10.1159/000471845.
32. Rattanawong P, Riangwiwat T, Prasitlumkum N, et al. Baseline fragmented QRS increases the risk of major arrhythmic events in Brugada syndrome: Systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2018;23(2):e12507. doi:10.1111/anec.12507.
33. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Mekraksakit P, et al. Baseline fragmented QRS is associated with increased all-cause mortality in heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2019;24(2):e12597. doi:10.1111/anec.12597.
34. Liu P, Wu J, Wang L, et al. The prevalence of fragmented QRS and its relationship with left ventricular systolic function in chronic kidney disease. J Int Med Res. 2020;48(4):300060519890792. doi:10.1177/0300060519890792.
35. Nikoo MH, Jamali Z, Razeghian-Jahromi I, et al. Fragmented QRS as an early predictor of left ventricular systolic dysfunction in healthy individuals: a nested case-control study in the era of speckle tracking echocardiography. Cardiovasc Ultrasound. 2020;18(33). doi:10.1186/s12947-020-00216-z.
36. Bayramoğlu A, Taşolar H, Bektaş O, et al. Association between fragmented QRS complexes and left ventricular dysfunction in healthy smokers. Echocardiography. 2019;36(2):292-6. doi:10.1111/echo.14223.
37. Miragoli M, Goldoni M, Demola P, et al. Left ventricular geometry correlates with early repolarization pattern in adolescent athletes. Scand J Med Sci Sports. 2019;29(11):1727-35. doi:10.1111/sms.13518.
38. Azevedo PO, Guerreiro C, Ladeiras-Lopes R, et al. Early Repolarization Pattern and Left Ventricular Mass in Hypertrophic Cardiomyopathy. Cardiology. 2020;145(5):303-8. doi:10.1159/000505639.
39. Gordeeva MS, Zemskov IA, Sokolova AA, et al. Early repolarization on ECG (early repolarization pattern and syndrome). Translational Medicine. 2018;5(4):23-34. (In Russ.) Гордеева М.С., Земсков И.А., Соколова А.А. и др. ЭКГ — признаки ранней реполяризации желудочков (феномен и синдром ранней реполяризации желудочков). Трансляционная медицина. 2018;5(4):23-34. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-4-23-34.
40. Cheng YJ, Li ZY, Yao FJ, et al. Early repolarization is associated with a significantly increased risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in patients with structural heart diseases. Heart Rhythm. 2017;14(8):1157-64. doi:10.1016/j.hrthm.2017.04.022.
41. Cheng Y, Zhao XX, Pan SP, et al. Association of early repolarization pattern with cardiovascular outcomes in middle-aged population: A cohort study Clin Cardiol. 2020;43(12):1601-8. doi:10.1002/clc.23488.

42. Ikeda-Yorifuji I, Yamada T, Tamaki S, et al. Prediction of sudden cardiac death in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction by ADMIRE-HF risk score and early repolarization pattern. J Nucl Cardiol. 2020;27(3):992-1001. doi:10.1007/s12350-019-01639-6.
43. Das MK, Zipes DP. Fragmented QRS: a predictor of mortality and sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2009;6 (3 Suppl):S8-14. doi:10.1016/j.hrthm.2008.10.019.
44. MacFarlane PW, Antzelevitch C, Haissaguerre M, et al. The early repolarization pattern: A consensus paper. J Am Coll Cardiol. 2015;66(4):470-7. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.033.
45. López-Castillo M, Aceña Á, Pello-Lázaro AM, et al. Prognostic value of initial QRS analysis in anterior STEMI: Correlation with left ventricular systolic dysfunction, serum biomarkers, and cardiac outcomes. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2021;26(1):e12791. doi:10.1111/anec.12791.
46. Delewi R, Ijff G, van de Hoef TP, et al. Pathological Q Waves in Myocardial Infarction in Patients Treated by Primary PCI. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(3):324-31. doi:10.1016/j.jcmg.2012.08.018.
47. Akgun T, Kalkan S, Tigen KM, Variations of QRS morphology in patients with dilated cardiomyopathy; clinical and prognostic implications. J Cardiovasc Thorac Res. 2014;6(2):85-9. doi:10.5681/jcvtr.2014.019.
48. Boyle N. A Clinical Review of Ventricular Arrhythmias in Patients with Congestive Heart Failure. EMJ Cardiol. 2019. doi:10.33590/emjcardiol/18-00058R1.
49. Wellens HJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. Eur Heart J. 2014;35(25):1642-51. doi:10.1093/eurheartj/ehu176.
50. Rusnak J, Behnes M, Weiß C, et al. Impact of Left Ventricular Ejection Fraction on Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in Recipients of Implantable Cardioverter Defibrillators. Cardiology. 2020;145(6):359-69. doi:10.1159/000504876.
51. Dong Y, Shi Y, Wang J, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmia in Elderly Patients with Coronary Heart Disease. Cardiol Res Pract. 2021;2021:2283018. doi:10.1155/2021/2283018.
52. Ramírez J, Orini M, Mincholé A, et al. Sudden cardiac death and pump failure death prediction in chronic heart failure by combining ECG and clinical markers in an integrated risk model. PLoS One. 2017;12(10):e0186152. doi:10.1371/journal.pone.0186152.
53. al Badarin FJ, Peri-Okonny P. The quest to improve sudden cardiac death prediction using sympathetic innervation scintigraphy: Chasing a mirage? J Nucl Cardiol. 2020;27(3):1002-4. doi:10.1007/s12350-019-01741-9.
54. Wu KC, Calkins H. Powerlessness of a Number: Why Left Ventricular Ejection Fraction Matters Less for Sudden Cardiac Death Risk Assessment. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(10):e005519. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005519.
55. Zhao Q, Zhang R, Hou J, et al. Relationship between Fragmented QRS and NT-proBNP in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. Acta Cardiol Sin. 2018;34(1):13-22. doi:10.6515/ACS.201801_34(1).20170903A.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5125
doi:10.15829/1560-4071-2022-5125
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Имеет ли смысл изучение вариабельности сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы?

Архипов М. В.[1], Марков Н. С.[1,2], Божко Я. Г.[1], Ушенин К. С.[1,2,3], Соловьева О. Э.[2,3]

Цель. Изучить характеристики вариабельности ритма сердца (ВРС) на эпизодах пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) и синусовом ритме (СР) в структуре единой записи суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру и оценить наличие и характер их взаимосвязей.
Материал и методы. Проанализировано 37 записей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, полученных у пациентов с пароксизмальной формой ФП. Для анализа отбирали записи из открытой базы данных LTAFDB (n=26), а также из базы длительного хранения “Миокард-холтер” Свердловской областной клинической больницы № 1 (n=11). Каждая запись содержала не менее 120 мин СР и не менее 120 мин ритма пароксизмальной ФП. 48 индексов ВРС рассчитывали независимо для СР и для эпизодов ФП, после чего полученные для каждой записи 96 параметров ВРС подвергли разведочному анализу данных.
Результаты. Анализ ВРС на пароксизме ФП продемонстрировал статистически значимое увеличение индексов RMSSD, SD1, pNN50, что подтвердило значимость парасимпатических влияний в регуляции данного вида ритма. Несмотря на то, что одиночные показатели ВРС при ФП напрямую не связаны с какими-либо одиночными показателями, измеренными на СР, мы показали, что ритм ФП не является полностью хаотическим и независимым от характеристик вариабельности исходного СР. Мы установили, что для части индексов ВРС, определенных на ритме пароксизма ФП (PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2), до 74% дисперсии этих индексов может быть объяснено с помощью многопараметрических линейных моделей, включающих по 4 индекса ВРС для СР и взятых в качестве предикторов. Показано, что среди всех индексов, проанализированных в работе, только индекс PAF_HTI, рассчитанный на ритме пароксизма ФП, имел умеренную отрицательную корреляционную взаимосвязь с длительностью пароксизма изучаемой аритмии (r=0,60, p<0,01).
Заключение. Показано, что изучение индексов ВРС на пароксизме ФП обладает широким клиническим и электрофизиологическим потенциалом. В работе предложены статистические модели, демонстрирующие взаимосвязь между ВРС на СР и на ритме пароксизма ФП. Показатель PAF_HTI, оцененный на эпизодах ФП, продемонстрировал связь с длительностью пароксизма изучаемой аритмии, что предполагает целесообразность использования характеристик ВРС на ФП для оценки возможности восстановления СР.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, разведочный анализ данных.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург; [2]ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург; [3]ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия.

Архипов М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, г.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-3601-9830, Марков Н. С. — лаборант-исследователь центральной научно-исследовательской лаборатории, аспирант, ORCID: 0000-0001-8913-9962, Божко Я. Г.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии, с.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4401-2209, Ушенин К. С. — м.н.с. центральной научно-исследовательской лаборатории, ассистент кафедры интеллектуальных информационных технологий, м.н.с. лаборатории трансляционной медицины и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0575-3506, Соловьева О. Э. — д.ф.-м.н., профессор, директор, зав. лабораторией математического моделирования в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yakov-bozhko@yandex.ru

ВРС — вариабельность ритма сердца, НС — нервная система, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

Рукопись получена 15.06.2022
Рецензия получена 04.07.2022
Принята к публикации 07.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Архипов М. В., Марков Н. С., Божко Я. Г., Ушенин К. С., Соловьева О. Э. Имеет ли смысл изучение вариабельности сердечного ритма при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий во время регистрации эпизода аритмии в структуре записи суточного мониторирования электрокардиограммы? *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5125. doi:10.15829/1560-4071-2022-5125. EDN VIQVSJ

Does it make sense to study heart rate variability in episodes of paroxysmal atrial fibrillation during the 24-hour electrocardiographic monitoring?

Arkhipov M. V.[1], Markov N. S.[1,2], Bozhko Ya. G.[1], Ushenin K. S.[1,2,3], Solovieva O. E.[2,3]

Aim. To study the characteristics of heart rate variability (HRV) in episodes of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm (SR) during the 24-hour Holter electrocardiographic (ECG) monitoring and to assess the presence and nature of their relationships.
Material and methods. We analyzed 37 records of 24-hour Holter ECG monitoring obtained from patients with paroxysmal AF. For analysis, records were selected from the Long Term Atrial Fibrillation database (LTAFDB) (n=26), as well as from the long-term storage database “Myocard-holter” of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1 (n=11). Each record contained at least 120 min of SR and at least 120 min of paroxysmal AF episodes. In addition, 48 HRV indices were calculated independently for SR and for AF episodes, after which the 96 HRV parameters obtained for each record were subjected to exploratory data analysis.
Results. Analysis of HRV in AF paroxysm showed a significant increase in the RMSSD, SD1, pNN50 indices, which confirmed the great importance of parasympathetic influence in the regulation of AF. Despite the fact that single HRV parameters in AF are not directly related to any single parameters in SR, we have shown that the AF is not completely chaotic and independent of the characteristics of baseline HR variability. We found that for some of the HRV indices determined during AF paroxysm (PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN,

PAF_SD2), up to 74% of the variance of these indices can be explained using multivariate linear models, including 4 HRV indices for SR and taken as predictors. It was shown that among all the indices analyzed, only the PAF_HTI, calculated in paroxysmal AF, had a moderate negative correlation with the duration of AF episodes (r=0,60, p<0,01).

Conclusion. It is shown that the study of HRV indices on AF paroxysm has a wide clinical and electrophysiological potential. The paper proposes statistical models that demonstrate the relationship between HRV in SR and in the rhythm of AF episode. The PAF_HTI index, assessed on episodes of AF, showed a relationship with the duration of AF episodes, which suggests the expediency of using HRV characteristics on AF to assess the possibility of SR recovery.

Keywords: heart rate variability, paroxysmal atrial fibrillation, 24-hour Holter ECG monitoring, exploratory data analysis.

Relationships and Activities: none.

[1]Ural State Medical University, Yekaterinburg; [2]B. N. Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg; [3]Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia.

Arkhipov M. V. ORCID: 0000-0003-3601-9830, Markov N. S. ORCID: 0000-0001-8913-9962, Bozhko Ya. G.* ORCID: 0000-0003-4401-2209, Ushenin K. S. ORCID: 0000-0003-0575-3506, Solovieva O. E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Corresponding author: yakov-bozhko@yandex.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 04.07.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Arkhipov M. V., Markov N. S., Bozhko Ya. G., Ushenin K. S., Solovieva O. E. Does it make sense to study heart rate variability in episodes of paroxysmal atrial fibrillation during the 24-hour electrocardiographic monitoring? *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5125. doi:10.15829/1560-4071-2022-5125. EDN VIQVSJ

Ключевые моменты

- В данном исследовании демонстрируется, что вариабельность сердечного ритма, измеренная на пароксизме ФП, предоставляет клинически значимую информацию.
- Применялись подходы разведочного анализа для выявления закономерностей в анализируемых данных. Показана клиническая значимость индекса HTI на ритме ФП.
- При помощи линейных моделей расширена интерпретация показателей вариабельности сердечного ритма при пароксизме аритмии.

Key messages

- This study demonstrates that heart rate variability measured on paroxysmal atrial fibrillation provides clinically relevant information. Exploratory analysis approaches were used to identify patterns in the analyzed data.
- The clinical significance of the HTI index on atrial fibrillation rhythm is shown.
- With the help of linear models, the interpretation of heart rate variability indicators in atrial fibrillation episodes has been expanded.

На сегодняшний день можно выделить от 40 до 60 индексов, которые активно используются в анализе вариабельности ритма сердца (ВРС) [1, 2]. Традиционно индексы ВРС измеряются и интерпретируются исключительно на синусовом ритме (СР), поскольку многие авторы отмечают, что ритм во время эпизодов аритмий, в частности, фибрилляции предсердий (ФП), носит хаотический характер [3].

В нашем исследовании мы сделали предположение, что несмотря на хаотичность ритма ФП, некоторые его свойства могут быть связаны с параметрами ВРС на СР, а изучение индексов ВРС на ритме пароксизма ФП может дать дополнительную клинически значимую информацию о течении исследуемой аритмии. Данная работа отличается от предыдущих измерений ВРС при пароксизмальной форме ФП [4, 5] автоматическими подходами к детектированию эпизодов аритмии, а также использованием методов разведочного анализа данных из пакетов для машинного обучения в целях направленного поиска внутренних закономерностей в структуре анализируемых данных. Это позволило нам предложить клиническое значение индекса HTI, измеренного на ритме пароксизма ФП, а также перенести интерпретацию индексов ВРС для регулярного ритма на ритм ФП, используя многопараметрические линейные модели.

Материал и методы

В данной работе исследовались ретроспективные данные суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), полученные из базы данных пациентов с пароксизмальной формой ФП “Long Term Atrial Fibrillation Database” (LTFADB), представленной в открытом хранилище медицинских сигналов Physionet [6], а также из базы длительного хранения “Миокард-холтер” Свердловской областной клинической больницы № 1. Для разметки оригинальных данных был реализован алгоритм автоматического обнаружения ФП [7]. Критерием отбора записей было наличие суммарно не <120 мин эпизодов СР и не <120 мин пароксизмальной ФП, поскольку многие индексы ВРС могут быть рассчитаны только на длинных эпизодах ЭКГ. Заметим, что записи не содержали других нарушений сердечного ритма и проводимости миокарда, кроме ФП. Согласно данному критерию, из 84 записей, представленных в LTAFDB, были отобраны 26 (возраст пациентов 67±11 лет, 13 мужчин и 13 женщин). Из имевшихся 45 записей ба-

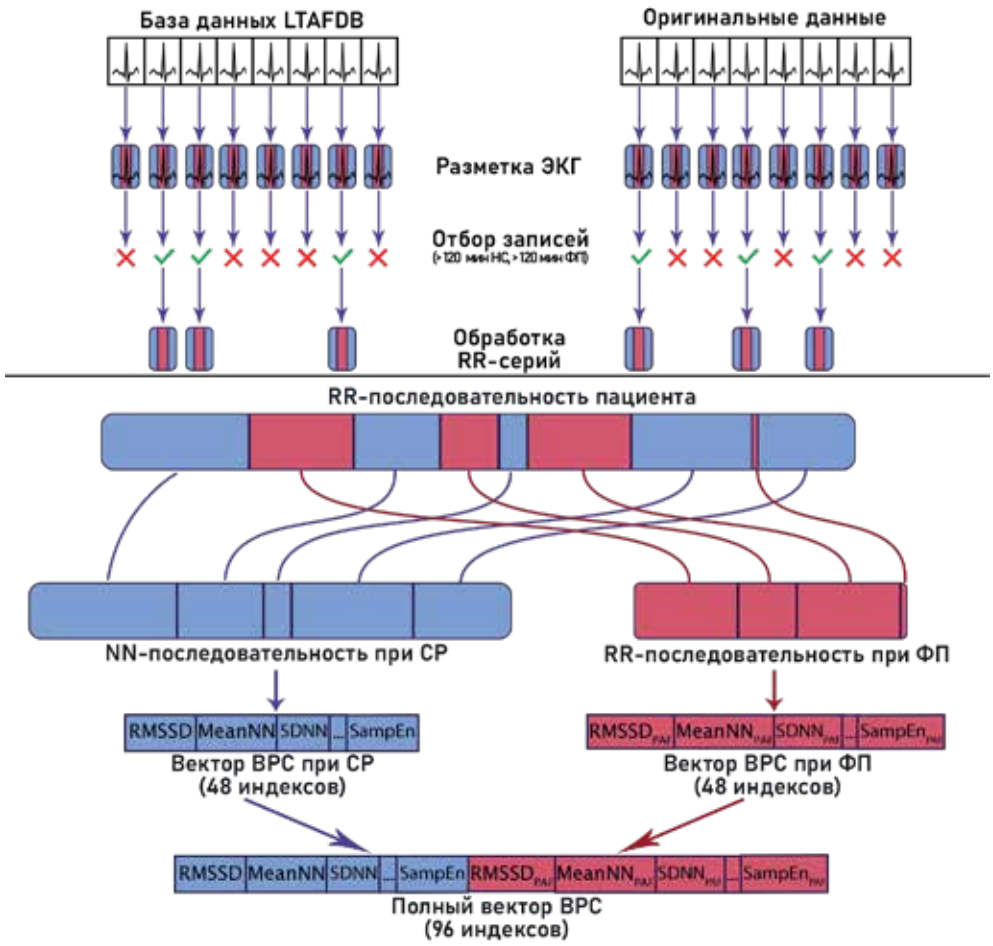


Рис. 1. Дизайн исследования.
Примечание: из записи ЭКГ пациентов выделяются длительные эпизоды СР и ритма ФП. Для каждого типа ритма независимо рассчитываются индексы ВРС.
Сокращения: ВРС — вариабельность ритма сердца, НС — нервная система, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография.

зы СОКБ № 1 были отобраны 11 (возраст пациентов 62±9 лет, 6 мужчин и 5 женщин). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГАУЗ СО СОКБ № 1, пациенты дали информированное добровольное согласие на использование в исследовании записей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Рисунок 1 демонстрирует схему процедуры предобработки данных, состоящую из нескольких шагов: разметка ЭКГ на эпизоды СР и ритма ФП, автоматическая фильтрация эктопических пиков [8] и их исключение из анализа, подсчет индексов ВРС для каждого из анализируемых видов ритма. Далее для каждой отобранной записи были определены последовательности RR-интервалов, которые были разбиты на меньшие RR-серии, согласно имеющейся разметке ритмов. RR-серии для каждого типа ритма были вслед соединены в единые последовательности. Следовательно, каждая отобранная запись предоставляет объединенную NN-последовательность для СР и объединенную RR-последовательность для ритма ФП.

Были рассчитаны 48 индексов ВРС для NN-последовательностей при СР и 48 индексов ВРС для RR-последовательностей при ФП (рис. 2) с помощью программного пакета NeuroKit2. Среди рассчитываемых индексов ВРС для обоих типов ритма выделяются следующие группы: индексы частоты ритма (MeanNN, MedianNN) [1]; индексы быстрой ВРС (RMSSD, SDSD, CVSD pNN50, pNN20, SD1, SD1d, SD1a) [1, 9]; индексы медленной ВРС (SD2, SD2d, SD2a, SDNN, SDNNd, SDNNa, MadNN, CVNN, MCVNN, IQRNN) [1, 9]; геометрические индексы (HTI, TINN) [1]; индексы частотного домена (LF, HF, LFn, HFn, LF/HF) [1]; индексы, аппроксимирующие энтропию (SampEn, ApEn) [1], индексы главных компонент распределения на графике Пуанкаре (S, SD1/SD2, CVI, CSI, CSI Modified) [1, 10]; индексы фрагментации ритма (PIP, IALS, PAS, PSS) [11]; индексы асимметрии ускорения и замед-



● — Статистически значимая разница между средними значениями

■ — Статистически значимая разница между дисперсиями

Рис. 2. Графики распределений индексов ВРС при СР и ФП.

Примечание: графики сгруппированы по типам индексов. Оранжевыми линиями отмечены медианы (Q2). Ящики отображают интерквантильный радиус (IQR =Q3-Q1). Точками отмечены выбросы, найденные согласно правилу: val <Q1-1,5*IQR или val >Q3+1,5*IQR. Усами обозначены пороговые диапазоны выбросов. Круги и квадраты над графиками означают наличие статистически значимого отличия среднего значения или дисперсии индекса между ритмами, соответственно. Различными цветами выделены группы индексов согласно их описанию в тексте. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

ления пульса (C1a, C1d, Ca, Cd, C2a, C2d) [9]; индексы, основанные на сдвиге графика Пуанкаре относительно линии идентичности (AI, PI, SI, GI) [12]. Заметим, что ранее интерпретации индексов ВРС были основаны на анализе СР. Возможные интерпретации характеристик ВРС для пароксизмов ФП, предложенные нами, приведены ниже в Обсуждении. Далее по тексту стандартные аббревиатуры (RMSSD, SDNN, AI и т.д.) без префикса обозначают индексы при СР. Аббревиатуры с префиксом PAF (PAF_RMSSD, PAF_SDNN, PAF_AI и т.д.) обозначают индексы на ритме ФП.

Для анализа данных были построены матрицы корреляций между индексами. Для анализа связей между ВРС пароксизмального и регулярного ритмов мы реализовали построение всех возможных множественных регрессий, которые могут объяснить индексы ВРС, измеренные на пароксизмальном ритме, на основе параметров ВРС на регулярном ритме. При этом отбирались только значимые модели с $p<0,01$, $R^2>0,6$, а ранжирование выполнялось на основе информационного критерия Акайке.

Работа поддержана государственным заданием ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 121040500248-7 “Разработка комплексного подхода к персонализированной диагностике, терапии и профилактике наджелудочковых нарушений сердечного ритма вегетативного генеза”.

Результаты

Различия между показателями ВРС при СР и ФП

При переходе ритма от СР к ритму ФП значения индексов ВРС изменяются. Распределения индексов для двух типов ритмов представлены на рисунке 2. Ритм при ФП характеризуется ожидаемым ускорением средней частоты ритма (MedianNN и MeanNN), уменьшением значений индексов симпатической активации (CSI, CSI Modified) и ростом парасимпатических индексов, характеризующих быструю вариабельность (RMSSD, pNN50, SD1).

В основе большинства отличий в распределении индексов ВРС лежат особенности гистограмм RR-интервалов и графиков Пуанкаре. Характерные различия этих графиков для участка СР и пароксизма ФП у отдельно взятого пациента представлены на рисунке 3. Для СР гистограмма NN-интервалов соответствует нормальному гауссовому распределению. Для ФП у того же пациента в правой части гистограммы RR-интервалов возникает длинный хвост, и гистограмма становится двухпиковой. Второй пик соответствует присутствующим в анализируемых данных длинным и последовательным задержкам в активации предсердий.

График Пуанкаре используется для демонстрации самоподобия ритма, координаты каждой точки графика соответствуют i и i+1 RR-интервалу, соответственно. График Пуанкаре дает понять, чем вызваны отличия между типами ритмов: смещением характеристик ВРС в целом (направление вдоль линии идентичности графика) или же неравномерными переходами между соседними RR-интервалами (направление поперек линии идентичности). Для СР распределение точек на графике Пуанкаре — это многомерное нормальное распределение, чья дисперсия описывается двумя главными компонентами графика SD1 и SD2. Для ритма ФП наблюдается значительное количество выбросов вдоль линии идентичности и главных осей графика. Такие изменения оказывают непосредственный эффект на показатели быстрых и медленных механизмов регуляции ВРС.

При каждом типе ритма некоторые индексы ВРС образуют группы высокой попарной корреляции. Для выявления таких групп использовались матрицы абсолютных значений корреляций и иерархическая кластеризация. Визуализация работы этих методов для СР и ФП представлена на рисунке 4. Видно, что как для СР, так и для ФП наблюдаемые в матрице группы коррелированных индексов практически полностью повторяют классификацию на основе статистических характеристик ВРС. Во многом, аналогичные группы коррелируемых индексов выделяются и для ритма пароксизмальной ФП.

Корреляции между индексами ВРС и восстановлением ритма

Нами были изучены корреляции индексов ВРС с количеством восстановлений ритма в течении суток (англ. daily recovery) и общей длительностью пароксизмов ФП в процентном соотношении к общей длине записи (англ. AF ratio). В целом количество эпизодов восстановления ритма коррелировало с индексами быстрой и медленной ВРС, а также индексами фрагментации ритма, при этом процент наличия в структуре записи ритма ФП коррелировал с энтропийными индексами, а также индексами CSI, HF, pNN50. Однако полученные коэффициенты корреляции не превышали 0,48 по абсолютному значению и не имели статистической значимости ($p>0,05$).

Для индексов ВРС, измеренных на ритме ФП, процентное соотношение пароксизмов в сутках было связано с частотными индексами PAF_LF и PAF_HF и геометрическим индексом PAF_HTI. Коэффициент корреляции для всех индексов, кроме PAF_HTI, также не превышал 0,5. Только геометрический индекс PAF_HTI выделился среди остальных и показал умеренную отрицательную корреляционную связь с процентным соотношением длительности пароксизма ФП во всей записи ($r=0,6$, $p<0,02$).

Связь между показателями СР и ФП

Согласно нашим данным, не существует простой линейной модели, позволяющей предсказывать отдельно взятый индекс на пароксизме ФП по одному отдельно взятому индексу на СР во всех возможных

Таблица 1

**Многопараметрические линейные модели,
описывающие взаимосвязь индексов ВРС СР и индексов ВРС при ФП**

Предсказываемый индекс	Независимые предикторы				Скорректированный R^2	Критерий Акаике
PAF_CVI	0,0047 MeanNN	7,2796 CVNN	-0,0052 IQRNN	-0,0022 MedianNN	0,74	-31,77
	0,0032 MeanNN	15,7194 CVNN	-4,7009 MCVNN	-0,0084 SD2	0,74	-31,39
	0,0029 MeanNN	11,0242 CVNN	-0,0047 IQRNN	-0,0069 SDNNd	0,73	-30,28
PAF_pNN20	0,0830 MeanNN	-0,1166 MadNN	-62,6899 PSS	70,3369 CVSD	0,71	229,55
	0,0774 MeanNN	-0,1182 MadNN	-64,2732 PSS	0,1633 SD1d	0,70	230,59
	0,0792 MeanNN	-0,0888 MadNN	-65,2464 PSS	7,5639 ApEn	0,70	230,62
PAF_pNN50	0,1179 MeanNN	-0,1988 MadNN	-76,3139 PSS	148,0655 CVSD	0,71	249,82
	0,1065 MeanNN	-0,2082 MadNN	-77,6570 PSS	0,3755 SD1d	0,70	250,41
	0,2867 MeanNN	-0,0957 IQRNN	-0,1846 MedianNN	169,2675 CVSD	0,70	251,20
PAF_ApEn	0,0024 MeanNN	-0,0087 MadNN	0,7153 SampEn	5,6343 MCVNN	0,69	-24,81
	0,0021 MeanNN	-0,0032 MadNN	0,5657 SampEn	-1,4349 PSS	0,67	-22,72
	0,0019 MeanNN	-0,0022 MadNN	0,7939 SampEn	1,6412 AI	0,65	-20,45
PAF_SDNN	0,3352 MeanNN	1135,0674 CVNN	-0,7422 IQRNN	-230,6075 AI	0,63	348,44
	0,6186 MeanNN	1162,4850 CVNN	-0,8081 IQRNN	-0,2558 MedianNN	0,62	349,42
	0,3270 MeanNN	1114,0457 CVNN	-0,7283 IQRNN	-25,0247 SampEn	0,61	349,64
PAF_SD2	0,4186 MeanNN	1493,9636 CVNN	-0,9419 IQRNN	-346,8794 AI	0,61	370,42
	0,4494 MeanNN	1810,5984 CVNN	-1,1200 IQRNN	-118,9080 LFn	0,61	370,64
	0,4006 MeanNN	1452,7145 CVNN	-0,9075 IQRNN	-43,4446 SampEn	0,60	371,33

парах. Между индивидуальными индексами ВРС при ФП и индивидуальными индексами при СР коэффициент корреляции не превосходил 0,58.

Однако множественная линейная регрессия способна предсказывать индексы при ФП, используя индексы при СР в качестве независимых переменных. Используя алгоритм перебора, мы построили все возможные линейные регрессионные модели (всего 9339840 моделей), предсказывающие один индекс при ФП, используя один, два, три или четыре индекса при СР. Линейные модели с одним параметром достигают скорректированного R^2=0,51. Распространение регрессии на две, три и четыре независимые переменные приводит к моделям с максимальным скор.R^2 равным 0,62, 0,68, 0,74, соответственно. Мы полагаем, что модели со значениями скор.R^2>0,6 заслуживают дальнейшего анализа.

Линейные модели для индексов ВРС при ФП

18 наиболее значимых моделей из проанализированного семейства представлены в таблице 1. Найденные модели предсказывают следующие индексы: PAF_CVI (скор.R^2⩽0,74), PAF_pNN20 (скор. R^2⩽0,71), PAF_pNN50 (скор.R^2⩽0,71), PAF_ApEn (скор.R^2⩽0,69), PAF_SDNN (скор.R^2⩽0,63), PAF_SD2 (скор.R^2⩽0,61). Полученные модели имеют между собой определённые сходства. Первым предиктором каждой модели является MeanNN с положительным знаком. Вторыми предикторами у каждой модели являются индексы дисперсии RR-интервалов (CVNN, IQRNN, MadNN). Из чего сле-

дует, что полученные показатели при ФП напрямую зависят от частоты ритма и разброса NN-интервалов при СР.

Модели для индексов быстрой ВРС

Показатели pNN20 и pNN50 — это индексы быстрой ВРС. На ритме ФП индексы PAF_pNN20 и PAF_pNN50 показывают процент соседних RR-интервалов, отличающихся на 20 или 50 мс. Модели для данных индексов отличаются в основном четвертыми предикторами. CVSD — наиболее значимый 4-й предиктор с максимальным коэффициентом в правой части модели — является нормированным на частоту ритма индексом RMSSD и тесно коррелирует с остальными показателями быстрой ВРС. Среди альтернативных 4-х предикторов выступают индексы SD1d и ApEn. Индекс SD1d, как и CVSD, отражает эффекты быстрой ВРС. В свою очередь, ApEn является мерой энтропии временной серии и говорит о нерегулярности NN-интервалов.

Модели для индексов медленной ВРС

Индекс PAF_SDNN определяется как стандартное отклонение от среднего значения серии RR-интервалов при ФП. Стандартное отклонение чувствительно к выбросам, вследствие чего высокий PAF_SDNN при ФП означает как меньшую остроту пика гистограммы RR-интервалов, так и более выраженные хвосты гистограммы RR-интервалов (рис. 3). Индекс PAF_SD2 оценивает дисперсию RR-интервалов вдоль линии идентичности графика Пуанкаре. Для ФП распределение вдоль этой линии имеет длинный хвост в сторону высоких значений, что может говорить о наличии последовательных активаций с длинными задержками по сравнению с общей структурой ритма.

В моделях для данных индексов медленной ВРС интересно то, что первый предиктор и второй предиктор — MeanNN и CVNN — находятся в нелинейном взаимоотношении. Поскольку CVNN определяется формулой CVNN = SDNN / MeanNN, данные предикторы балансируют вклад друг друга в зависимости от средней частоты сердцебиений. Подобная характеристика не может быть получена в простой линейной модели с одним параметром.

Третьим предиктором в моделях является IQRNN — разница между квантилями распределения NN-интервалов. IQRNN и CVNN характеризуют длительные процессы вариации ритма, однако они входят в модель с разными знаками. CVNN является нормированным SDNN, и, как уже было отмечено, он чувствителен к хвостам распределений. С другой стороны, IQRNN является исключительно характеристикой эксцесса распределения и малочувствителен к выбросам. Вхождение данных индексов с разными знаками может говорить о том, что острота пика гистограммы на СР сама по себе не имеет существенного влияния на PAF_SDNN, но наличие выраженного хвоста гистограммы и выбросы на СР могут быть признаком увеличенной дисперсии RR-интервалов при пароксизме аритмии.

Прочие модели

Для индекса PAF_CVI, показывающего влияние вагуса в ВРС [10], были получены достаточно точные модели. Технически этот индекс является логарифмом от произведения параметров, описывающих быстрые и медленные характеристики ВРС [10]. То есть он коррелирует с группами индексов быстрой ВРС (PAF_SD1*, PAF_RMSSD, PAF_pNN*) и медленной ВРС (PAF_SD2*, PAF_SDNN, PAF_IQRNN). Анализ моделей для PAF_CVI в большинстве своем повторяет анализ для моделей медленной ВРС. В них также появляется нелинейность в отношении CVNN и MeanNN, возникает взаимоотношение между дисперсионными индексами, характеризующими стандартное отклонение (CVNN) и эксцесс распределения (IQRNN или MCVNN). Однако наличие индексов MedianNN и SDNNd с отрицательным знаком в качестве четвертых предикторов может говорить о скошенности распределения в сторону меньших задержек между сокращениями. Можно предположить, что пациенты, у которых распределение NN-интервалов скошено в сторону малых задержек активации, на ритме ФП будут иметь высокие значения индексов, которые характеризуют быстрые и медленные эффекты ВРС.

Индексы ApEn и SampEn являются показателями нерегулярности ритма и непредсказуемости флуктуаций временной серии. Исходя из моделей, положительный вклад MeanNN (первый предиктор) означает, что энтропия на пароксизмах выше при низкой частоте регулярного ритма. Присутствие SampEn (третий предиктор) в моделях говорит о существующей зависимости энтропии при ФП от энтропии при СР.

Обсуждение

Полученные результаты проведенного исследования могут быть рассмотрены с нескольких точек зрения. С клинической точки зрения наиболее важным является результат о связи индекса PAF_HTI с возможностью восстановления ритма за счет его корреляции с длительностью пароксизма аритмии.

PAF_HTI коррелирует с длительностью пароксизма ФП.

Индекс PAF_HTI, измеренный на ритме ФП, обратно коррелирует с общей длительностью пароксизма аритмии (рис. 4). HTI и PAF_HTI — это индексы, показывающие отношение площади всех столбцов гистограммы RR-интервалов к ее высоте [1]. Изначально этот индекс был предложен в исследованиях по обработке биомедицинских сигналов для детектирования эпизодов ФП [1] и не предполагал наличия какой-либо клинической интерпретации.

Формулировка HTI через плотность вероятности позволяет дать индексу иную интерпретацию. Площадь всех столбцов у нормированной гистограммы, аппроксимирующей плотность вероятности, всегда равна единице. Если распределение близко к нормальному, то высота данной гистограммы оценивает остроту пика. Таким образом, индексы HTI и PAF_HTI фактически являются оценками остроты пика распределения RR-интервалов и связаны с коэффициентом эксцесса распределения. Большие значения PAF_HTI означают более пологое распределение, меньшие — более острое.

При ФП гистограмма сильно скошена в сторону больших задержек в структуре ритма (см. рис. 3), а увеличение значений индекса PAF_HTI как раз является признаком наличия задержек между соседними сердечными сокращениями. Самостоятельно PAF_HTI не демонстрирует линейных корреляций с показателями частоты сердечных сокращений (PAF_MeanNN&MeanNN, PAF_MedianNN&MedianNN) и дисперсией RR-интервалов (PAF_RMSSD&RMSSD, PAF_CVNN&CVNN, PAF_SDNN&SDNN). Обратная связь PAF_HTI и длительности пароксизма аритмии позволяет сделать предположение о том, что при больших значениях данного индекса, общая длительность пароксизма аритмии будет меньше. Это можно объяснить следующим образом. ФП — это патологическое состояние, у которого есть триггер инициации и субстрат для поддержания аритмии. Если электрофизиологически на уровне субстрата возникают условия, не способствующие поддержанию хаотической активации — например, увеличиваются задержки между активациями — то при сохранении состоятельности функции синусового узла и определенном напряжении тонуса парасимпатической нервной системы (НС), активность последнего начнет доминировать и позволяет восстановить СР. С этой точки зрения появление длительных задержек между RR-интервалами означает появление временных отрезков, в которые может произойти восстановление ритма. За счет особенностей гистограммы RR-интервалов, большие значения PAF_HTI становятся косвенным маркером появления возможностей для восстановления ритма путем замещения ФП активацией из синусового узла.

Связь с автономной НС

Одним из важнейших подходов к интерпретации индексов ВРС является установление их связей с активностью автономной НС [4]. На сегодняшний день данных об индексах активности парасимпатической НС значительно больше, нежели чем об индексах, характеризующих влияние симпатической НС и барорефлекс [2]. Традиционно считается, что индексы pNN50, RMSSD и HF отражают парасимпатические влияния в регуляции сердечного ритма [13]. Так как

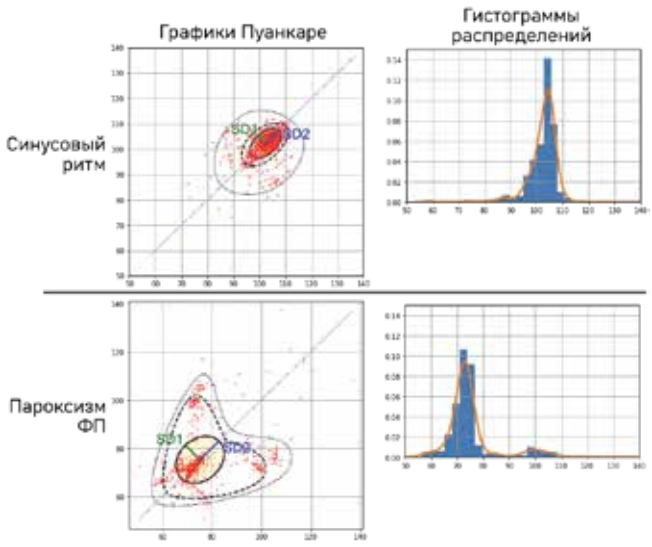


Рис. 3. Репрезентативный пример различий распределений RR-интервалов при СР и ФП у отдельного пациента.
Примечание: гистограммы и графики Пуанкаре представлены в едином масштабе.
Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

на длительных промежутках индекс SD1 коррелирует с pNN50 и RMSSD (рис. 3), то их также можно считать парасимпатическими. Парасимпатическая НС оказывает влияние не только на СР, но и на ритм ФП. В большинство построенных нами моделей для показателей ВРС на ФП в качестве предикторов входят индексы быстрой ВРС на СР, которые обычно связывают с воздействием парасимпатической НС.

К симпатическим индексам относят LF, CSI. Однако доказательная база для CSI ограничена [10], а LF некоторые авторы относят к индексам, отражающим барорефлекс [1], а не симпатическую иннервацию. В свою очередь, слишком высокие или слишком низкие значения SD1/SD2, LF/HF могут говорить о смещении баланса автономной НС [1].

Мы продемонстрировали, что индексы ВРС, измеренные на СР и на ритме ФП, имеют существенные различия (см. рис. 2). При переходе от СР к ритму пароксизма ФП увеличиваются средние значения и дисперсии индексов ВРС, характеризующих эффекты быстрой ВРС (RMSSD&PAF_RMSSD, SD1&PAF_SD1 и т.д.), что отражается в увеличении средних индексов процентного описания быстрой ВРС (pNN20&PAF_pNN20, pNN50&PAF_pNN50 и т.д.). При этом частота ритма и его непредсказуемость (энтропия) возрастает (ApEn&PAF_ApEn, SampEn&PAF_SampEn). Эти наблюдения совпадают с результатами более ранних работ [3].

При ФП индексы, характеризующие тонус симпатической НС (CSI&PAF_CSI), уменьшаются, по сравнению с их значениями на СР, а индексы парасимпатической НС (pNN50&PAF_pNN50, RMSSD&PAF_RMSSD, SD1&PAF_SD1) возрастают.

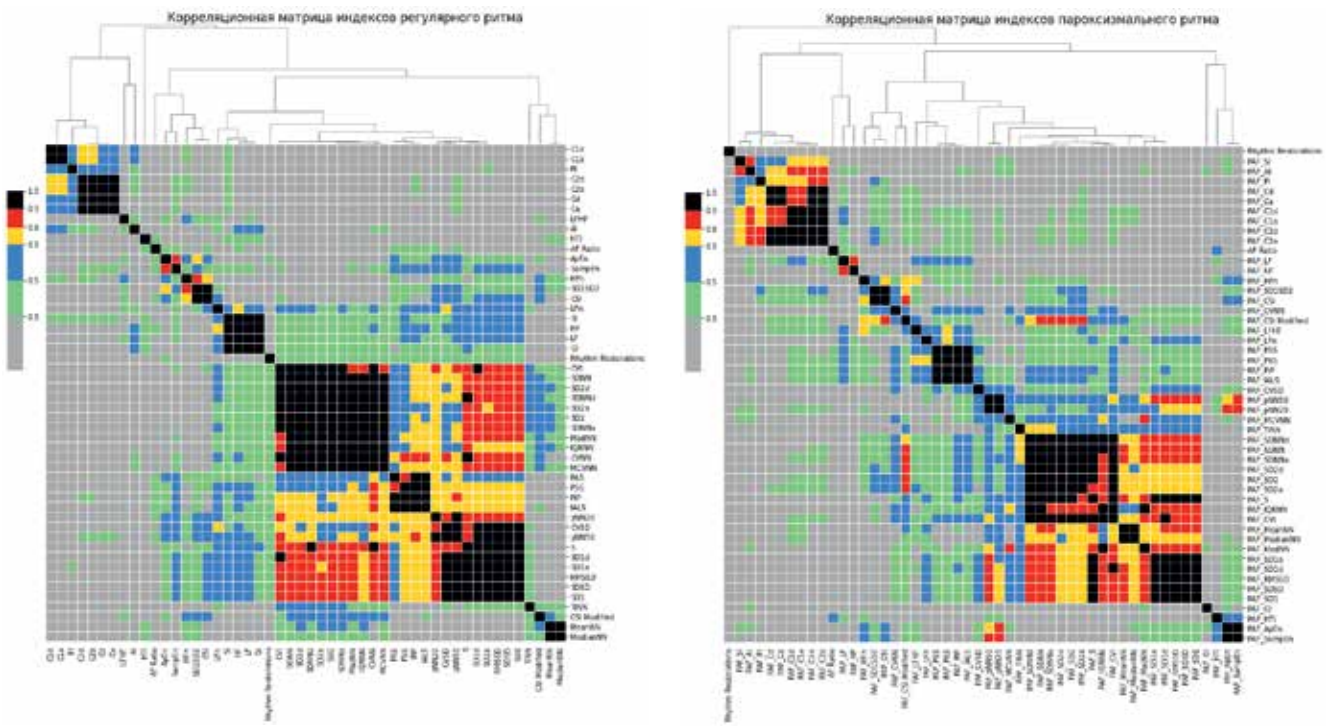


Рис. 4. Абсолютные значения корреляции между индексами ВРС.
Примечание: дендрограммы демонстрируют группировку индексов, цвет означает значение корреляции. Также продемонстрированы корреляции между индексами и количеством восстановлений СР (Rhythm Restorations), длительностями пароксизмального ритма (AF Ratio). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращение: СР — синусовый ритм.

Если предположить, что интерпретация индексов ВРС для ФП остается схожей с их интерпретацией для СР, то можно сделать вывод, что на ритме пароксизмальной ФП влияние активности симпатической НС уменьшается, а парасимпатической — увеличивается.

Сделаем предположение о физиологической составляющей наблюдаемых процессов. ВРС регулярного ритма регулируется процессами ионного обмена в клетках синусового узла, а также автономной НС. При этом в регуляции ритма участвует левый блуждающий нерв. Этот же нерв управляет дыханием и обеспечивает барорефлекс. Особенности физиологии позволяют интерпретировать многие индексы ВРС с точки зрения активности парасимпатической НС, влияния барорефлекса [1]. ВРС на ФП вызвана другими физиологическими механизмами. В случае ФП на вход атриовентрикулярного соединения постоянно приходят импульсы активации. При этом главной функцией атриовентрикулярного соединения является задержка проведения импульсов от предсердий к желудочкам. Атриовентрикулярное соединение также регулируется автономной НС [14], преимущественно левым блуждающим нервом. Таким образом, получается, что индексы ВРС при ритме ФП все еще могут регулироваться за счет активности вагуса и интерпретироваться схожим образом, однако их оценка в большей степени говорит о функциональном состоянии атриовентрикулярного соединения, нежели чем синусового узла.

В нашем исследовании мы рассматривали только записи пациентов с пароксизмальной формой ФП. Переход пароксизмальной ФП в персистирующую ФП де-факто является увеличением длительности пароксизма более 7 сут. Переход пароксизмальной формы ФП в персистирующую, а затем постоянную, по-видимому, может сопровождаться прогрессированием автономной кардионейропатии с последующим более неблагоприятным клиническим течением аритмии, что согласуется с ранее представленными работами в области физиологии [14, 15].

Связь двух типов ритма

Одной из целей проводимого исследования была попытка показать, что индексы ВРС, измеренные на ритме ФП, не являются полностью хаотическими, и зависят от показателей ВРС, измеренных на СР. Для этого в работе применялись простые линейные модели (анализ корреляций) и многопараметрические линейные модели.

Используя корреляционные карты, мы показали, что индексы группируются в соответствии с теми статистическими характеристиками ритма, которые они характеризуют. Группы выделяются отдельно для СР и для ритма пароксизма ФП. При этом нет

значимых корреляций между отдельными индексами ВРС двух типов ритмов. Однопараметрические линейные модели могут объяснить только до 52% (R^2=0,52) наблюдаемой дисперсии PAF_* индексов. Несмотря на это, использование многопараметрических линейных моделей с четырьмя предикторами уже позволяет связать характеристики регулярного ритма с предсказываемыми характеристиками ВРС на ФП.

Наше исследование показывает, что до 74% наблюдаемой дисперсии индексов PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2 могут быть объяснены с помощью четырех индексов ВРС, полученных на СР (табл. 1). Каждая из полученных моделей включает в себя параметр, характеризующий общую частоту ритма MeanNN, и параметр, отражающий разброс NN-интервалов во всем наблюдаемом отрезке ЭКГ (индексы медленной ВРС: CVNN, IQRNN, MadNN). Индексы частоты ритма (MeanNN, MedianNN), измеренные на длинных промежутках ЭКГ, во многом связаны с индивидуальными особенностями пациента, такими как пол, индекс массы тела, площадь поверхности тела, размеры сердца [1]. Индексы медленной вариабельности на длительных участках ритма (длиннее 30 мин) демонстрируют влияние гуморальной регуляции, циркадианных ритмов, а также тонуса автономной НС [2]. Модели только с двумя параметрами не могут достаточно хорошо объяснить наблюдаемую дисперсию, и многопараметрические линейные модели обязательно должны включать и другие индексы: CVSD, MCVNN, PSS, SampEn и другие.

Наиболее важным является то, что в часть моделей входят индексы, содержащие непараметрические оценки разброса (IQRNN) и параметрические (SDNN). Хорошо известно, что для нормального распределения со стандартным отклонением σ интерквартильный диапазон соответствует интервалу (-0,67*σ, 0,67*σ). Но для асимметричных распределений с хвостами острых или бимодальных распределений это правило не выполняется. Если в множественную линейную модель начинает входить два типа оценок разброса, то они начинают работать как некий критерий отличия распределения от нормального. Для изучаемых данных модели с параметрическими и непараметрическими оценками разброса анализируют эксцесс и асимметрию гистограммы NN-интервалов. Таким образом, представленные модели связывают особенности нормального ритма и ритма ФП.

Дополнительным фактором, объясняющим почему простых корреляций нет, но множественная линейная регрессия позволяет описать ВРС при ФП, является то, что регрессия косвенным образом вводит нелинейные связи между индексами. Например, в некоторые модели входят как SDNN, так и CVNN, являющийся SDNN, нормированным на MeanNN, что вводит в модель нелинейную взаимосвязь между дисперсией NN-интервалов и частотой ритма. Таким образом, в модели появляется дополнительная нелинейная компонента.

Заключение

В проведенном исследовании предпринята попытка изучения регуляции сердечного ритма на пароксизме ФП с помощью анализа индексов ВРС. Нами были рассчитаны более сорока индексов ВРС на двадцатичетырехчасовых записях ЭКГ. Методология исследования строго разделяла расчет индексов ВРС при СР и ритме ФП в структуре каждой из исследуемых записей.

Ни один из рассмотренных в работе индексов ВРС на СР не продемонстрировал взаимосвязи с длительностью пароксизма ФП или возможностью восстановления ритма. Однако индекс PAF_HTI, измеренный на длительных эпизодах пароксизмов ФП, имеет обратную корреляцию с общей длительностью пароксизмов данной аритмии в течение суток. Высокие значения PAF_HTI предполагают наличие длительных задержек в ритме ФП, в ходе которых увеличивается шанс на восстановление ритма благодаря активациям из синусового узла.

Показано, что значения индексов, отвечающих за быструю ВРС (RMSSD, SD1, pNN50 и т.д.), при ФП существенно выше, чем на СР, что можно интерпретировать как увеличение активности парасимпатических влияний в регуляции пароксизмального ритма по сравнению с СР.

Индексы ВРС, измеренные на пароксизме ФП, нельзя описать на основе индексов ВРС, измеренных на СР, с помощью простых линейных моделей. Однако у индексов PAF_CVI, PAF_pNN20, PAF_pNN50, PAF_ApEn, PAF_SDNN, PAF_SD2 можно объяснить до 74% дисперсии, используя многопараметрическую линейную модель с четырьмя параметрами. При этом большинство рассмотренных моделей связывают параметры ВРС при ФП с ассиметричностью и эксцентриситетом гистограммы распределения NN-интервалов на СР.

Проведенное исследование имеет существенные перспективы в продолжении изучения ВРС при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма.

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

Литература/References

1. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. Frontiers in public health. 2017;5:258. doi:10.3389/fpubh.2017.00258.
2. Ishaque S, Khan N, Krishnan S. Trends in Heart-Rate Variability Signal Analysis. Frontiers in Digital Health. 2021;3:13. doi:10.3389/fdgth.2021.639444.
3. Baevsky RM, Chernikova AG. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. Cardiometry. 2017;10:66-76. doi:10.12710/cardiometry.2017.6676.
4. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. European journal of clinical investigation. 2019;49:e13174. doi:10.1111/eci.13174.
5. Rybakova TA, Stolyarova VV, Gizova MV. Study of heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation during prophylactic treatment of metoprolol and cordarone for One Year. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". 2021;23:128-35. (In Russ.) Рыбакова Т. А., Столярова В. В., Гизова М. В. Изучение показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на фоне профилактического приема метопролола и кордарона в течение года. Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021;23:128-35. doi:10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-9-128-135.
6. Petrutiu S, Sahakian AV, Swiryn S. Abrupt changes in fibrillatory wave characteristics at the termination of paroxysmal atrial fibrillation in humans. Europace. 2007;9:7:466-70. doi:10.1093/europace/eum096.
7. Jiang K, Huang C, Ye S, Chen H. High accuracy in automatic detection of atrial fibrillation for Holter monitoring. Journal of Zhejiang University SCIENCE B. 2012;13:751-6. doi:10.1631/jzus.B1200107.
8. Karlsson M, Hörnsten R, Rydberg A, et al. Automatic filtering of outliers in RR intervals before analysis of heart rate variability in Holter recordings: a comparison with carefully edited data. Biomedical engineering online. 2012;11:1:1-12. doi:10.1186/1475-925X-11-2.
9. Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. Medical & Biological Engineering & Computing. 2011;49:1289-97. doi:10.1007/s11517-011-0834-z.
10. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, et al. Using Lorenz plot and Cardiac Sympathetic Index of heart rate variability for detecting seizures for patients with epilepsy. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2014;4563-66. doi:10.1109/EMBC.2014.6944639.
11. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. Frontiers in physiology. 2017;8:255. doi:10.3389/fphys.2017.00255.
12. Yan C, Li P, Ji L, et al. Area asymmetry of heart rate variability signal. Biomedical engineering online. 2017;16:1-14. doi:10.1186/s12938-017-0402-3.
13. Novikov EM, Stebletsov SV, Ardashev VN, et al. ECG-based investigation methods: heart rate variability and dispersion mapping (Literature Review). Kremlin Medicine Journal. 2019;4:81-9. (In Russ.) Новиков Е. М., Стеблецов С. В., Ардашев В. Н. и др. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019;4:81-9. doi:10.26269/4t6g-mx35.
14. Popova EP, Bogova OT, Puzin SN, Fisenko VP. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation pathogenesis. Russ J Cardiol. 2020;25(7):3663. (In Russ.) Попова Е. П., Богова О. Т., Пузин С. Н., Фисенко В. П. Значение вегетативной нервной системы в патогенезе фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3663. doi:10.15829/1560-4071-2020-3663.
15. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Heart rhythm. 2017;14:801-7. doi:10.1016/j.hrthm.2017.01.038

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5107
doi:10.15829/1560-4071-2022-5107
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Новый протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возрастов

Васичкина Е. С.[1], Алексеева Д. Ю.[1,2], Горожанкина Е. Ю.[1], Крестелева А. С.[1], Кофейникова О. А.[1], Первунина Т. М.[1]

Цель. Разработать протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей без структурной патологии сердца 3-6 лет.

Материал и методы. В исследование включено 20 пациентов (11 мальчиков) детского возраста 58,7±2,12 мес. с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) и/или атриовентрикулярной (АВ) блокадой по данным электрокардиограммы (ЭКГ) и/или суточного мониторирования ЭКГ. Всем пациентам проводилось тщательное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее пробу с физической нагрузкой (ФН) по протоколу Bruce и заявленному протоколу. Критериями прекращения пробы служило первое событие из ряда: достижение заданной целями исследования частоты сердечных сокращений; появление и/или усугубление потенциально опасных нарушений ритма и проводимости: одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) с нарастающей частотой, и/или ранние ЖЭ, и/или парные ЖЭ, и/или желудочковая тахикардия, и/или АВ-блокада; регистрация аллоритмии по типу бигеминии в течение 10 сек.

Результаты. Критерии окончания пробы при использовании заявленного протокола статистически значимо были достигнуты у всех пациентов (n=20, 100%) по сравнению с использованием стандартного протокола Bruce (n=5, 25,0%), p<0,001. Количество пройденных ступеней было значимо выше на нагрузочной пробе (НП) по заявленному протоколу 5,0 [5,00-6,00], чем при использовании стандартного протокола Bruce 2,0 [2,0-3,0], p<0,05. Толерантность к ФН была достоверно больше при применении заявленного протокола, чем при использовании стандартного протокола Bruce (p<0,05). Шансы достижения критериев окончания пробы при использовании заявленного протокола были в 116 раз больше, чем при применении стандартного протокола Bruce (отношение шансов 116, 95% доверительный интервал: 5,93-2250, p=0,0017) с учетом поправки Холдейна-Энскомба. ЖНР зарегистрированы у 20,0% (n=4) пациентов при использовании заявленного протокола, нарушения АВ-проводимости — у 20,0% (n=4). Среди пяти пациентов, у которых были достигнуты критерии окончания пробы с ФН по стандартному протоколу Bruce, ЖНР во время тестирования регистрировались у 10,0% (n=2) пациентов, нарушения АВ-проведения — у 5,00% (n=1).

Заключение. Использование НП по заявленному протоколу позволяет достичь критериев прекращения пробы, увеличивает ее информативность и диагностическую значимость. Дает возможность определить характер ЖНР и оценить характер нарушения АВ-проводимости.

Ключевые слова: нагрузочные пробы, желудочковые нарушения ритма, атриовентрикулярная блокада, физическая нагрузка, протокол Bruce, дети.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера Минздрава России, Пушкин, Россия.

Васичкина Е. С.* — д.м.н., руководитель НИО неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-7336-4102, Алексеева Д. Ю. — к.м.н., н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины"; врач-кардиолог консультативного отделения КДЦ, ORCID: 0000-0003-1751-1424, Горожанкина Е. Ю. — врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6261-7191, Крестелева А. С. — врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики с ультразвуковыми методами исследования, ORCID: 0000-0003-1096-2521, Кофейникова О. А. — м.н.с. НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", врач-детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0003-4720-9023, Первунина Т. М. — д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-9948-7303.

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

АВ — атриовентрикулярная, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЖТ — желудочковая тахикардия, НП — нагрузочная проба, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, BCCH — British Columbia Children's Hospital.

Рукопись получена 10.06.2022
Рецензия получена 29.06.2022
Принята к публикации 07.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Васичкина Е. С., Алексеева Д. Ю., Горожанкина Е. Ю., Крестелева А. С., Кофейникова О. А., Первунина Т. М. Новый протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возрастов. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5107. doi:10.15829/1560-4071-2022-5107. EDN VJZSGE

New protocol for diagnosing exercise-induced arrhythmias and conduction disturbances in early and preschool age children

Vasichkina E. S.[1], Alekseeva D. Yu.[1,2], Gorozhankina E. Yu.[1], Kresteleva A. S.[1], Kofeynikova O. A.[1], Pervunina T. M.[1]

Aim. To develop a protocol for diagnosing exercise-induced arrhythmias and conduction disturbances in children aged 3-6 years without structural heart disease.

Material and methods. The study included 20 patients (11 boys) aged 58,7±2,12 months with ventricular arrhythmias (VA) and/or atrioventricular (AV) block according to single electrocardiographic (ECG) records and/or 24-hour ECG monitoring. All patients underwent a thorough clinical and paraclinical examination, including exercise stress testing using original and Bruce protocols. The termination criteria were the first of following events: achievement of the heart rate set by the study aim; the appearance and/or aggravation of potentially dangerous arrhythmias and conduction disorders (single premature ventricular contraction (PVCs) with increasing frequency, and/or early PVCs, and/or paired PVCs, and/or ventricular tachycardia (VT), and/or AV block); registration of allorhythmia (bigeminy) within 10 seconds.

Results. The termination criteria using the original protocol were achieved in all patients (n=20, 100%) compared to the standard Bruce protocol (n=5, 25,0%),

p<0,001. The number of steps passed was significantly higher using original protocol (5,0 [5,00-6,00]) than when using the standard protocol Bruce 2,0 [2,0-3,0], p<0,05. Exercise tolerance was significantly higher when using the original protocol than the standard Bruce protocol (p<0,05). The probability of reaching the termination criteria using the original protocol were 116 times greater than using the standard Bruce protocol (odds ratio, 116, 95% confidence interval: 5,93-2250, p=0,0017). VAs were registered in 20,0% (n=4) of patients using the original protocol, while AV blocks — in 20,0% (n=4). Among the five patients who achieved the termination criteria using the standard Bruce protocol, VAs were recorded in 10,0% (n=2) of patients, while AV blocks — in 5,00% (n=1).

Conclusion. The use of exercise test with an original protocol makes it possible to achieve the termination criteria, increases its information content and diagnostic significance. It makes it possible to determine the nature of VAs and AV conduction dosorders.

Keywords: exercise tests, ventricular arrhythmias, atrioventricular block, exercise, Bruce protocol, children.

Relationships and Activities: none.

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin, Russia.

Vasichkina E. S.* ORCID: 0000-0001-7336-4102, Alekseeva D. Yu. ORCID: 0000-0003-1751-1424, Gorozhankina E. Yu. ORCID: 0000-0002-6261-7191, Kresteleva A. S. ORCID: 0000-0003-1096-2521, Kofeynikova O. A. ORCID: 0000-0003-4720-9023, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303.

*Corresponding author:
vasichkinalena@mail.ru

Received: 10.06.2022 **Revision Received:** 29.06.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Vasichkina E. S., Alekseeva D. Yu., Gorozhankina E. Yu., Kresteleva A. S., Kofeynikova O. A., Pervunina T. M. New protocol for diagnosing exercise-induced arrhythmias and conduction disturbances in early and preschool age children. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5107. doi:10.15829/1560-4071-2022-5107. EDN VJZSGE

Ключевые моменты

- Показана актуальность применения нагрузочного тестирования с целью диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возрастов.
- Разработан новый протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возрастов, учитывающий ограничения традиционных проб с физической нагрузкой.
- Результаты исследования демонстрируют широкую возможность использования нагрузочного тестирования по заявленному протоколу у детей младшего и дошкольного возрастов в клинической практике.

Key messages

- The relevance of using stress testing for the diagnosis of exercise-induced arrhythmias and conduction disorders in early and preschool age children is shown.
- A new protocol for diagnosing exercise-induced arrhythmia and conduction disorders in early and preschool age children has been developed, taking into account the limitations of conventional exercise tests.
- The study results demonstrate the wide possibility of using exercise testing according to the declared protocol in early and preschool age children in clinical practice.

Пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН) используются в педиатрической популяции с целью диагностики, в т.ч., нагрузочных нарушений ритма (IIа класс показаний) и проводимости, а также оценки эффективности антиаритмической терапии [1-3]. Популярность применения нагрузочных проб (НП) в педиатрической практике объясняется относительной простотой их использования, экономичностью и возможностью применения на амбулаторном этапе. Следует отметить, что для педиатрической популяции характерно увеличение нарушений ритма сердца в определенные возрастные периоды, включая младший и дошкольный возрасты [4, 5].

В педиатрической практике используются пробы на велоэргометре и тредмиле [2, 6]. Следует отметить, что пробы на велоэргометре по данным зарубежных авторов можно применять у детей с 6 лет, по данным отечественных исследователей — в более старшем возрасте, что связано с умением крутить педали, наличием силы, определенной подготовки и т.д. [1, 6, 7]. Пробы на тредмил-тесте более физиологичны и естественны, т.к. имитируют ходьбу, и могут быть использованы у детей с 3,5-4-х лет [1, 2, 6, 7].

Одним из наиболее известных и широко используемых в повседневной практике нагрузочных тестов является стандартный протокол Bruce с непрерывно возрастающей ступенчатой нагрузкой с длительностью каждой ступени 3 мин [2, 3, 7]. При этом следует отметить, что разработан он был для лиц старшей возрастной группы, а именно, для диагностики ишемической болезни сердца [1, 8]. Первое крупное исследование с использованием стандартного протокола Bruce у здоровых детей от 4 до 18 лет (n=327) было проведено Cumming GR, et al. в 1978г с целью определения нормативных значений во время пробы с ФН для здоровых детей разных возрастных групп [9].

Также известно несколько небольших исследований с использованием стандартного протокола Bruce у здоровых детей для оценки толерантности к ФН и других параметров [10, 11]. Так, в проведенном ~10 лет назад двухлетнем поперечном исследовании на здоровых детях (n=80) 4-5 лет анализировалось сравнение нормативных параметров при проведении нагрузочного тестирования с помощью стандартного протокола Bruce и протокола half Bruce. Half Bruce отличается от стандартного протокола Bruce длительностью ступени: 1,5 мин вместо 3 мин. В результате данной работы были представлены новые нормативные значения для стандартного протокола Bruce у здоровых детей 4-5 лет. Также авторы продемонстрировали, что значения, полученные в двух используемых протоколах, не должны рассматриваться как взаимозаменяемые, и выявленные новые нормативные значения можно использовать в качестве эталонных только для стандартного протокола Bruce. Кроме того, исследователи не указывали на возможность использования модифицированного протокола half-Bruce и стандартного протокола Bruce в группе детей с нарушениями ритма и проводимости [10].

В 2017г Duff K, et al. продемонстрировали результаты своей работы, в которой проводили сравнительную оценку использования нового протокола BCCH (British Columbia Children's Hospital), разработанного в детской больнице Ванкувера, со стандартным протоколом Bruce у здоровых физически активных детей 10-18 лет (n=70). Авторы сравнивали показатели потребления кислорода, минутной вентиляции, пиковой частоты сердечных сокращений (ЧСС) на нагрузке и коэффициенты дыхательного обмена со значениями толерантности к ФН в двух группах. Исследователи продемонстрировали, что BCCH протокол может быть использован в качестве альтернативы стандартному протоколу Bruce. При этом авторы акцентируют внимание на том, что в исследовании принимали участие здоровые, активные дети от 10 лет, что не дает возможности перенести результаты работы на выборку детей более младшего возраста и имеющих какие-либо отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы [12].

Кроме того, в литературе нам не удалось встретить данных об использовании стандартного протокола Bruce у пациентов младшего и дошкольного возрастов для оценки нагрузочных нарушений ритма и проводимости, а также данные об информативности и диагностической значимости его применения у пациентов этой возрастной группы.

Согласно заявлению совета Американской ассоциации сердца по сердечно-сосудистым заболеваниям в клиническом стресс-тестировании у детей от 2006г, помимо стандартного протокола Bruce рекомендовано использование протокола B. Balke в педиатрической практике [7]. Данный протокол предусматривает увеличение наклона, в то время как скорость беговой дорожки поддерживается постоянной — 3,5 миль/ч. Его использование также ограничено, т.к. изначально он разрабатывался для лиц старшей возрастной группы с очень низкой толерантностью к ФН и/или пациентов с признаками недостаточности кровообращения. Встречаются сведения о его использовании как у здоровых, так и у хронически больных детей от 6 до 18 лет. Существует модифицированная версия данного протокола, которая была применена для тестирования хронически больных детей, а также здоровых детей с различным уровнем физической подготовки. В модифицированной версии протокола Balke используются более высокие постоянные скорости, т.н. "бегущий Balke". Данный вид НП также был внедрен и протестирован у физически активных детей. Было выявлено, что модифицированный Balke подходит для тестирования тучных, хронически больных детей. Имеются данные о его использовании у подростков [7, 13].

В таблице 1 подробно представлена характеристика протоколов для нагрузочного тредмил-теста, используемая в педиатрической практике.

Согласно рекомендациям по нагрузочному тестированию Американской ассоциации сердца критерии прекращения НП, используемые во взрослой группе пациентов, могут быть перенесены на детскую популяцию: достижение субмаксимального значения ЧСС, появление клинических, электрокардиографических или гемодинамических критериев прекращения пробы [1].

Таблица 1

Протоколы для нагрузочного тредмил-теста у детей, адаптировано из [2]

Ступень	Скорость		Угол наклона	Длительность
	миль/ч	км/ч	%	мин
Протокол Bruce				
1	1,7	2,7	10,0	3
2	2,5	4,0	12,0	3
3	3,4	5,4	14,0	3
4	4,2	6,7	16,0	3
5	5,0	8,0	18,0	3
6	5,5	8,8	20,0	3
7	6,0	9,6	22,0	3
Протокол B. Balke				
1	3,5	5,6	2,0	1
2	3,5	5,6	3,0	1
3	3,5	5,6	4,0	1
4	3,5	5,6	5,0	1
5	3,5	5,6	6,0	1
6	3,5	5,6	7,0	1
7	3,5	5,6	8,0	1
8	3,5	5,6	9,0	1
9	3,5	5,6	10,0	1

Таблица 2

Данные холтеровского мониторирования

Показатели СМЭКГ для (n=17)	Me	IQR
Одиночные ЖЭ, количество/сут.	1610,0	165-8002
Одиночные ЖЭ в сут., количество/ч	80,0	7,00-343,5
Одиночные ЖЭ, количество/день	705,0	165,0-3519
Одиночные ЖЭ днем, количество/ч	47,0	11,0-226
Одиночные ЖЭ, количество/ночь	6,00	0,50-3137
Одиночные ЖЭ ночью, количество/ч	0,29	0,07-392,0
Парные ЖЭ, количество/сут.	1,00	0,00-17,5
Пароксизмы ЖТ, количество/сут.	0,00	0,00-1,00
Процент эктопической активности	2,00	1,00-7,50

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы.

В нашей стране по данным литературы основным нагрузочным тестом, применяемым у детей с нарушениями ритма и проводимости, является стандартный протокол Bruce [2]. Однако существует неудовлетворенность медицинского персонала существующим тестом. Он имеет определенные недостатки у детей младшей возрастной группы: их использование, по нашим данным, неинформативно у детей младшего возраста в связи с невозможностью достижения субмаксимальной ЧСС в основном за счет быстрой утомляемости: выполнение монотонной нагрузки в течение длительного времени — 3 мин. Помимо этого, резкий подъем дорожки на первой ступени с последующим увеличением как наклона, так и скорости сопровождается чувством страха и невозможностью удержаться в вертикальном положении: ребенок сильно опирается на поручни, что приводит к возникновению большого количества помех, артефактов при записи электрокардиограммы (ЭКГ) и искажению истинных значений толерантности к ФН, а также увеличивает время достижения субмаксимальной ЧСС. Невозможность достижения субмаксимальной ЧСС как одного из критерия прекращения пробы не позволяет оценить атриовентрикулярное (АВ) проведение на фоне ФН у детей с нарушениями АВ-проведения и, соответственно, вынести верное заключение и определиться с тактикой ведения. Всё это, безусловно, существенно снижает диагностическую ценность исследования.

Нагрузочные нарушения ритма являются прогностически неблагоприятным признаком и повышают риск возникновения потенциально опасных желудочковых нарушений ритма (ЖНР), требуют медикаментозной коррекции и наблюдения [2, 14]. Ухудшение АВ-проводимости на фоне ФН также расценивается как неблагоприятное явление, свидетельствующее о дистальном поражении АВ-узла. Оно может приводить к появлению клинически значимых пауз, сопровождающихся потерей сознания, ухудшению качества жизни, что требует госпитализации с целью определении тактики ведения пациентов [15].

Таким образом, ограничения имеющихся на данный момент рекомендованных проб с ФН в арсенале врача-детского кардиолога и врача функциональной диагностики, низкая их информативность и, соответственно, диагностическая значимость, что не всегда позволяет врачу принять верное решение в тактике ведения и лечения маленьких пациентов с нарушениями ритма и проводимости, способствовало проведению данного исследования. Актуальность данного исследования не вызывается сомнений.

Цель исследования — разработать протокол диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей без структурной патологии сердца 3-6 лет.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ФГБУ “НМИЦ им В.А. Алмазова” Минздрава России. В период с ноября 2020г по сентябрь 2021г из 283 пациентов в возрасте 3-6 лет, проходивших обследование в ДЛРК им. В.А. Алмазова, было отобрано 20 детей (средний возраст 58,7±2,12 мес., 11 мальчиков и 9 девочек) без структурной патологии сердца с ЖНР и АВ-блокадой по данным ЭКГ и/или суточного мониторирования ЭКГ (СМЭКГ). Обследование включало сбор жалоб и семейного анамнеза, общеклинический осмотр, оценку лабораторных показателей: клинический, биохимический анализ крови, оценку тиреоидного статуса; ЭКГ, холтеровское мониторирование, эхокардиографию, пробу с ФН. По показаниям пациентам проводились магнитно-резонансная томография, генетическое обследование, консультация узких специалистов.

Ни один из участников исследования жалоб не предъявлял. По данным СМЭКГ у 17 (85%) пациентов выявлены ЖНР (табл. 2). В большинстве случаев (70,6%) регистрировался дневной тип аритмии, в 11,8% — смешанный и у 17,6% — ночной. Среди нарушений АВ-проводимости по данным СМЭКГ у 3 (15,0%) детей регистрировалась транзиторная АВ-блокада 1 ст. в ночное время с максимальным удлинением интервала PQ до 256 мс. Также у 3 (15,0%) человек обнаружена транзиторная АВ-блокада 2 ст. 1 типа в течение суток с максимальной паузой 2104 мс в ночное время. У одного (5,00%) ребенка регистрировалась транзиторная АВ-блокада 2 ст. 1 и 2 типа в течение суток с максимальной паузой 1333 мс. Сочетание ЖНР с АВ-блокадой по результатам СМЭКГ наблюдалось у 4 (23,5%) детей, при этом нарушение АВ-проводимости было по типу АВ-блокады 1 ст. у 3 (17,6%) участников и по типу АВ-блокады 2 ст. 1 и 2 типа у одного (5,88%).

Всем пациентам в разные дни в одно и то же время при одних и тех же условиях выполнялись тредмил-тест по стандартному протоколу Bruce и тредмил-тест по заявленному протоколу. Очередность проведения того или иного вида пробы была рандомизирована с целью повышения качества исследования. Критериями прекращения нагрузочного теста служило первое событие из ряда:

1) достижение заданной целями исследования ЧСС;

2) появление и/или усугубление потенциально опасных нарушений ритма и проводимости, таких как одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) с нарастающей частотой, и/или ранние ЖЭ, и/или парные ЖЭ, и/или желудочковая тахикардия (ЖТ), и/или АВ-блокада;

3) регистрация аллоритмии по типу бигеминии в течение 10 сек.

В результате клинических наблюдений нами было установлено, что появление единичных ЖЭ на ФН в количестве 25-30 ЖЭ в мин, в т.ч. аллоритмированных по типу тригеминии, тетрагеминии, не всегда является показанием к остановке проведения пробы, т.к. при продолжении теста у части пациентов данные нарушения ритма исчезают. При этом появление аллоритмии по типу бигеминии в течение 10 сек приводит к появлению потенциально опасных ЖНР.

НП по заявленному протоколу проводилась на тредмиле с продолжительностью каждой ступени 2 мин, скоростью 2,7 км/ч и углом наклона 0% на первой ступени, скоростью 2,7 км/ч и углом наклона 5,0% на второй ступени, скоростью 3,4 км/ч и углом наклона 10,0% на третьей ступени, скоростью 4,0 км/ч и углом наклона 12,0% на четвертой ступени, скоростью 5,4 км/ч и углом наклона 14,0% на пятой ступени, скоростью 6,7 км/ч и углом наклона 14,0% на шестой ступени, скоростью 8,0 км/ч и углом наклона 14,0% на седьмой ступени, до достижения одного из критериев окончания пробы (табл. 3).

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

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022г).

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения IBM SPSS версии 26.0. Сравнительный анализ проводился с помощью критерия Уилкоксона для сравнения непараметрических показателей для связанных выборок. Статистическая значимость была установлена на уровне $p<0,05$.

Таблица 3

Протокол по заявленному способу

Ступень	Скорость	Угол наклона	Длительность
	км/ч	%	мин
1	2,7	0,0	2
2	2,7	5,0	2
3	3,4	10,0	2
4	4,0	12,0	2
5	5,4	14,0	2
6	6,7	14,0	2
7	8,0	14,0	2

Результаты

Техническим результатом заявленного изобретения является создание протокола диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей 3-6 лет без структурной патологии сердца, позволяющего достичь критерии прекращения пробы и оценить ЖНР и АВ-проведение на нагрузке.

Была проведена сравнительная оценка гемодинамических параметров в период покоя (табл. 4). Отсутствие статистически значимых различий в результате сравнительной оценки ЧСС и артериального давления в покое перед проведением НП делают возможным дальнейшее сравнение этих показателей во время проведения тестирования. Достоверно значимых различий в жалобах при проведении пробы с ФН по двум протоколам получено не было. Основные жалобы во время нагрузочного тестирования были: усталость в ногах, общая усталость и нежелание продолжать исследование.

Критерии окончания пробы при использовании заявленного протокола были достигнуты у всех пациентов (n=20, 100%) по сравнению с применением стандартного протокола Bruce (n=5, 25,0%), что было статистически значимо, $p<0,001$. Результаты сравнительного анализа показателей нагрузочного тестирования при использовании двух протоколов представлены в таблице 5. Стоит отметить, что у 15 (75,0%) детей при выполнении нагрузочного тестирования по стандартному протоколу Bruce не были достигнуты ни электрокардиографические, ни гемодинамические критерии прекращения пробы. Тестирование было остановлено в большинстве случаев в связи с усталостью в ногах (n=9, 60,0%), общей усталостью (n=3, 20,0%) и нежеланием продолжать исследование (n=3, 20,0%).

Так, прирост ЧСС между ступенями при применении заявленного протокола был статистически значимо меньше, чем при использовании стандарт-

Таблица 4

Сравнение гемодинамических показателей в период покоя перед проведением НП по заявленному способу и стандартному протоколу Bruce

Показатели	Нагрузочные пробы				p
	Заявленный способ (n=20)		Протокол Bruce (n=20)		
	Me	IQR	Me	IQR	
ЧСС в покое, уд./мин	93,5	78,3-108	96,5	83,0-111	0,51
САД в покое, уд./мин	90,0	82,5-90,0	90	80,0-90,0	0,72
ДАД в покое, уд./мин	60,0	60,0-60,0	60	52,5-60,0	0,71

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 5

Сравнение различных показателей при использовании НП по заявленному способу и стандартному протоколу Bruce

Показатели	Нагрузочные пробы				p
	Заявленный способ (n=20)		Протокол Bruce (n=20)		
	Me	IQR	Me	IQR	
Прирост ЧСС на первой ступени нагрузки, уд./мин	8,0	4,25-13,75	16,0	9,25-24,3	0,005*
Прирост ЧСС на второй ступени нагрузки, уд./мин	5,0	1,25-7,00	17,0	12,0-20,5	<0,001*
Количество ступеней	5,0	5,00-6,00	2,0	2,00-3,00	<0,001*
Толерантность к ФН, МЕТ	8,7	8,0-10,3	7,5	7,1-8,03	0,001*

Примечание: * — изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ного протокола Bruce, p<0,05. Количество пройденных ступеней было значимо выше на НП по заявленному протоколу 5,0 [5,00-6,00], чем при пробе с ФН по стандартному протоколу Bruce 2,0 [2,0-3,0], p<0,05. И, как следствие, толерантность к ФН была достоверно больше при использовании заявленного протокола, чем при применении стандартного протокола Bruce, p<0,05.

Результаты сравнительного анализа продемонстрировали, что шансы достижения критериев окончания пробы при использовании заявленного протокола были в 116 раз больше, чем при применении стандартного протокола Bruce (отношение шансов 116, 95% доверительный интервал: 5,93-2250, p=0,0017) с учетом поправки Холдейна-Энскомба (Haldane-Anscombe correction).

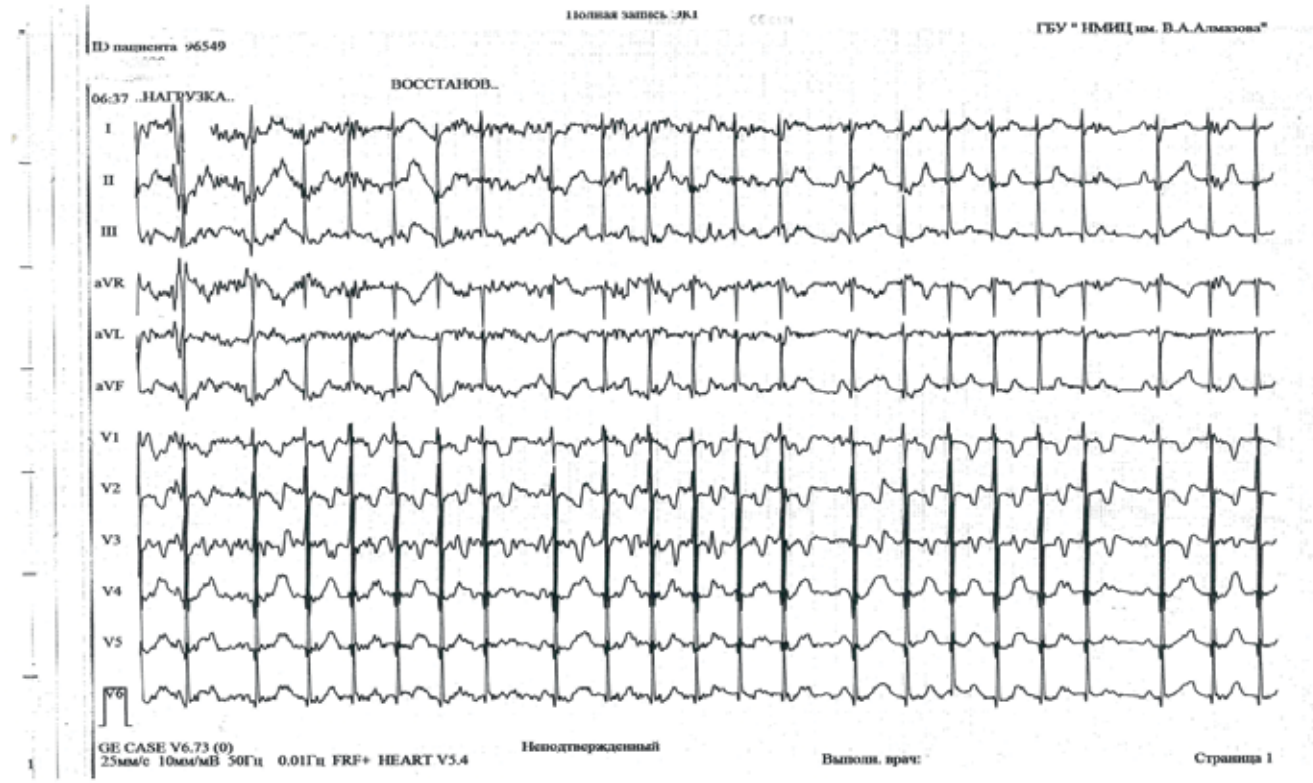
ЖНР при проведении пробы с ФН по заявленному протоколу были зарегистрированы у 20,0% (n=4) пациентов, нарушения АВ-проводимости — у 20,0% (n=4). Среди пяти пациентов, у которых были достигнуты критерии окончания пробы с ФН по стандартному протоколу Bruce, ЖНР во время тестирования регистрировались у 10,0% (n=2) пациентов, нарушения АВ-проведения — у 5,00% (n=1). При этом ЖНР и нарушение АВ-проводимости были зарегистрированы у одних и тех же пациентов как при использовании НП по заявленному протоколу, так и при проведении тестирования по стандартному протоколу Bruce.

Результаты нашего исследования показали, что использование предложенного протокола позволяет достичь критериев окончания пробы, что повышает ее информативность, позволяет получить диагностически верное заключение и определить эффективную тактику ведения. Заявленный протокол может быть использован в педиатрии, кардиологии для диагностики нагрузочных нарушений ритма и проводимости, оценки толерантности к ФН, выборе тактики ведения, а также оценки эффективности терапии у детей младшей возрастной группы.

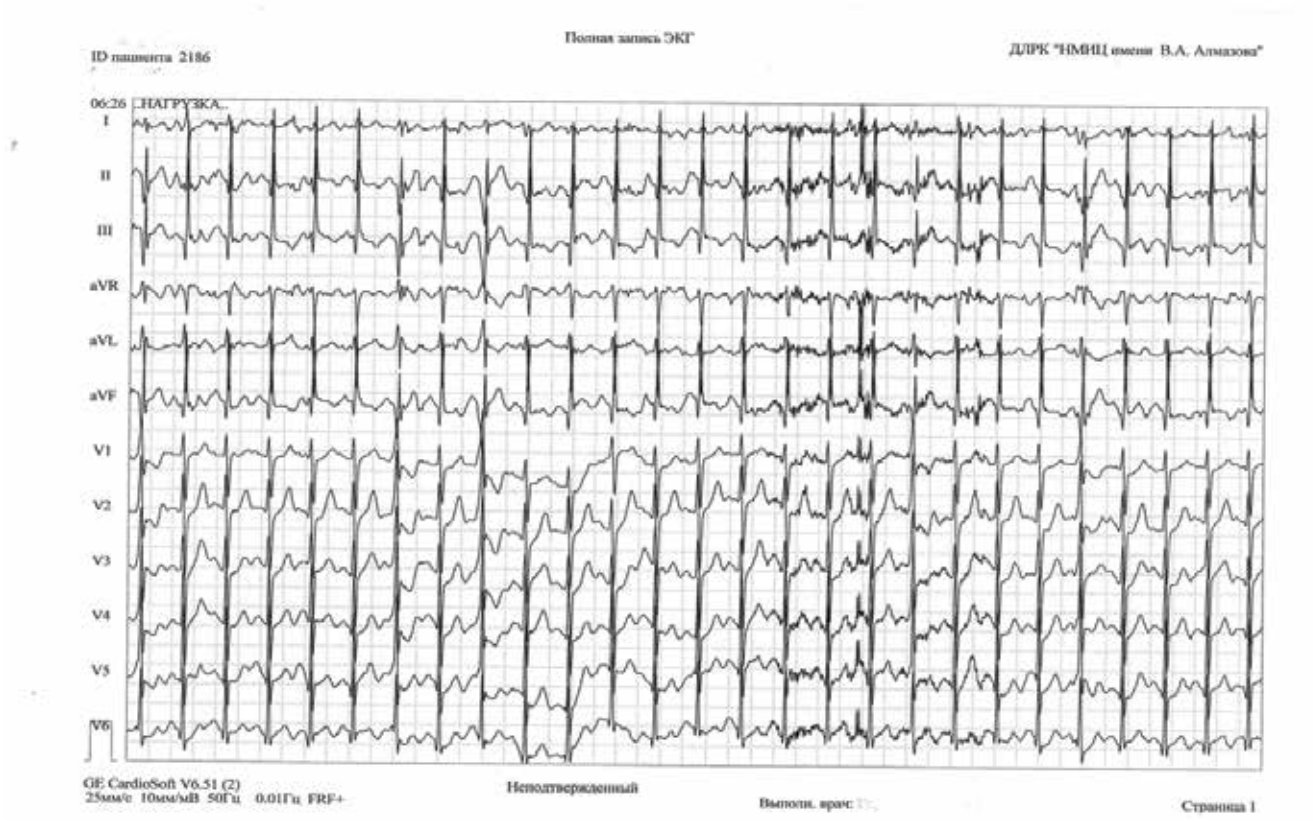
В качестве иллюстрации приводим два клинических примера использования заявленного способа

Клинический пример № 1. В Центр им. В.А. Алмазова был направлен пациент Г., 5 лет с предварительным диагнозом: АВ-блокада II степени I типа, — по данным ЭКГ. Жалоб не предъявлял. Синкопе, пресинкопе, случаи внезапной сердечной смерти в семье отрицались. Ему было проведено тщательное лабораторно-инструментальное обследование, по результатам которого данных за структурную патологию сердечно-сосудистой, эндокринной систем получено не было.

Пациенту выполнен тредмил-тест по протоколу Bruce. Тест был остановлен в связи с усталостью в ногах и невозможностью дальнейшего выполнения пробы при частоте сокращений предсердий 150 уд./мин, частота сокращения желудочков составила 130 уд./мин, что соответствует 60,4% от максималь-



А



Б

Рис. 1. (**А**) ЭКГ пациента Г. 5 лет: на высоте НП по протоколу Bruce регистрировался синусовый ритм, АВ-блокада II степени, с проведением 3:2,4:3; (**Б**) ЭКГ пациента Г. 5 лет: на высоте НП по заявленному способу регистрировался синусовый ритм без признаков нарушения АВ-проведения при ЧСС 140-170 уд./мин.

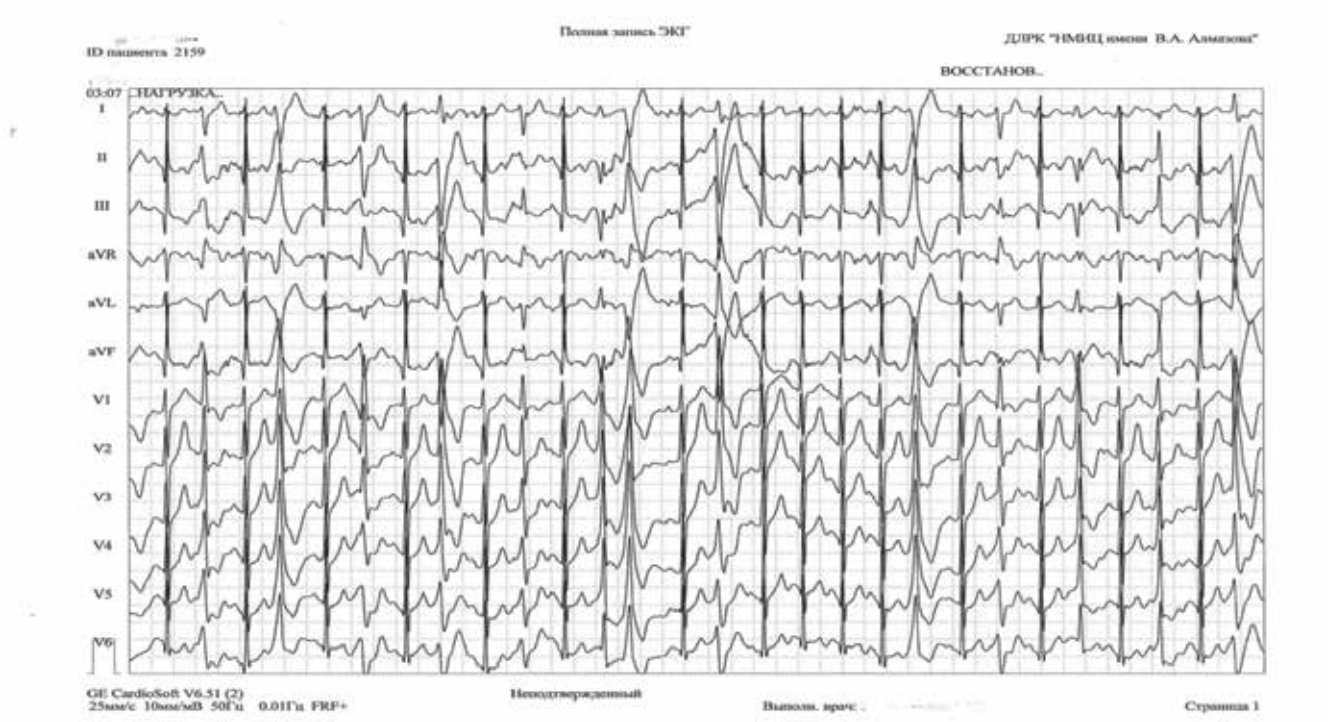


Рис. 2. ЭКГ пациентки Ч. 4 лет: на высоте НП по заявленному способу зарегистрирована полиморфная ЖЭ, аллоритмия по типу бигеминии, парная полиморфная ЖЭ.

ной ЧСС. Не были достигнуты критерии прекращения пробы. На высоте нагрузки регистрировался синусовый ритм, АВ-блокада II степени, с проведением 3:2,4:3, что, вероятно, свидетельствует о дистальном характере АВ-блокады II степени (рис. 1 А). Однако, учитывая, что возникшие нарушения АВ-проводимости при НП не сопровождались клинически значимыми паузами и не была достигнута субмаксимальная ЧСС, результаты тестирования невозможно интерпретировать корректно. Можно лишь предположить дистальный характер АВ-блокады II степени.

На следующий день был проведен тредмил-тест по заявленному протоколу. Плавность увеличения нагрузки позволила достичь одного из критериев завершения теста — заданную ЧСС — 170 уд./мин, что составляет 79,1% от максимальной ЧСС. На высоте нагрузки регистрировался синусовый ритм без признаков нарушения АВ-проведения при ЧСС 140-170 уд./мин (рис. 1 Б).

В результате проведенного исследования было сделано заключение о транзиторном характере АВ-блокады II степени I типа.

Таким образом, выполнение исследования по заявленному протоколу позволило установить характер изменения в АВ-проведении — транзиторная АВ-блокада II степени I типа, что имеет более благоприятный прогноз и существенно меняет тактику ведения.

Клинический пример № 2. В Центр им. Алмазова поступила пациентка Ч. 4 лет, занимающаяся гимнастикой, с диагнозом: Неустойчивая ЖТ. ЖЭ полиморфная. Дисфункция синусового узла. Нарушения ритма были асимптомными. Из анамнеза известно, что синкопе, пресинкопе, случаев внезапной сердечной смерти в семье не было. После тщательного обследования согласно протоколу исследования данных за структурную патологию сердца и экстракардиальные причины аритмий не получено.

Пациентке был выполнен тредмил-тест по протоколу Bruce. Тест был остановлен в связи с усталостью при ЧСС синусового ритма 150 уд./мин, что составляет 69,4% от максимальной ЧСС. Во время теста регистрировались редкие одиночные полиморфные ЖЭ без отчетливой динамики в различные фазы теста. Критерии прекращения пробы не были достигнуты.

На следующий день пациентке была выполнена НП по заявленному протоколу. Проба была остановлена в связи с достижением критериев окончания пробы: ЧСС 175 уд./мин, что составляет 81,0% от максимальной ЧСС и появление на высоте нагрузки эпизода аллоритмии по типу бигеминии, продолжительностью 10 сек, парной полиморфной ЖЭ — увеличение комплексности и риска возникновения потенциально опасных нарушений ритма (рис. 2).

Пациентка была направлена на генетическое обследование, отстранена от занятий физкультурой

и спортом. Ей была назначена антиаритмическая терапия бета-адреноблокатором.

Таким образом, использование заявленного протокола позволило установить характер ЖНР — нагрузочный; определить тактику ведения пациентки: направлена на генетическое обследование, отстранена от занятий ФН и гимнастикой, и подобрать эффективную антиаритмическую терапию и выработать дальнейшую тактику ведения.

Обсуждение

Наше исследование убедительно продемонстрировало преимущества заявленного протокола в диагностике нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей 3-6 лет по сравнению со стандартным протоколом Bruce.

Одна из основных сложностей проведения исследований у детей, особенно, младшего возраста — это объяснить ребенку необходимость его выполнения и пользу непосредственно для него самого. В силу возрастных особенностей большинству детей сложно длительное время быть сконцентрированным на каком-то одном занятии. В результате клинических наблюдений нами было определено, что 2 минуты, в отличие от 3 согласно стандартному протоколу Bruce, — это оптимальное время для маленьких детей для врабатывания в нагрузку, за которое они не успевают устать, не отвлекаются, полностью вовлечены в процесс, что определяет возможность выполнения пробы и позволяет достигнуть критериев её прекращения. Выбор угла наклона в 0,0 градусов на первой ступени обоснован тем, что при подъёме и без того шумной движущейся дорожки с первых минут ФН дети испытывают страх, напряженно хватаются за поручни, что ведет к регистрации большого количества артефактов, искажению записи ЭКГ и искажению истинных значений толерантности к ФН. Все это подтверждается результатами сравнительной оценки прироста ЧСС между ступенями. Так, было выявлено, что при использовании заявленного протокола он более плавный, не такой резкий по сравнению с приростом ЧСС при использовании стандартного протокола Bruce. Это объясняет быструю утомляемость пациентов при использовании стандартного протокола Bruce и невозможность достичь критериев окончания пробы, что снижает диагностическую информативность теста.

Данные статистического анализа продемонстрировали достоверно значимое увеличение количества ступеней, проходимых пациентом во время тестирования, и следовательно увеличение толерантности к ФН, достижение критериев прекращения пробы в 100% случаев при использовании заявленного протокола по сравнению со стандартным протоколом Bruce. Все это демонстрирует высокую информативность заявленного протокола и его диагностическую значимость.

Следует отметить, что в результате проведенного исследования был разработан новый критерий прекращения пробы. В существующих рекомендациях одним из критериев прекращения пробы служат появление и/или усугубление потенциально опасных желудочковых аритмий. Тем не менее, нет данных о количественной характеристике таких нарушений ритма. Кроме того, появление единичных ЖЭ на ФН в количестве 25-30 ЖЭ в минуту, в т.ч. аллоритмированных по типу тригеминии, тетрагимении, не всегда служит показанием к остановке пробы, т.к. при продолжении НП у части пациентов данные нарушения ритма исчезают. В результате клинического наблюдения нами было установлено, что появление аллоритмии по типу бигеминии в течение 10 сек приводит к возникновению потенциально опасных ЖНР и служит критерием прекращения тестирования.

Ограничения исследования. Наше исследование имело ряд ограничений. В первую очередь, это маленькая выборка пациентов. Следует продолжить данную работу с целью получения более достоверных результатов в изучении диагностической информативности заявленного способа у детей 3-6 лет с нарушениями ритма и проводимости без структурной патологии сердца. Кроме того, в исследование были включены пациенты с так называемыми “идиопатическими” нарушениями ритма и проводимости. Однако не всем проводились такие высокотехнологичные методы исследования, как генетическое обследование, магнитно-резонансная томография. Ни одному пациенту не были выполнены эндомиокардиальная биопсия, электрофизиологическое исследование. Это объясняется отсутствием клинической картины гемодинамически значимых нарушений ритма и проводимости, анамнестической связи с инфекцией, отягощенных семейных анамнезов внезапной сердечной смерти и кардиомиопатий, отсутствием паттернов различных наследственно-обусловленных заболеваний сердца по данным 12-канальной ЭКГ, отсутствием патологии по результатам эхокардиографии. При этом следует иметь в виду, что нарушения ритма и проводимости могут быть первым симптомом патологии сердца [14, 15]. Это требует дальнейшего наблюдения за такими пациентами.

Заключение

Таким образом, при диагностике нагрузочных нарушений ритма и проводимости у детей младшего и дошкольного возраста необходимо учитывать ряд их возрастных особенностей при проведении нагрузочного тестирования. Использование заявленного способа позволяет достичь критериев прекращения пробы, тем самым увеличивает его информативность и диагностическую значимость. Кроме того, проведение НП по заявленному протоколу позволяет определить как характер ЖНР, так и оценить характер нарушения АВ-проводимости. Все это приводит

к верной интерпретации результатов теста, что обусловливает в дальнейшем верную тактику ведения и лечения маленьких пациентов.

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

Литература/References

1. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):260-311. doi:10.1016/s0735-1097(97)00150-2.
2. Kalinin LA, Kapuschak OV, Shkolnikova MA. Exercise tests in children with cardiac arrhythmias. Pediatrics. 2009;87(5):47-53. (In Russ.) Калинин Л.А., Капущак О.В., Школьникова М.А. Нагрузочные пробы у детей с нарушениями сердечного ритма. Педиатрия. 2009;87(5):47-53.
3. Massin MM. The role of exercise testing in pediatric cardiology. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(5):319-27. doi:10.1016/j.acvd.2014.04.004.
4. Eliseeva OV. Clinical and functional characteristics of children with ventricular arrhythmias depending on the location of the ectopic focus. Journal of Arrhythmology. 2021;4(106):15-23. (In Russ.) Елисеева О.В. Клинико-функциональная характеристика детей с желудочковыми аритмиями в зависимости от локализации эктопического очага. Вестник аритмологии. 2021;4(106):15-23. doi:10.35336/VA-2021-4-15-23.
5. Sayfullaeva DV. Heart rate abnormalities in children. Bulletin of emergency medicine. 2017;1:119-25. (In Russ.) Сайфуллаева Д.В. Нарушения ритма сердца у детей. Вестник экстренной медицины. 2017;1:119-25.
6. Washington RL, Bricker JT, Alpert BS, et al. Guidelines for exercise testing in the pediatric age group. From the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. Circulation. 1994;90(4):2166-79. doi:10.1161/01.cir.90.4.2166.
7. Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Clinical stress testing in the pediatric age group: a statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. Circulation. 2006;113(15):1905-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174375.
8. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. Am Heart J. 1973;85(4):546-62. doi:10.1016/0002-8703(73)90502-4.
9. Cumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. Am J Cardiol. 1978;41(1):69-75. doi:10.1016/0002-9149(78)90134-0.
10. Van der Cammenvan Zijp MH, Ijsselstijn H, Takken T, et al. Exercise testing of pre-school children using the Bruce treadmill protocol: new reference values. Eur J Appl Physiol. 2010;108(2):393-9. doi:10.1007/s00421-009-1236-x.
11. Wessel HU, Strasburger JF, Mitchell BM. New standards for the Bruce treadmill protocol in children and adolescent. Pediatric Exercise Science. 2001;13:392-401. doi:10.1123/pes.13.4.392.
12. Duff DK, De Souza AM, Human DG, et al. A novel treadmill protocol for exercise testing in children: the British Columbia Children's Hospital protocol. BMJ Open Sport Exerc Med. 2017;3(1):e000197. doi:10.1136/bmjsem-2016-000197.
13. Guixeres J, Redon P, Saiz J, et al. Cardiovascular fitness in youth: association with obesity and metabolic abnormalities. Nutr Hosp. 2014;29(6):1290-7. doi:10.3305/nh.2014.29.6.7383.
14. Baranov AA, Vasichkina ES, Ildarova RA, et al. Premature Ventricular Contraction in Children. Pediatric pharmacology. 2018;15(6):435-46. (In Russ.) Баранов А.А., Васичкина Е.С., Ильдарова Р.А. и др. Желудочковая экстрасистолия у детей. Педиатрическая фармакология. 2018;15(6):435-46. doi:10.15690/pf.v15i6.1981.
15. Kovalev IA, Belozerov YuM, Sadykova DI, et al. Atrioventricular Block in children. Pediatric pharmacology. 2018;15(5):365-75. (In Russ.) Ковалев И.А., Белозеров Ю.М., Садыкова Д.И. и др. Атриовентрикулярная (предсердно-желудочковая) блокада у детей. Педиатрическая фармакология. 2018;15(5):365-75. doi:10.15690/pf.v15i5.1959.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5026
doi:10.15829/1560-4071-2022-5026
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования

Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалян А. А., Саидова М. А., Акчурин Р. С.

Цель. Изучить деформационные показатели левого предсердия (ЛП) у кандидатов на коронарное шунтирование (КШ) и оценить их возможную связь с фибрилляцией предсердий (ФП), возникшей впервые после изолированного КШ.

Материал и методы. Включено 70 больных без зарегистрированной ФП в анамнезе, средний возраст 65±8 лет, 80% мужчин. Проведена предоперационная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой деформации ЛП, используя технологию спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ) с оценкой деформации ЛП в фазы: резервуара — PALS, кондуита — ALS early и насоса — ALS late. Рассмотрены 2 группы: без послеоперационной ФП (ПОФП) (n=50) — больные без зарегистрированного пароксизма ФП после КШ, и с ПОФП (n=20) — больные с выявленной ФП в послеоперационном периоде. Послеоперационная оценка ритма: ежедневная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), непрерывное прикроватное мониторирование ЭКГ до 3 сут., холтеровское мониторирование (ЭКГ) — на 4-5-е сут. после КШ. Медиана наблюдения составила 9 (7; 11) сут.

Результаты. ПОФП развилась у 20/70 (29%) больных. Клинико-демографические и интраоперационные параметры КШ в группах без ПОФП и с ПОФП были сопоставимы. ЭхоКГ параметры в исследуемых группах также равнозначны; объем ЛП (57,0±8,7 vs 60,0±12,1, соответственно), размер ЛП (3,9±0,3 vs 3,9±0,2, соответственно). Анализ параметров деформации показал достоверное их снижение в группе с ПОФП по сравнению с группой без ПОФП: PALS (20,4±3,1 vs 27,8±3,0, соответственно), ALS early (8,50±1,5 vs 11,8±1,7, соответственно), ALS late (-0,2±0,7 vs -1,0±1,0). ROC-анализа установил прогностическую ценность параметра PALS: значение ≤23,0% с чувствительностью 90% и специфичностью 78% явилось предиктором ПОФП.

Заключение. Традиционные ЭхоКГ предикторы (размер и объем ЛП), указывающие на высокий риск возникновения ПОФП, не могут корректно оценивать риск впервые возникшей послеоперационной аритмии. ФП после КШ, вероятно, связана с имеющейся субклинической дисфункцией ЛП как следствие структурных изменений на фоне хронической ишемической болезни сердца. В нашем исследовании показано, что снижение параметров деформации ЛП по данным СТЭ ассоциировано с развитием ПОФП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности метода СТЭ; такая оценка внесет существенный вклад в возможности прогнозирования ПОФП.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, спекл-трекинг эхокардиография, коронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ганаев К. Г.* — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-8438-2450, Власова Э. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2925-244X, Авалян А. А. — м.н.с., отдел ультразвуковых методов исследования НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0442-4495, Саидова М. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Акчурин Р. С. — академик РАН, профессор, зам. генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6726-4612.

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

КШ — коронарное шунтирование, ЛП — левое предсердие, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СТЭ — спекл-трекинг эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 18.04.2022
Рецензия получена 14.05.2022
Принята к публикации 23.05.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Авалян А. А., Саидова М. А., Акчурин Р. С. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5026. doi:10.15829/1560-4071-2022-5026. EDN VCCTRF

First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting

Ganaev K. G., Vlasova E. E., Avalyan A. A., Saidova M. A., Akchurin R. S.

Aim. To assess left atrial (LA) strain parameters in candidates for coronary artery bypass grafting (CABG) and to evaluate their possible relationship with newly diagnosed atrial fibrillation (AF) after isolated CABG.

Material and methods. The study Included 70 patients without prior AF (mean age, 65±8 years; men, 80%). Preoperative speckle-tracking echocardiography with an assessment of LA strain was performed. Two following groups were considered: without postoperative AF (POAF) (n=50), with postoperative POAF (n=20). After surgery, daily electrocardiography (ECG), 3-day postoperative continuous ECG monitoring, Holter ECG monitoring on the 4th-5th day after CABG. The median follow-up was 9 (7; 11) days.

Results. Postoperative AF developed in 20/70 (29%) patients. Clinical, demographic and intraoperative parameters of CABG in the groups without and with POAF were comparable. Echocardiographic parameters in the studied groups were also equivalent; LA volume (57,0±8,7 vs 60,0±12,1, respectively), LA size (3,9±0,3 vs 3,9±0,2, respectively). Strain analysis showed its significant decrease in the group with POAF compared to the group without POAF: peak atrial longitudinal strain (PALS) (20,4±3,1 vs 27,8±3,0, respectively), ALS early (8,50±1,5 vs 11,8±1,7, respectively), ALS late (-0,2±0,7 vs -1,0±1,0). ROC analysis established the predictive value of PALS as follows: a value of ≤23,0% with a sensitivity of 90% and a specificity of 78% was a predictor of postoperative AF.

Conclusion. Conventional echocardiographic predictors (LA size and volume) indicating a high risk of POAF cannot correctly assess the risk of

newly diagnosed postoperative arrhythmia. AF after CABG is probably associated with the existing subclinical LA dysfunction as a result of structural abnormalities due to coronary artery disease. Our study showed that a decrease in LA strain parameters is associated with POAF. Further studies are needed to evaluate the contribution of speckle-tracking echocardiography to prediction of POAF.

Keywords: postoperative atrial fibrillation, speckle tracking echocardiography, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Ganaev K. G.* ORCID: 0000-0002-8438-2450, Vlasova E. E. ORCID: 0000-0003-2925-244X, Avalyan A. A. ORCID: 0000-0003-0442-4495, Saidova M. A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-6726-4612.

*Corresponding author: dr_ganaev@mail.ru

Received: 18.04.2022 **Revision Received:** 14.05.2022 **Accepted:** 23.05.2022

For citation: Ganaev K. G., Vlasova E. E., Avalyan A. A., Saidova M. A., Akchurin R. S. First experience of using two-dimensional speckle-tracking echocardiography to assess the association of left atrial strain with atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5026. doi:10.15829/1560-4071-2022-5026. EDN VCCTRF

Ключевые моменты

- У больных с послеоперационной фибрилляцией предсердий (ПОФП) отмечаются худшие параметры деформации левого предсердия на дооперационном этапе по сравнению с больными без ПОФП.
- Прогностическое значение в определении риска ПОФП параметра PALS ⩽23,0% (чувствительность 90%, специфичность 78%).

Key messages

- Patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have worse left atrial strain parameters at the preoperative stage compared with patients without POAF.
- PALS ⩽23,0% have the prognostic value in determining the POAF risk (sensitivity, 90%, specificity, 78%).

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее распространенной аритмией после операции коронарного шунтирования (КШ): частота варьирует от 20 до 40% [1]. Заболеваемость ПОФП возросла за последние два десятилетия [2]. Рост частоты аритмии в послеоперационном периоде, возможно, в значительной степени связан с увеличением общей продолжительности жизни населения: пациент в клинике и в операционной становится более коморбидным. ПОФП в большинстве случаев протекает доброкачественно: бессимптомный пароксизм спонтанно купируется в течение ⩽24 ч. Однако аритмия в раннем периоде после операции приводит к дополнительному медицинскому уходу, что нередко удлиняет пребывание больного в стационаре и увеличивает затраты. Фибрилляция предсердий (ФП) после КШ повышает риск гемодинамической нестабильности, тромбоэмболических событий и закономерно увеличивает общую заболеваемость и смертность после операции КШ [3]. Большинство эпизодов ФП происходит в течение первой послеоперационной недели с пиком заболеваемости на 2-4-е сут. послеоперационного периода [2]. Среди множества факторов риска возникновения ПОФП можно выделить: пожилой возраст, эпизод мерцательной аритмии в анамнезе, снижение функции левого желудочка, увеличение левого предсердия (ЛП), сахарный диабет и ожирение [4-7]. Выявление пациентов с высоким риском ПОФП остается сложной задачей. Клиническая полезность большинства общепринятых факторов, например, возраста, эхокардиографических (ЭхоКГ) и электрокардиографических (ЭКГ) предикторов или сопутствующей патологии, увеличивающих вероятность возникновения аритмии, низкая. Попытки построить логистические регрессионные модели на основе до- и интраоперационных переменных также не смогли предоставить надежные предикторы для прогнозирования риска развития ПОФП. Из относительно новых предикторов следует выделить нарушение деформации ЛП [8]. Наиболее современным методом изучения параметров деформации предсердий и желудочков является технология спекл-трекинг ЭхоКГ (СТЭ), которая позволяет быстро и воспроизводимо дать оценку параметрам деформации камер сердца. Хорошо известно об использовании СТЭ при оценке состояния желудочков сердца у больных ишемической болезнью сердца [9], хронической сердечной недостаточностью [10], а также при оценке деформации предсердий после катетерной деструкции аритмогенных зон у больных с ФП [11, 12].

Настоящее исследование предпринято в связи с предположением, что деформационные свойства предсердий сопряжены с развитием ПОФП. Продемонстрирован первый опыт использования технологии СТЭ в нашей стране как метода оценки деформации — фактора, ассоциированного с развитием ФП после КШ.

Цель исследования — изучить деформационные показатели ЛП у кандидатов на КШ и оценить их возможную связь с ФП, возникшей впервые после изолированного КШ.

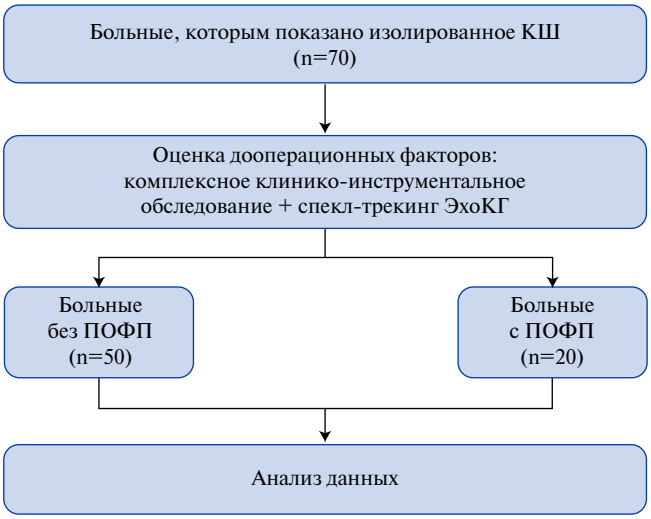


Рис. 1. Представлен дизайн исследования.
Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

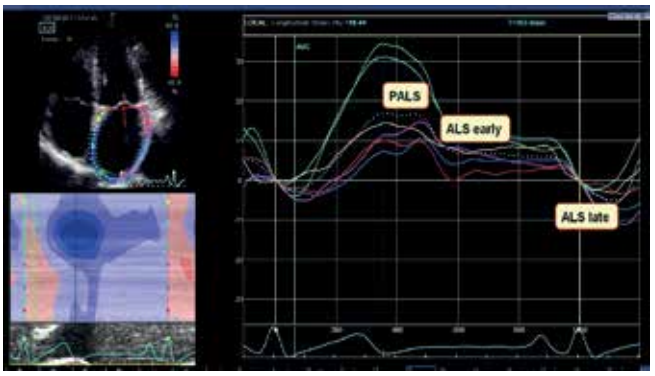


Рис. 2. Технология СТЭ в двумерном режиме ЛП в оценки показателей деформации.
Примечание: PALS — деформация ЛП в фазу резервуара, ALS early — деформация ЛП в фазу кондуита, ALS late — деформация ЛП в насосную фазу.
Сокращение: ЛП — левое предсердие.

Материал и методы

Исследование являлось проспективным. Включены больные, прооперированные в ОССХ ФГБУ “НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова” Минздрава России в период с 2020 по 2021гг. Критерии включения — изолированное КШ с достижением полной реваскуляризации. Критерии исключения — документированное наличие ФП в анамнезе, клапанная дисфункция умеренной и тяжелой степени, гормональная дисфункция щитовидной железы, исходная хроническая сердечная недостаточность, развитие периоперационных осложнений (инфаркт миокарда, острая сердечная и дыхательная недостаточность, значимая кровопотеря), умершие в течение первых 5 сут. послеоперационного периода без зарегистрированного пароксизма ФП. Таким образом, в исследование включено 70 больных. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом “НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова”. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие. Показаниями к операции являлись наличие “стволового” и/или многососудистого поражения коронарных артерий, Syntax-score >22, стенокардия напряжения или доказанная безболевая ишемия миокарда (по данным визуализирующих методов исследования). Все операции КШ выполнялись on-pump в условиях кардиоплегии и гипотермии. Периоперационное ведение было стандартным у всех больных; в послеоперационном периоде все больные получали бета-блокатор (бисопролол) 1,25-5 мг в сут., начиная с 1-х сут. после операции. Послеоперационное наблюдение за ритмом происходило путем непрерывного прикроватного мониторирования ЭКГ в течение 4 сут., ежедневной плановой регистрации ЭКГ, 24-ч холтеровского мониторирования ЭКГ на 5-6 сут. после КШ, а также дополнительных регистраций ЭКГ при симптомах аритмии. ПОФП определялась как эпизод неправильного ритма в отсутствии зубцов Р, зарегистрированная на 12-канальной ЭКГ, продолжительностью ⩾30 сек. Длительность наблюдения — послеоперационный госпитальный период.

Определена частота развития впервые выявленной ФП после КШ. Был проведен анализ по двум группам — с документально подтвержденной ПОФП (1 группа) и без возникновения ПОФП (2 группа). Оценены: дооперационные клинико-лабораторные показатели, наличие сопутствующих заболеваний, показатели ЭхоКГ, в т.ч. деформационные характеристики. Все полученные данные сопоставлены с частотой развития ПОФП (рис. 1).

Для анализа деформационных свойств ЛП больным на предоперационном этапе выполнялась СТЭ. Всем участникам исследования трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме. Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполнялась синхронная запись ЭКГ. Исследование проводилось с использованием стандартных эхокардиографических доступов и режимов по стандартной методике: определялись качественные и количественные показатели, согласно рекомендациям по оценке структуры и функции камер сердца [13]. В последующем изображения обрабатывались с помощью програм-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Показатели	Без ПОФП (n=50)		С ПОФП (n=20)		p-value*
	n	%	n	%	
Мужчины	42	84	14	70	0,186
Курение	30	60	10	50	0,445
Алкоголь	9	18	5	25	0,508
АГ	45	90	17	85	0,630
СД	15	30	7	35	0,684
ПИКС	31	62	16	80	0,324
ХБП	4	8	2	10	0,739
Значимый стеноз ПКА	40	80	16	80	0,689
Значимый стеноз ЛКА	18	36	7	35	0,948

Примечание: * — различия считались достоверными при уровне статистической значимости p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЛКА — левая коронарная артерия, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПКА — правая коронарная артерия, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Клинико-инструментальная характеристика включенных больных

Показатели	Без ПОФП (n=50)		С ПОФП (n=20)		p-value*
	M	SD	M	SD	
Возраст, лет	63,2	8,4	66,9	7,7	0,117
ИМТ, кг/м^2	28,0	3,2	28,0	2,8	0,820
Euroscore II	1,66	1,14	1,75	1,2	0,922
Размер ЛП, см	3,9	0,3	3,9	0,2	0,635
Объем ЛП, мл	57,0	8,7	60,0	12,1	0,387
Индексированный объем ЛП, мл/м^2	27,2	2,8	29,1	5,6	0,086
ФВ ЛЖ, %	56,2	6,9	56,2	7,0	0,974
СДЛА, мм рт.ст.	28,0	5,7	27,0	5,2	0,356

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) — шкала оценки риска кардиохирургических операций, M — среднее значение, SD — стандартное отклонение.

мы EchoPAC PC (GE Healthcare, США). С этой целью выполнялась запись цифровых кинопетель из апикального доступа в 4- и 2-камерной позициях на CD-R носитель с последующим переносом данных на компьютерную станцию обработки. Всем участникам исследования проводился анализ продольной деформации ЛП в трех фазах — кондуитная, резервуарная и контрактильная. В качестве исходной точки для регистрации данных деформации ЛП принимался зубец R на ЭКГ (рис. 2).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10. Перед началом анализа количественных данных проведена их проверка на нормальность распределения (визуальный анализ гистограммы, асимметрия, эксцесс, коэффициент вариации, критерий Колмогорова-Смирнова). Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Частота выявления признака представлена в виде абсолютного (n) и относительного значения (%). При сравнении двух независимых групп по количественным признакам использован параметрический критерий Стьюдента. Анализ сопряженности качественных признаков в группах проведен с помощью критерия χ^2. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для оценки прогностической значимости параметров СТЭ применялся ROC-анализ.

Результаты

Исходная характеристика больных групп без ПОФП и с ПОФП представлены в таблицах 1 и 2. Впервые выявленная ПОФП была зарегистрирована в 29% (n=20) случаев. Большинство в обеих группах составили мужчины: 84% (42 из 50) в группе без ПОФП и 70% (14 из 20) в группе с ПОФП. Средний возраст составил 63,2±8,4 лет среди больных без ПОФП и 66,9±7,7 лет у больных с ПОФП.

Общепринятые факторы риска развития ишемической болезни сердца (курение, артериальная гипертензия и сахарный диабет) встречались в группах с сопоставимой частотой; также не наблюдалось значительных различий между двумя группами в отношении наличия хронической болезни почек, ранее перенесенного инфаркта миокарда и другими сопутствующим заболеваниями.

В исследовании анализу также подвергались интраоперациоонные параметры (индекс реваскуляризации, время ишемии и длительность искусственного кровообращения) в группах без и с ПОФП, результаты подробно представлены в нашей предыдущей публикации [14].

Статистических значимых различий по показателям ЭхоКГ (размер и объем ЛП, фракция выброса левого желудочка, систолическое давление в легочной артерии) при сравнении обеих групп не выявлено.

Анализ параметров СТЭ выявил, что у больных с ПОФП отмечалось достоверное снижение дооперационных показателей деформации ЛП по сравнению с показателями деформации ЛП в группе без ПОФП (табл. 3, рис. 3).

Для определения чувствительности и специфичности параметров деформации по данным СТЭ в двумерном режиме выполнен ROC-анализ (рис. 4). Установлено прогностическое значение в определе-

Таблица 3

Показатели деформации в группах с ПОФП и без ПОФП

Показатели	Без ПОФП		С ПОФП		p-value*
	M	SD	M	SD	
PALS, %	27,8	3,0	20,4	3,1	0,024
ALS early, %	11,8	1,7	8,50	1,5	0,038
ALS late, %	-1,0	1,0	-0,2	0,7	0,039

Примечание: * — различия считались достоверными при уровне статистической значимости p<0,05.

Сокращения: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, ALS early — деформация левого предсердия в фазу кондуита, ALS late — деформация левого предсердия в насосную фазу, PALS — деформация левого предсердия в фазу резервуара.

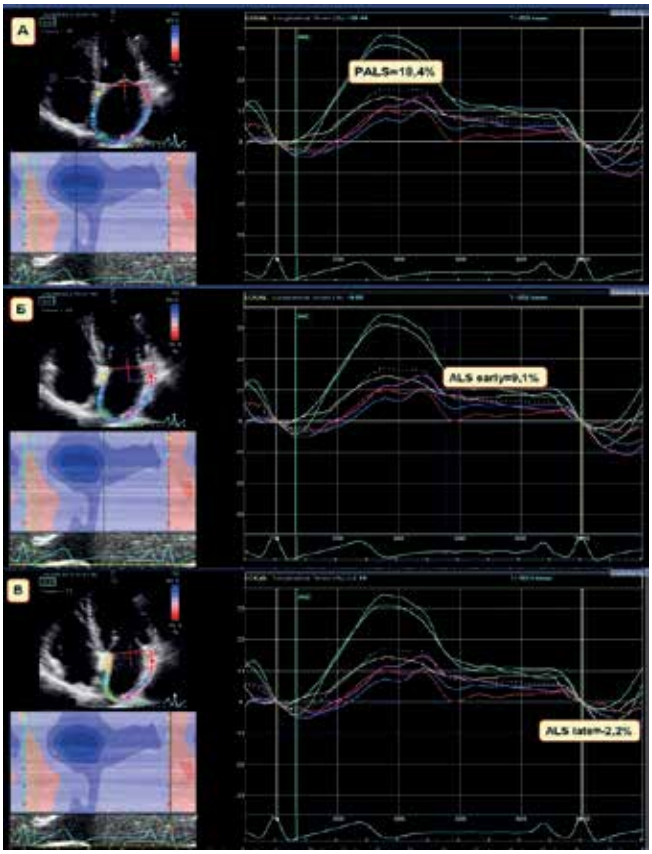


Рис. 3. Анализ параметров деформации ЛП, с использованием технологии СТЭ. (**А**) PALS — деформации ЛП в фазу резервуара; (**Б**) ALS early — деформации ЛП в фазу кондуита; (**В**) ALS late — деформации ЛП в фазу насоса.

нии риска ПОФП параметра PALS ⩽23,0% (чувствительность 90% и специфичность 78%; площадь под ROC кривой составила 0,820±0,050 с 95% доверительным интервалом: 0,710-0,902).

Обсуждение

ПОФП — самое частое осложнение всех кардиохирургических вмешательств; по данным литературы частота распространения после изолированного КШ составляет от 20% до 40% [1]. Несмотря на улучшение анестезиологического пособия, методов защиты миокарда и модернизацию хирургической техники, в т.ч. применение малоинвазивных способов открытой реваскуляризации, не отмечено существенного снижения заболеваемости ПОФП. Напротив, его частота парадоксальным образом увеличилась в последние десятилетия, скорее это связано с увеличением продолжительности жизни населения, большим количеством сопутствующих заболеваний у хирургических пациентов, совершенствованием технологий непрерывного мониторинга ритма сердца.

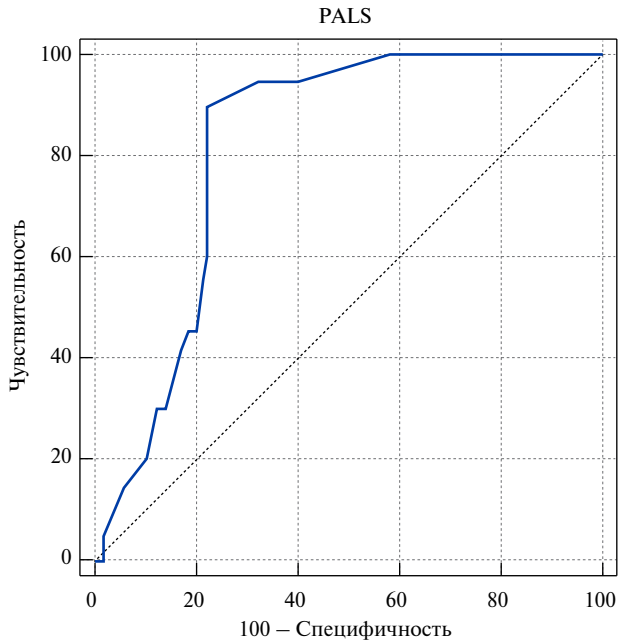


Рис. 4. Диагностическая значимость PALS по данным СТЭ в двумерном режиме как прогностического фактора развития ФП после КШ.

Принято рассматривать ПОФП не как самостоятельное заболевание, а как временное доброкачественное и хорошо переносимое клиническое состояние. Однако существует немало исследований, показывающих, что ФП, возникшая после кардиохирургического вмешательства, является более “злокачественной”, чем принято считать, и ассоциирована с более длительным пребыванием в отделении реанимации, увеличением койко-дня госпитализации, увеличением финансовых затрат. Сообщается также о двукратном повышении риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ПОФП после КШ [15, 16].

Генез ПОФП до конца не ясен. Текущие данные свидетельствуют о том, что комбинация нескольких факторов связана с возникновением ПОФП, и что аритмия, вероятно, имеет многофакторный характер. К основным факторам можно отнести: возраст, фиброз и расширение предсердий, системный воспалительный ответ, эффект катехоламинов, дис-

баланс вегетативного тонуса [17-20]. Определение факторов риска ПОФП после КШ является важной задачей, поскольку улучшение стратификации риска возникновения аритмии способствует планированию и реализации стратегий профилактики.

В нашем исследовании частота ПОФП составила 29%. Сравнительный анализ показал сопоставимость частоты ПОФП с данными научной литературы.

Группы больных без ПОФП и с ПОФП не различались по клинико-демографическим показателям, а также по наличию сопутствующих заболеваний. Предоперационная механическая дисфункция предсердий может прогнозировать развитие ФП после КШ. Определение предсердной функции может быть клинически полезным для выявления пациентов с высоким риском ПОФП. Отметим, что в нашем исследовании отсутствовала связь между традиционными ЭхоКГ параметрами, такими как размер и объем ЛП, с развитием послеоперационной аритмии. Влияние данных показателей на возникновение ПОФП было продемонстрировано во многих исследованиях [21]. Считаем, что в большинстве исследований увеличенное ЛП являлось отражением ремоделирования, как следствие мерцательной аритмии в анамнезе, задачей текущего исследования был анализ впервые выявленной ПОФП путем исключения больных с указаниями на мерцательную аритмию в прошлом.

Увеличенное ЛП можно рассматривать как клинико-инструментальный “маркер” имеющейся механической дисфункции ЛП. Возможно ли выявить признаки субклинической дисфункции ЛП в условиях нормы стандартных ЭхоКГ показателей и определить риски послеоперационной аритмии? Скорее всего, да. Такой опыт уже есть: ранее сообщалось о влиянии деформации ЛП на возникновение ПОФП, однако многие исследователи не изучали особенности деформации трех фаз ЛП: роль деформационных характеристик в возникновении ПОФП оценивалась путем определения деформации, как правило, в фазу резервуара ЛП [8]. Нами в исследовании проанализированы предоперационные характеристики деформации ЛП, показано, что у больных с зарегистрированной ПОФП отмечается статистически достоверное снижение деформации ЛП на дооперационном этапе в фазы: резервуара, кондуита и насоса. Выполненный ROC-анализ позволил определить, что пороговое значение деформации ЛП в фазу резервуара ⩽23% прогнозировало ПОФП (чувствительность и специфичность модели 90% и 78%, соответственно).

Это первое исследование в нашей клинике и в Российской Федерации, демонстрирующее связь ФП после КШ с дооперационными деформационными характеристиками ЛП, определенными с помощью технологии СТЭ.

Заключение

У больных с ПОФП отмечаются худшие параметры деформации ЛП на дооперационном этапе по сравнению с больными без ПОФП. Прогностическое значение в определении риска ПОФП параметра PALS ⩽23,0% (чувствительность 90%, специфичность 78%).

Мы предполагаем, что ФП после КШ является ассоциированным с уже имеющейся субклинической дисфункцией ЛП как следствие структурных изменений на фоне хронической ишемической болезни сердца. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности метода СТЭ; такая оценка внесет существенный вклад в возможности прогнозирование развития ПОФП.

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

Литература/References

1. Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17:520-3. doi:10.1016/s1010-7940(00)00368-7.
2. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. Circulation. 1996;94:390-7. doi:10.1161/01.cir.94.3.390.
3. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, et al. 2010. New-onset atrial fibrillation predicts longterm mortality after coronary artery bypass graft. J Am Coll Cardiol 55:1370-6. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.058.
4. Filardo G, Ailawadi G, Pollock BD, et al. Sex differences in the epidemiology of new-onset in-hospital post-coronary artery bypass graft surgery AF: a large multicenter study. Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes. 2016;9(6):723-30. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003023.
5. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, et al. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. JAMA. 2004;14;291(14):1720-9. doi:10.1001/jama.291.14.1720.
6. Melby SJ, George JF, Picone DJ, et al. A time-related parametric risk factor analysis for postoperative atrial fibrillation after heart surgery. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015;149(3):886-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.11.032
7. Revishvili AS, Popov VA, Korostelev AN, et al. Predictors of new onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery. Journal of Arrhythmology. 2018;(94):11-6. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Попов В. А., Коростелев А. Н. и др. Предикторы развития фибрилляции предсердий после операции аортокоронарного шунтирования. Вестник аритмологии. 2018;(94):11-6. doi:10.25760/VA-2018-94-11-16.
8. Gabrielli L, Corbalan R, Córdova S, et al. Left atrial dysfunction is a predictor of postcoronary artery bypass atrial fibrillation: Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking. Echocardiography. 2011;28(10):1104-8. doi:10.1111/j.1540-8175.2011.01518.
9. Moustafa S, Elrabat K, Swailem F, et al. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris. Indian Heart J. 2018;70(3):379-86. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.220.
10. Hiebert JB, Vacek J, Shah Z, et al. Use of speckle tracking to assess heart failure with preserved ejection fraction. J Cardiol. 2019;74(5):397-402. doi:10.1016/j.jjcc.2019.06.004.
11. Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MCH, et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiovasc Imaging. 2020;36(7):1293-309. doi:10.1007/s10554-020-01828-2.
12. Musin TI, Bagmanova ZA, Gareev DA, et al. Prediction of sinus rhythm maintenance after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation using speckle tracking

echocardiography and dynamics of left atrial structural and functional parameters. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(S2):4256. (In Russ.) Мусин Т. И., Багманова З. А., Гареев Д. А. и др. Прогнозирование контроля синусового ритма после радиочастотной аблации у больных с фибрилляцией предсердий с помощью технологии спекл-трекинг и динамика структурно-функциональных показателей левого предсердия. Российский кардиологический журнал. 2021;26(S2):4256. doi:10.15829/1560-4071-2021-4256.

13. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
14. Ganaev KG, Vlasova EE, Shiryaev AA, et al. Atrial fibrillation after coronary bypass grafting in patients with local and diffuse lesions of the coronary arteries. Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(2):59-64. (In Russ.) Ганаев К. Г., Власова Э. Е., Ширяев А. А. и др. Фибрилляция предсердий после коронарного шунтирования у больных с локальным и диффузным поражением коронарного русла. Кардиологический вестник. 2021;16(2):59-64. doi:10.17116/Cardiobulletin20211602159.
15. Wu ZK, Iivainen T, Pehkonen E, et al. Fibrillation in patients subjected to coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:1477-82. doi:10.1016/s0022-5223(03)00749-9.
16. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, et al. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. Scand Cardiovasc J. 2009;43:330-6. doi:10.1080/14017430802702291.
17. Auer J, Weber T, Berent R, et al. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. J Card Surg 2005;20(5):425-31. doi:10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x.
18. Hogue CW Jr, Creswell LL, Gutterman DD, et al, American College of Chest Physicians. Epidemiology, mechanisms, and risks: American College of Chest Physicians guidelines for the prevention and management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Chest. 2005;128(Suppl 2):9S-16S. doi:10.1378/chest.128.2_suppl.9s.
19. Phan K, Ha HS, Phan S, et al. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;48:817-24. doi:10.1093/ejcts/ezu551.
20. Erdil N, Gedik E, Donmez K, et al. Predictors of postoperative atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass grafting: is duration of mechanical ventilation time a risk factor? Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014;20:135-42. doi:10.5761/atcs.oa.12.02104.
21. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386(9989):154-62. doi:10.1016/S01406736(14)61774-8.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5007
doi:10.15829/1560-4071-2022-5007
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений

Германова О. А., Германов А. В., Щукин Ю. В.

Цель. Определить развитие тромбоэмболических осложнений при различных вариантах фибрилляции предсердий (ФП), отличающихся по максимальному времени между кардиоциклами.

Материал и методы. В исследование вошли 80 пациентов с постоянной формой ФП, контрольная группа — 88 человек без ФП. Выполнялись исследования: эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы; ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, ветвей аорты, артерий нижних конечностей; сфигмография общей сонной и задней артерии голени. По показаниям — коронарография, панцеребральная ангиография, компьютерная томография головного мозга. На основании анализа суточного мониторирования электрокардиограммы все пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы (А и Б) в зависимости от максимального времени между кардиоциклами при ФП: подгруппа А (42) — больные с максимальным временем между кардиоциклами до 1,5 сек, подгруппа Б (38) — ≥1,5 сек. Наблюдение проводилось в течение 1 года. Во время периода наблюдения проводился анализ развития артериальных тромбоэмболических событий.

Результаты. По основным параметрам инструментальных, лабораторных методов исследования, а также по сопутствующей патологии пациенты были равнозначны. Однако при изучении отдаленных осложнений в течение 1 года мы наблюдали достоверно более частое развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда и дистальных артериальных эмболий артерий нижних конечностей в подгруппе Б. При увеличении максимального времени между кардиоциклами при ФП происходило увеличение параметров гемодинамики артериальных сосудов как на проксимальных, так и на дистальных артериях. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе параметров кинетики артерий.

Заключение. При оценке риска артериальных тромбоэмболических осложнений важен не только сам факт наличия у пациента ФП, но и то, какие особенности она имеет. Прогностически наиболее неблагоприятной является ФП с максимальной продолжительностью времени между кардиоциклами ≥1,5 сек. Рост показателей внутриартериальной гемодинамики после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП без внутрисердечного тромбоза может стать ключевым моментом в развитии осложнений на уже имеющихся атеросклеротических бляшках, приводя к нарушению их целостности, что может стать источником дистальных эмболических осложнений различных локализаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, гемодинамика артерий.

Отношения и деятельность: нет.

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

Германова О. А.* — к.м.н., директор Международного научно-образовательного центра кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-4833-4563, Германов А. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-0367-7776, Щукин Ю. В. — д.м.н., профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
olga.germanova111@gmail.com

СГ — сфигмография, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, УЗДГ — ультразвуковая допплерография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма.

Рукопись получена 12.04.2022
Рецензия получена 04.05.2022
Принята к публикации 27.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Германова О. А., Германов А. В., Щукин Ю. В. Продолжительность максимального времени между кардиоциклами при фибрилляции предсердий для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5007. doi:10.15829/1560-4071-2022-5007. EDN YNEQIZ

Maximum time between cardiac cycles in atrial fibrillation for assessing the risk of arterial thromboembolism

Germanova O. A., Germanov A. V., Shchukin Yu. V.

Aim. To assess the development of thromboembolic events in different types of atrial fibrillation (AF), which differ in the maximum time between cardiac cycles.

Material and methods. The main group included 80 patients with permanent AF, while the control one — 88 people without AF. The following investigations were performed: echocardiography, 24-hour electrocardiographic (ECG) monitoring; ultrasound of extracranial arteries, aortic branches, lower limb arteries; sphygmography of the common carotid and posterior tibial arteries. If required, coronary angiography, cerebral angiography, brain computed tomography were performed. According to 24-hour ECG monitoring, all patients of the main group were divided into 2 subgroups (A and B) depending on the maximum time between cardiac cycles in AF: subgroup A (n=42) — patients with a maximum time between cardiac cycles <1,5 seconds, subgroup B (n=38) — ≥1,5. The follow-up period lasted 1 year. During the follow-up period, the development of arterial thromboembolic events was analyzed.

Results. The patients were comparable in key paraclinical characteristics and comorbidity profile. One-year follow-up period revealed a significantly higher incidence of stroke, transient ischemic attack, myocardial infarction, and distal arterial embolism of lower limb arteries in subgroup B. With an increase in the maximum time between cardiac cycles in AF, an increase in hemodynamic parameters of arterial vessels occurred as both proximal and distal arteries. A similar trend was also observed in the analysis of arterial kinetic parameters.

Conclusion. Not only the fact of AF presence is important for assessing the risk of arterial thromboembolism, but also its features. The most unfavorable for prognosis is AF with a maximum time between cardiac cycles ≥1,5 seconds. An increase in intra-arterial hemodynamic parameters after a long pause between ventricular contractions in AF without intracardiac thrombosis can become a key factor in the development of complications with existing plaques, which can become a source of distal embolism.

Keywords: atrial fibrillation, thromboembolic events, arterial hemodynamics.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Germanova O. A.* ORCID: 0000-0003-4833-4563, Germanov A. V. ORCID: 0000-0002-0367-7776, Shchukin Yu. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356.

*Corresponding author: olga.germanova111@gmail.com

Received: 12.04.2022 **Revision Received:** 04.05.2022 **Accepted:** 27.06.2022

For citation: Germanova O. A., Germanov A. V., Shchukin Yu. V. Maximum time between cardiac cycles in atrial fibrillation for assessing the risk of arterial thromboembolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5007. doi:10.15829/1560-4071-2022-5007. EDN YNEQIZ

Инфаркт миокарда и инсульт прочно удерживают многолетнее лидерство среди причин смертности во всем мире, в России унося жизни 1 млн человек в год: до 48% причин всех летальных исходов. До 16% смертей приходится на инсульт [1-7]. При этом неблагоприятная статистика в нашей стране почти в 2 раза превышает показатели европейских стран. В связи с этим становится очевидным, насколько важны своевременная профилактика и лечение данной патологии.

В течение многих лет развивались представления о факторах риска и стратегиях профилактики кардиоцеребральных осложнений. Сумма накопленных результатов научных исследований, проводимых в области кардиологии и неврологии, создание специальных шкал прогнозирования позволяют с высокой точностью предсказать развитие тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у каждого пациента. Однако частота осложнений остается очень высокой. Общепризнано, что фибрилляция предсердий (ФП) — один из основных факторов риска кардиоцеребральных осложнений, в т.ч. ишемического инсульта [1, 3, 8-10]. Подавляющее большинство ишемических инсультов имеют кардиоэмболическую природу. Поэтому в число профилактических мер кардиоцеребральных осложнений у пациентов с ФП входит обязательное назначение антикоагулянтной терапии.

Наиболее часто применяемая шкала по оценке риска развития ТЭО — CHA_2DS_2-VASc — учитывает лишь сам факт наличия у больного ФП, однако не проводится градация ФП по максимальному времени между кардиоциклами [11-13]. Каждый практикующий кардиолог или невролог в своей профессиональной деятельности знаком с ситуациями, когда на фоне назначения антикоагулянтной терапии и при отсутствии признаков внутрисердечного тромбоза у пациентов с ФП все же происходили кардиоцеребральные осложнения.

В связи с этим целью нашей работы является определить развитие ТЭО при различных вариантах ФП, отличающихся по максимальному времени между кардиоциклами.

Материал и методы

В исследование вошли 80 пациентов с постоянной формой ФП. Критерии включения: постоянная форма ФП; согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: аневризмы сердца; аневризмы аорты; выявленный внутрисердечный тромбоз; новообразования сердца; наличие механических протезов клапанов сердца; хроническая сердечная недостаточность тяжелее NYHA II; сахарный диабет; хроническая обструктивная болезнь легких средней степени тяжести и выше; гематологические заболевания; стаж курильщика ⩾7 лет; гемодинамически значимый стеноз каротидной бифуркации (⩾70% по диаметру). В группу контроля мы включили 88 пациентов без ФП.

Исследование было выполнено в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации и со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен этическим комитетом СамГМУ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам были проведены инструментальные методы исследования: чреспищеводная и трансторакальная эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру; ультразвуковая допплерография (УЗДГ) брахиоцефальных артерий, ветвей аорты, артерий нижних конечностей; сфигмография (СГ) общей сонной и задней артерии голени. При наличии показаний проводилась компьютерная томография головного мозга, коронарография, панцеребральная ангиография. При эхокардиографии обращали внимание на наличие внутрисердечного тромбоза, который был исключен у всех пациентов. С помощью сочетания методов УЗДГ и СГ нам удалось комплексно оценить основные показатели гемодинамики артериальных сосудов различных типов: эластического (общая сонная артерия) и мышечно-эластического (задняя артерия голени). Поскольку при ФП кардиоциклы имеют разную продолжительность, мы определяли параметры гемодинамики при минимальной, средней и максимальной паузе между пульсовыми волнами. Так, при УЗДГ общей сонной и задней артерии голени проводилось измерение линейной скорости кровотока, объемного кровотока. При СГ определяли кинетические параметры, характеризующие сосудистую стенку: скорость, ускорение, мощность, работу. Данные параметры мы также измеряли при минимальной, средней и максимальной

Таблица 1

Характеристика групп

Параметр	Подгруппа А N=42	Подгруппа Б N=38	Контрольная группа N=88	p
Средний возраст, лет, M±σ	62,5±6,3	65,2±5,4	61,9±5,9	p<0,05
Женщины, n (%)	35 (83)	22 (58)	43 (49)	p (А, Б)=0,0081 p (А, k)=0,0017 p (Б, k)=0,8867
Мужчины, n (%)	7 (17)	16 (42)	45 (51)	
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, n (%)	13 (31)	20 (53)	40 (45)	p (А, Б)=0,2888 p (А, k)=0,5185 p (Б, k)=0,9478
Артериальная гипертензия 1 степени	16 (38)	14 (37)	37 (42)	p (А, Б)=1,0000 p (А, k)=0,9931 p (Б, k)=0,9828
Артериальная гипертензия 2 степени	26 (62)	24 (63)	45 (51)	p (А, Б)=1,0000 p (А, k)=0,6824 p (Б, k)=1,0000
ХОБЛ легкое течение, n (%)	8 (19)	7 (18)	17 (19)	p=1,0000
Хроническая сердечная недостаточность NYHA I, n (%)	10 (24)	10 (26)	25 (28)	p (А, Б)=0,9997 p (А, k)=0,8685 p (Б, k)=0,9558
Хроническая сердечная недостаточность NYHA II, n (%)	32 (76)	28 (74)	59 (67)	p (А, Б)=0,9991 p (А, k)=0,8272 p (Б, k)=0,9480
Стабильная стенокардия напряжения I ФК, n (%)	3 (7)	2 (5)	33 (38)	p (А, Б)=0,9970 p (А, k)=0,0029 p (Б, k)=0,0021
Стабильная стенокардия напряжения II ФК, n (%)	34 (81)	30 (79)	28 (32)	p (А, Б)=0,9995 p (А, k)<0,0001 p (Б, k)<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	8 (19)	8 (21)	17 (19)	p (А, Б)=0,9995 p (А, k)=1,0000 p (Б, k)=0,9995
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	5 (12)	4 (11)	6 (7)	p (А, Б)=0,9997 p (А, k)=0,8685 p (Б, k)=0,9558
Дистальные артериальные эмболии артерий нижних конечностей в анамнезе, n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (1)	p (А, Б)=0,8769 p (А, k)=0,9835 p (Б, k)=0,9655
Отсутствие внутрисердечного тромбоза, n (%)	42 (100)	38 (100)	88 (100)	p=1,0000
Фракция выброса по Симпсону ⩾50%, n (%)	3 (7)	4 (11)	0 (0)	p (А, Б)=0,9841 p (А, k)=0,0849 p (Б, k)=0,0176
Фракция выброса по Симпсону 40-49%, n (%)	39 (93)	34 (89)	88 (100)	p (А, Б)=0,9841 p (А, k)=0,0849 p (Б, k)=0,0176
Фракция выброса по Симпсону <40%, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NaN
Атеросклероз сонных артерий, гемодинамически не значимый, n (%)	6 (14)	11 (29)	5 (6)	p (А, Б)=0,5034 p (А, k)=0,4707 p (Б, k)=0,0031
Атеросклеротическая бляшка тип IIIБ в сонных артериях, n (%)	2 (5)	6 (16)	1 (1)	p (А, Б)=0,4774 p (А, k)=0,7022 p (Б, k)=0,0091
Наличие стенозов коронарных артерий по данным коронарографии, гемодинамически не значимых, n (%)	33 (79)	28 (74)	68 (77)	p (А, Б)=0,9865 p (А, k)=0,9998 p (Б, k)=0,9928
Общий холестерин ⩾5,0 ммоль/л, n (%)	36 (86)	28 (79)	64 (73)	>0,05
ЛНП ⩾4 ммоль/л, n (%)	3 (7)	2 (5)	4 (5)	>0,05
ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	2 (5)	3 (8)	3 (3)	>0,05

Сокращения: А — подгруппа А, Б — подгруппа Б, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, k — контрольная группа, NYHA — классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Таблица 2

Артериальные ТЭО в течение 1 года в подгруппах А, Б и контрольной группе

Осложнение	Подгруппа А* N=42	Подгруппа Б* N=38	Контрольная группа* N=88
Всего осложнений — N (%)	3 (6)	9 (24)	1 (1)
Инфаркт миокарда — N (%)	1 (2)	2 (5)	1 (1)
Инсульт или ТИА — N (%)	1 (2)	5 (13)	0 (0)
Дистальные артериальные эмболии артерий нижних конечностей — N (%)	1 (2)	2 (5)	0 (0)

Примечание: * — p (А, Б)=0,0390, p (А, k)=0,0487, p (Б, k)<0,001.

Сокращение: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

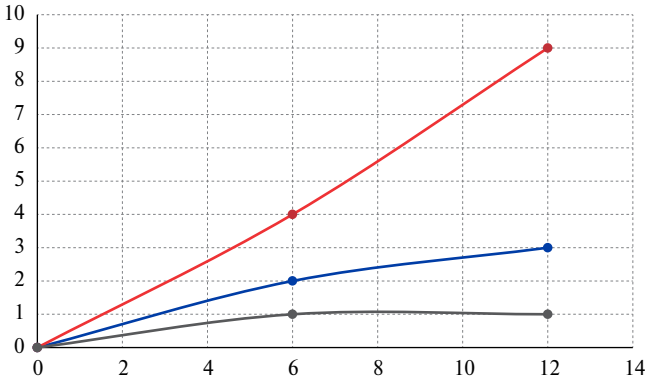


Рис. 1. Артериальные ТЭО в течение 1 года в подгруппах А, Б, контрольной группе (анализ Кокса).

Примечание: по оси абсцисс указан период в месяцах, по оси ординат — количество артериальных тромбоэмболических осложнений. Верхний график соответствует подгруппе Б, средний — подгруппе А, нижний — контрольной группе.

паузе между пульсовыми волнами. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру особое внимание уделяли значению максимального времени между кардиоциклами при ФП. В числе лабораторных методов исследования выполнялось определение уровня липидов крови, а также определялись основные показатели гемостазиограммы. Все пациенты получали стандартную терапию, рекомендованную при ФП, согласно действующим рекомендациям Европейского и Российского обществ кардиологов. В качестве антикоагулянтной терапии все пациенты получали пероральные антикоагулянты в дозировках, рекомендованных при постоянной форме ФП; варфарин не назначался. Приверженность терапии была высокой. Подбор противоаритмических препаратов у пациентов с постоянной формой ФП осуществлялся таким образом, чтобы достигнуть средней частоты желудочковых сокращений 60-90 в мин, т.е. нормосистолии. Однако у части больных были зарегистрированы паузы между кардиоциклами ⩾1,5 сек, что и явилось основой для разделения изучаемой когорты пациентов на подгруппы А и Б.

На основании анализа суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, все пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы (А и Б) по принципу выявленного значения максимального времени между кардиоциклами при ФП. Так, в подгруппу А (42 человека) вошли больные с максимальным временем между кардиоциклами до 1,5 сек, в подгруппу Б (38 человек) — ⩾1,5 сек. Пограничное значение 1,5 сек было взято за основу, поскольку в дальнейшем при статистическом анализе полученных данных именно это время оказало достоверное влияние на увеличение частоты развития ТЭО.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 1 года от момента первого визита. Основные контрольные точки — 6 и 12 мес. от начала исследования. Во время периода наблюдения проводился анализ развития артериальных тромбоэмболических событий (инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака, дистальные артериальные эмболии артерий нижних конечностей) путем опроса или, при повторной госпитализации, с помощью анализа данных историй болезни.

При статистическом анализе мы руководствовались принципами доказательной медицины. ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ проводился для сравнения средних значений независимых групп (подгруппы А и Б, контроль) для каждого анализируемого параметра. При p⩽0,05 данные считались статистически значимыми. При ANOVA, по данным УЗДГ, мы проанализировали параметры гемодинамики (линейная скорость кровотока, объемный кровоток), а по данным СГ — кинетики магистральных артерий (скорость, ускорение, мощность, работа) на общей сонной и задней артерии голени. Анализ Cox применялся для оценки развития артериальных тромбоэмболических событий в течение 1 года от начала наблюдения. Кроме того, рассчитывались показатели четырехпольной таблицы для установления связи между максимальным временем между кардиоциклами при ФП и развитием артериальных тромбоэмболических событий в течение 1 года.

Результаты

По основным параметрам инструментальных, лабораторных методов исследования, по сопутствующей патологии пациенты подгрупп А и Б, а также контрольной группы были равнозначны (табл. 1).

Таким образом, при использовании шкалы по оценке риска развития ТЭО CHA_2DS_2-VASc, подгруппы А и Б были равнозначны по сумме баллов. Важно подчеркнуть, что всем пациентам проводилась стандартная терапия, включая пероральные антикоагулянты. Однако при изучении отдаленных осложнений в течение 1 года мы наблюдали статистически достоверное более частое развитие инсульта,

Таблица 3

Показатели гемодинамики по данным УЗДГ при распространении пульсовой волны после максимального времени между кардиоциклами в подгруппах А и Б и группе контроля

Параметр/артерия		Подгруппа А (N=42)*	Подгруппа Б (N=38)*	Контрольная группа (N=88)*
Линейная скорость кровотока, M±σ, м/с	*a.carotis communis*	0,99±0,18	1,17±0,31	0,72±0,26
	a.tibialis posterior	0,32±0,13	0,44±0,16	0,29±0,16
Объемный кровоток, M±σ, мл/мин	*a.carotis communis*	428±36	561±44	360±48
	a.tibialis posterior	48±21	57±21	36±17

Примечание: * — p<0,05.

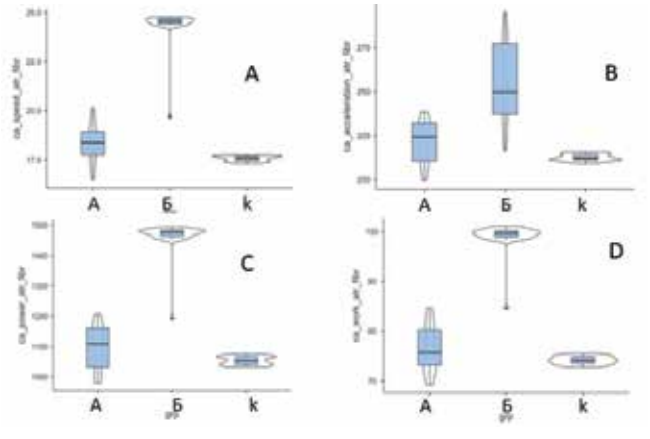


Рис. 2. Скорость (**A**), ускорение (**B**), мощность (**C**), работа (**D**) на общей сонной артерии по данным СГ при распространении пульсовой волны после длительного времени между кардиоциклами в подгруппах А, Б и контрольной группе.

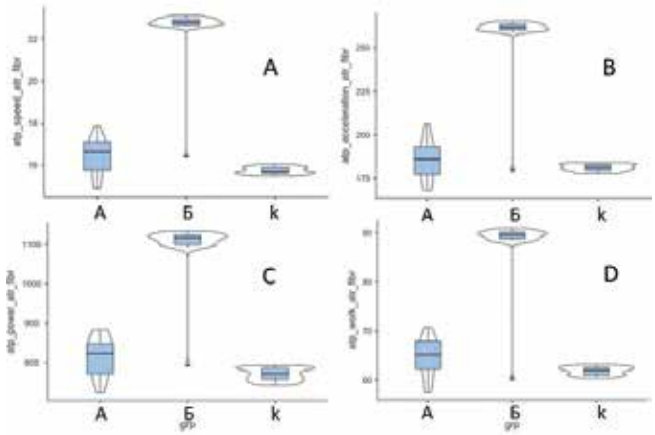


Рис. 3. Скорость (**A**), ускорение (**B**), мощность (**C**), работа (**D**) на задней артерии голени по данным СГ при распространении пульсовой волны после длительного времени между кардиоциклами в подгруппах А, Б и контрольной группе.

транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда и дистальных артериальных эмболий артерий нижних конечностей в подгруппе Б (табл. 2, рис. 1).

Таким образом, наблюдалась следующая закономерность: при ФП с максимальным временем между кардиоциклами ⩾1,5 сек частота развития артериальных тромбоэмболических событий увеличивалась, несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами. При анализе четырехпольной таблицы зависимость между данными признаками была относительно сильной (нормированное значение коэффициента Пирсона (C') =0,438).

При этом мы обратили внимание, что по основным показателям гемодинамики, измеренным на артериях эластического и мышечно-эластического типа, при прохождении пульсовой волны после максимального времени между кардиоциклами, подгруппы статистически значимо различались между собой и с контрольной группой (табл. 3).

Таким образом, была выявлена следующая закономерность: при увеличении максимального времени между кардиоциклами при ФП происходило увеличение параметров гемодинамики артериальных сосудов как на проксимальных, так и на дистальных артериях. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе параметров кинетики артерий. Так, в подгруппе Б было выявлено достоверное увеличение скорости, ускорения, мощности, работы (суммарная: в фазу преобладания притока над оттоком и оттока над притоком) при распространении пульсовой волны после длительного времени между кардиоциклами (⩾1,5 сек) (рис. 2, 3).

Обсуждение

Общепризнано, что среди традиционных факторов риска артериальных ТЭО один из самых опасных — это ФП [12, 13]. При этом в используемых шкалах прогнозирования учитывается лишь само наличие данного нарушения ритма, нет его градации в зависимости от максимального времени между кардиоциклами. При постоянной форме ФП основные меры профилактики направлены на предупреждение внутрисердечного тромбоза, который может стать источником кардиоэмболических осложнений; пациентам с ФП назначаются антикоагулянты. При этом в ряде исследований отмечается необходимость поддержания средней частоты сердечных сокращений при ФП на определенном

уровне [13]. Однако речь идет о том, чтобы избегать тахисистолии желудочков. Данных об опасности брадисистолии (особенно при ФП с максимальным временем между кардиоциклами) до сих пор в литературе нет. Впервые о различии в прогнозе ТЭО при различных вариантах ФП мы упоминали ранее в наших публикациях [14]. Возникает закономерный вопрос — с чем связана более высокая частота артериальных тромбоэмболических событий у данной категории пациентов? Каков возможный механизм их развития?

Отсутствие признаков внутрисердечного тромбоза, постоянная терапия антикоагулянтами позволяет утверждать, что кардиоэмболический механизм в данном случае маловероятен. При этом мы обратили внимание, что часть пациентов имела атеросклеротическое поражение (брахиоцефальных, коронарных артерий, а также артерий нижних конечностей). Более того, у некоторых пациентов был диагностирован IIIБ тип бляшки, который характеризуется признаками нестабильности (неровный контур, включение кальция и другие). Возможно ли существование такой ситуации, когда ввиду воздействия какого-то дополнительного пускового момента, не учтенного ранее, произошло нарушение целостности такой бляшки, которая впоследствии стала источником эмболии по ходу артериального сосуда?

При анализе внутриартериальной гемодинамики мы выяснили, что при ФП с максимальным временем между кардиоциклами (подгруппа Б) происходит возрастание линейной скорости кровотока, объемного кровотока, а также суммарной скорости, ускорения, мощности и работы артериальной сосудистой стенки как на артериях эластического (общая сонная), так и на артериях мышечно-эластического типов (задняя артерия голени). В данном случае, при наличии атеросклеротических бляшек, особенно, имеющих признаки нестабильности, воздействие механических факторов повреждения артериальной сосудистой стенки гемодинамическими факторами увеличенной пульсовой волны после длительного времени между кардиоциклами при ФП (⩾1,5 сек), может стать тем самым дополнительным пусковым моментом, который приводит к появлению кардиоцеребральных осложнений. При этом даже одна такая длительная пауза при ФП может стать фатальной и вызвать неблагоприятные последствия.

Выявленные клинические закономерности были подтверждены нами экспериментальной работой с применением разработанного и запатентованного “Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения” [15].

Заключение

При оценке риска артериальных ТЭО важен не только сам факт наличия у пациента ФП, но и то, какие особенности она имеет. Прогностически наиболее неблагоприятной является ФП с максимальной продолжительностью времени между кардиоциклами ⩾1,5 сек.

Рост показателей внутриартериальной гемодинамики после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП без внутрисердечного тромбоза может стать ключевым моментом в развитии осложнений на уже имеющихся атеросклеротических бляшках, приводя к нарушению их целостности, что может стать источником дистальных эмболических осложнений различных локализаций.

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

Литература/References

1. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021. Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375. Erratum in: Stroke. 2021;52(7):e483-e484.
2. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al.; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2020 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
3. Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al.; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD 2010 study. Glob Heart. 2014;9:107-12. doi:10.1016/j.gheart.2014.01.001.
4. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. Presse Med. 2016; 45(12 pt 2):e391-e398. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.003.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3:e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
6. Gardener H, Sacco RL, Rundek T, et al. Race and ethnic disparities in stroke incidence in the Northern Manhattan Study. Stroke. 2020;51:1064-9. doi:10.1161/STROKEAHA.119.028806.
7. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al.; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13:429-38. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2019;139:e56-e528.
9. Allan V, Honarbakhsh S, Casas JP, et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants. Thromb Haemost. 2017;117:837-50.
10. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, et al. Lifetime risks, projected numbers, and adverse outcomes in Asian patients with atrial fibrillation: a report from the Taiwan Nationwide AF Cohort Study. Chest. 2018;153:453-66.
11. Delgado V, Biase LDi, Leung M, et al. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage: AF and stroke implications. J Am Coll Cardiol. 2017;70:3157-72.
12. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, et al. Validation of a modified CHA_2DS_2-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. Stroke. 2016;47:2462-9.
13. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: US preventive services task force recommendation statement. JAMA. 2018;320:478-84.
14. Germanova O, Galati G, Germanov A, Stefanidis A. Atrial fibrillation: a new independent risk factor for thromboembolic events — hemodynamics and vascular consequence of long ventricular pauses. Minerva Cardiology and Angiology. 2022. doi:10.23736/S2724-5683.22.06000-8.
15. Germanova OA, Germanov AV, Shchukin YuV. Device for modeling of intra-arterial circulation: application in experimental cardiology. European Heart Journal. 2021;42:1.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5121
doi:10.15829/1560-4071-2022-5121
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении

Чумарная Т. В.[1,3], Любимцева Т. А.[1,2], Лебедева В. К.[2], Гасымова Н. З.[2], Лебедев Д. С.[1,2], Соловьёва О. Э.[1,3]

Цель. Оценить связь между изменением межжелудочковой электрической задержки (МЖЭЗ) при естественном ритме и ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию (СРТ) в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с квадриполярными левожелудочковыми (ЛЖ) электродами.
Материал и методы. В ретроспективное нерандомизированное исследование включены данные 48 пациентов с имплантированными СРТ устройствами с квадриполярными ЛЖ электродами, обследованных через 3, 6, 12, 24 мес. после операции. Респондерами на СРТ считались пациенты, у которых наблюдалось снижение конечно-систолического объема (КСО) более чем на 10% по сравнению с дооперационным. Для проверки гипотезы о целесообразности выбора максимальной МЖЭЗ при установке активного полюса ЛЖ электрода группа пациентов была разбита на две подгруппы: одна с максимальной МЖЭЗ (max МЖЭЗ, n=24), другая — при невыполнении этого условия (n=24).
Результаты. Обнаружена корреляция между изменениями МЖЭЗ и КСО, а также фракции выброса (ФВ) в сроке 6, 12 и 24 мес. после имплантации по сравнению с исходными значениями. В подгруппе с max МЖЭЗ при выборе активного ЛЖ полюса укорочение МЖЭЗ в послеоперационном периоде больше по абсолютной величине в каждый рассмотренный срок по сравнению со второй подгруппой, и в целом наблюдается более выраженное снижение МЖЭЗ за 24 мес. При этом в сроках 3, 6, 12 мес. после операции у пациентов с max МЖЭЗ наблюдается достоверно большее снижение КСО и, соответственно, больший прирост ФВ.
Построены прогностические модели ответа на СРТ в отдаленных сроках после имплантации. Значимыми предикторами оказались исходная МЖЭЗ, изменение МЖЭЗ в ранний послеоперационный срок до 3 мес. и факт выбора max МЖЭЗ. При этом ни один признак, взятый по отдельности, не позволял разделить респондеров и нереспондеров.
Заключение. Большему укорочению МЖЭЗ соответствуют большее снижение КСО и конечно-диастолического объема ЛЖ, также большее увеличение ФВ в долгосрочном послеоперационном периоде. Выбор активного полюса квадриполярного ЛЖ электрода в соответствии с максимальной МЖЭЗ сопровождается снижением доли нереспондеров, более выраженным снижением электрической диссинхронии желудочков и улучшением функциональных показателей систолической функции пациентов.

Ключевые слова: квадриполярные электроды, сердечная ресинхронизирующая терапия, межжелудочковая электрическая задержка, отдаленный послеоперационный период.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-14-00134.

[1]ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, Екатеринбург; [2]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]ФГБОУ ВО Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия.

Чумарная Т. В.* — к.б.н., с.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., н.с. научной лаборатории "Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий", ORCID: 0000-0002-7965-2364, Любимцева Т. А. — к.м.н., врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, с.н.с. НИЛ клинической аритмологии НИО аритмологии, с.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., ORCID: 0000-0002-8651-7777, Лебедева В. К. — д.м.н., в.н.с. НИО аритмологии, врач-кардиолог отделения рентгенохирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Гасымова Н. З. — м.н.с. НИЛ нейромодуляции, ORCID: 0000-0002-3878-8783, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с., профессор кафедры хирургических болезней, врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. НИО аритмологии, в.н.с. лаборатории математической физиологии им. Мархасина В. С., ORCID: 0000-0002-2334-1663, Соловьёва О. Э. — д.ф.-м.н., директор, зав. лабораторией математической физиологии им. Мархасина В. С., зав. научной лабораторией "Математическое моделирование в физиологии и медицине с использованием суперкомпьютерных технологий", профессор кафедры вычислительной математики и компьютерных наук, ORCID: 0000-0003-1702-2065.

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

КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ПЖ — правый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, эхокардиографический.

Рукопись получена 15.06.2022
Рецензия получена 26.06.2022
Принята к публикации 02.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Чумарная Т. В., Любимцева Т. А., Лебедева В. К., Гасымова Н. З., Лебедев Д. С., Соловьёва О. Э. Оценка межжелудочковой электрической задержки при сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с квадриполярными системами в долгосрочном послеоперационном наблюдении. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5121. doi:10.15829/1560-4071-2022-5121. EDN YPXVTT

Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up

Chumarnaya T. V.[1,3], Lyubimtseva T. A.[1,2], Lebedeva V. K.[2], Gasimova N. Z.[2], Lebedev D. S.[1,2], Solovieva O. E.[1,3]

Aim. To assess the association between changes in interventricular delay (IVD) and response to cardiac resynchronization therapy (CRT) during 24-month postoperative period in patients with quadripolar left ventricular leads.

Material and methods. This retrospective non-randomized study included data from 48 patients with implanted CRT devices with quadripolar left ventricular (LV) leads, examined 3, 6, 12, 24 months after operation. CRT responders were considered patients with a decrease in end-systolic volume (ESV) by more than

10% compared with preoperative. To test the hypothesis about the rationale for choosing the maximum IVD when installing the LV lead, the group of patients was divided into two subgroups as follows: one with the maximum IVD (IVDmax, n=24), the other — without this condition (n=24).

Results. A correlation was found between changes in IVD and ESV, as well as ejection fraction (EF) in the period of 6, 12 and 24 months after implantation compared to baseline. In the subgroup with IVDmax, the shortening of IVD in the postoperative period is higher at each considered period compared to the second subgroup, and in general, there is a more pronounced decrease in IVD over 24 months. At the same time, 3, 6, 12 months after surgery, patients with IVDmax show a significantly greater decrease in ESV and, accordingly, a greater increase in EF.

Prognostic models of CRT response in the long term after implantation were created. Significant predictors were the initial IVD, changes in IVD in the early postoperative period and IVDmax selection. At the same time, not a single factor, taken separately, made it possible to separate responders and non-responders.

Conclusion. A greater shortening of the IVD corresponds to a greater decrease in LV ESV and EDV, as well as a greater increase in EF in the long-term postoperative period. The choice of quadripolar LV lead in accordance with the maximum IVD is accompanied by a decrease in the proportion of non-responders, a more pronounced decrease in electrical ventricular dyssynchrony and an improvement in systolic function.

Keywords: quadripolar leads, cardiac resynchronization therapy, interventricular delay, long-term postoperative period.

Relationships and Activities. The study was supported by the RSF grant № 19-14-00134.

[1]Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg; [2]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [3]Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia.

Chumarnaya T. V.* ORCID: 0000-0002-7965-2364, Lyubimtseva T. A. ORCID: 0000-0002-8651-7777, Lebedeva V. K. ORCID: none, Gasimova N. Z. ORCID: 0000-0002-3878-8783, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Solovieva O. E. ORCID: 0000-0003-1702-2065.

*Corresponding author:
chumarnaya@gmail.com

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 26.06.2022 **Accepted:** 02.07.2022

For citation: Chumarnaya T. V., Lyubimtseva T. A., Lebedeva V. K., Gasimova N. Z., Lebedev D. S., Solovieva O. E. Evaluation of interventricular delay during cardiac resynchronization therapy in patients with quadripolar systems in long-term postoperative follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5121. doi:10.15829/1560-4071-2022-5121. EDN YPXVTT

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) хорошо зарекомендовала себя в качестве помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), у которых наблюдается систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и увеличение QRS-комплекса (>130 мс). Множество крупных проспективных рандомизированных исследований подтвердили потенциал СРТ для улучшения качества жизни, снижения госпитализаций и смертности от ХСН [1, 2]. Несмотря на достижения в технологии СРТ, значительное число (20-50%) пациентов считается “не ответившим” или “частично ответившим”, в зависимости от критерия, применяемого для оценки успешности терапии [1, 2].

Многочисленные исследования подтверждают, что частота ответа на СРТ связана с рядом факторов: отбор пациентов, программирование устройства, положения стимулирующих электродов [3, 4]. Характеристики пациентов, связанные с лучшим ответом на СРТ, включают женский пол, более длинный QRS при собственном ритме и неишемическую этиологию ХСН [3]. Традиционно положение электрода в ЛЖ определяется анатомическими критериями и возможностью доступа к эпикардиальной поверхности свободной стенки ЛЖ через коронарный синус. Ретроспективные исследования ряда крупных клинических испытаний показали незначительный эффект от изменения положения ЛЖ электрода в пределах анатомически пригодных для установки мест, среди них выделялись лишь апикальные позиции, которые показывают худшие результаты СРТ [5]. Напротив, в других исследованиях было показано, что расположение ЛЖ электрода в зоне поздней активации ЛЖ, в частности, за счет выбора полюса ЛЖ электрода с самой длительной из возможных межжелудочковой задержкой электрической активации между правым желудочком (ПЖ) и ЛЖ при естественном ритме были связаны с лучшим ответом на СРТ в краткосрочном периоде [5-7]. Межжелудочковая электрическая задержка (МЖЭЗ) определяется как время между активацией ПЖ и ЛЖ электродов при естественном ритме без стимуляции желудочков или при стимуляции с ПЖ электрода во время программирования устройства СРТ после имплантации. МЖЭЗ характеризует электрическую диссинхронию между желудочками сердца при отсутствии его искусственной стимуляции.

Мультиполярные ЛЖ электроды входят в повседневную практику СРТ, обеспечивая больше возможных мест для стимуляции в зоне анатомического доступа. Изменение вектора электрода может быть достигнуто путем стимуляции от разных полюсов без физического изменения положения электрода. Первоначально такие электроды были разработаны, чтобы избежать стимуляции диафрагмального нерва и/или продлить срок службы батареи за счет выбора полюсов с более низкими порогами захвата [8].

Однако до настоящего времени имеются лишь ограниченные данные о влиянии квадриполярных электродов на электрофизиологическое ремоделирование желудочков [9]. В частности, мы не обнаружили работ, в которых ранее была проведена оценка взаимосвязи между изменением МЖЭЗ и обратным ремоделированием ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде.

Цель настоящего исследования — оценить взаимосвязь между изменением МЖЭЗ и ответом на СРТ

в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с квадриполярными электродами.

Материал и методы

В ретроспективное нерандомизированное исследование были включены 48 пациентов, которым были имплантированы устройства СРТ с квадриполярными электродами (Boston Scientific (75%); St.Jude Medical (19%); Medtronic (6%)) в период с декабря 2017 по декабрь 2018гг.

Критерии включения пациентов:

1. Пациенты с ХСН II-IV, функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца,
2. Возраст ⩾18 лет,
3. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ ⩽35%,
4. QRS >130 мс,
5. Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с текущими рекомендациями,
6. Стабильное состояние ⩾30 дней,
7. Стабильная терапия ХСН ⩾30 дней,
8. Пациент, подписавший форму информированного согласия, способный и готовый выполнять требования протокола, включая все исследования исходного уровня и последующего наблюдения.

Критерии невключения пациентов:

1. Острые заболевания (в настоящее время), либо наличие системной инфекции, либо сепсис,
2. Обратимые причины ХСН, например, заболевания щитовидной железы, острая алкогольная интоксикация, недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма,
3. Недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце (протезирование или реконструкция клапанов сердца; коронарное шунтирование) в течение предыдущих 3 мес.,
4. Декомпенсация сердечной недостаточности,
5. Механический протез трикуспидального клапана,
6. Медицинские состояния, ограничивающие ожидаемое выживание до <1 года,
7. Беременность.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом.

Пациенты проходили обследование до СРТ, а также наблюдение через 3, 6, 12, 24 мес. после имплантации электрокардиостимулятора. Обратное ремоделирование ЛЖ оценивалось при каждом визите пациента с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) по изменению ФВ и конечно-систолического (КСО) и конечно-диастолического (КДО) объемов ЛЖ. Изменение КСО (ΔКСО) и КДО (ΔКДО) вычислялось как относительная разница между текущим значением объема и дооперационным показателем. Изменение ФВ ЛЖ (ΔФВ) рассчитывалось как абсолютная разница между текущим и дооперационным значением ФВ ЛЖ. Респондерами на СРТ считались пациенты, у которых наблюдалось снижение КСО ЛЖ более чем на 10% по сравнению с дооперационным периодом [10].

У всех пациентов наблюдалась задержка активации ЛЖ электрода вследствие блокады левой ножки пучка Гиса. Имплантированная система с квадриполярным электродом позволяет при настройке протокола стимуляции после имплантации электрокардиостимулятора считывать значения МЖЭЗ с каждого полюса на ЛЖ электроде и на основе этих данных выбирать активный полюс ЛЖ электрода для дальнейшей стимуляции. При интраоперационной настройке стимуляции и последующих визитах выбирался активный полюс ЛЖ электрода по следующим правилам: 1) должен быть обеспечен захват миокарда при оптимальных энергозатратах, т.е. при наиболее низком пороге стимуляции; 2) не должно быть стимуляции диафрагмы; 3) самая длительная МЖЭЗ. Для всех пациентов была зарегистрирована значительная МЖЭЗ на активном полюсе ЛЖ электрода при собственном ритме активации желудочков (117±43 мс). Изменение МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ) в послеоперационном периоде оценивалось при помощи относительной разницы между текущим значением МЖЭЗ при очередном визите пациента и исходным при установке стимулятора (нулевой срок после имплантации) по отношению к значению МЖЭЗ в нулевой срок после имплантации.

Для проверки гипотезы о целесообразности выбора максимальной МЖЭЗ при установке устройства и при последующих визитах группа пациентов была разбита на две подгруппы по выбору вектора стимуляции: в подгруппу с максимальной МЖЭЗ (n=24) отобраны пациенты, которым в первые 6 мес. после имплантации был выбран активный полюс ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ по сравнению с другими полюсами; во вторую подгруппу попали пациенты (n=24), у которых по ряду причин (стимуляция диафрагмального нерва, отсутствие захвата) выбрать полюс с максимальной МЖЭЗ не представлялось возможным.

Дооперационные характеристики рассматриваемой группы приведены в таблице 1.

Статистический анализ и построение информационных прогностических моделей проведены с помощью программы IBM SPSS 23.0 (США). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указано абсолютное значение и относительная величина в процентах, проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот <5). Для парных сравне-

Таблица 1

Дооперационные показатели для всей группы пациентов и подгрупп с максимальной и немаксимальной МЖЭЗ

Показатель	Все пациенты (n=48)	Максимальная МЖЭЗ (n=24)	Немаксимальная МЖЭЗ (n=24)	P
Мужской/женский пол, n (%)	34 (70%)/14 (30%)	17 (71%)/7(29%)	17 (71%)/7(29%)	0,995
Возраст, лет	62±10	64±11	61±10	0,228
Рост, см	172±10	172±10	172±8	0,798
Вес, кг	85±16	86±20	83±12	0,624
ИМТ, кг/м^2	29±5	29±6	28±4	0,634
Ишемическая КМП, n (%)	28 (58)	14 (58)	14 (58)	0,912
Дилатационная КМП, n (%)	20 (42)	10 (42)	10 (42)	0,809
Дистанция при ТШХ, м	354±78	346±34	352±95	0,515
II ФК ХСН, n (%)	32 (67)	17 (67)	15 (63)	0,649
III ФК ХСН, n (%)	16 (33)	7 (33)	9 (37)	0,565
ЧСС, уд./мин	70±17	73±19	67±14	0,600
ПБЛНПГ, n (%)	43 (90)	22 (92)	21 (88)	0,795
Синусовый ритм, n (%)	38 (79)	19 (79)	19 (79)	0,826
QRS, мс	184±28	191±28	204±30	0,208
P, мс	125±46	118±53	127±45	0,213
PQ, мс	204±43	198±54	209±33	0,198
QT, мс	489±52	475±49	505±51	0,079
RR, мс	930±223	928±280	942±159	0,327
ФВ ЛЖ, %	25±6	25±7	26±6	0,426
КСО ЛЖ, мл	197±65	188±81	198±42	0,437
КДО ЛЖ, мл	266±73	251±81	274±59	0,220
МЖЭЗ, мс	117±43	111±6	121±11	0,372

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка на активном полюсе при установке СРТ устройств, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

ний связанных качественных характеристик использовался критерий Мак-Немара, при множественном сравнении делалась поправка на множественные сравнения.

Для количественных переменных рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения (m±sd) в случае подтверждения нормальности распределения признака, или медиана и [25%; 75%] процентили в противном случае. Проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная (r=1,0-0,8), умеренная (r=0,79-0,6) и слабая (r=0,59-0,4).

Для параметров, не имеющих нормального распределения, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney Test). Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент, равный 0-0,29, означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3-0,69 — среднюю, 0,7-1,0 — сильную связь.

Парные сравнения двух связных выборок проводилось с помощью критерия Вилкоксона. Парные сравнения для более двух связных выборок проводилось с помощью критерия Фридмана с последующим парным апостериорным сравнением групп, используя критерий Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения.

Критический уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Прогностические модели ответа на СРТ строились с помощью логистической регрессии (метод пошаговый, критерий шагового отбора параметров: включение параметра в модель при значимости ⩽0,05; исключение параметра из модели при значимости <0,10). Значимость модели оценивалась по критерию Хи-квадрат. Точность классификации модели оценивалась по ROC AUC (площадь под характеристической кривой) с последующей кросс-проверкой. Для модели приведены значимые нестандартизированные коэффициенты (p<0,05), ROC AUC с доверительным интервалом, средняя точность

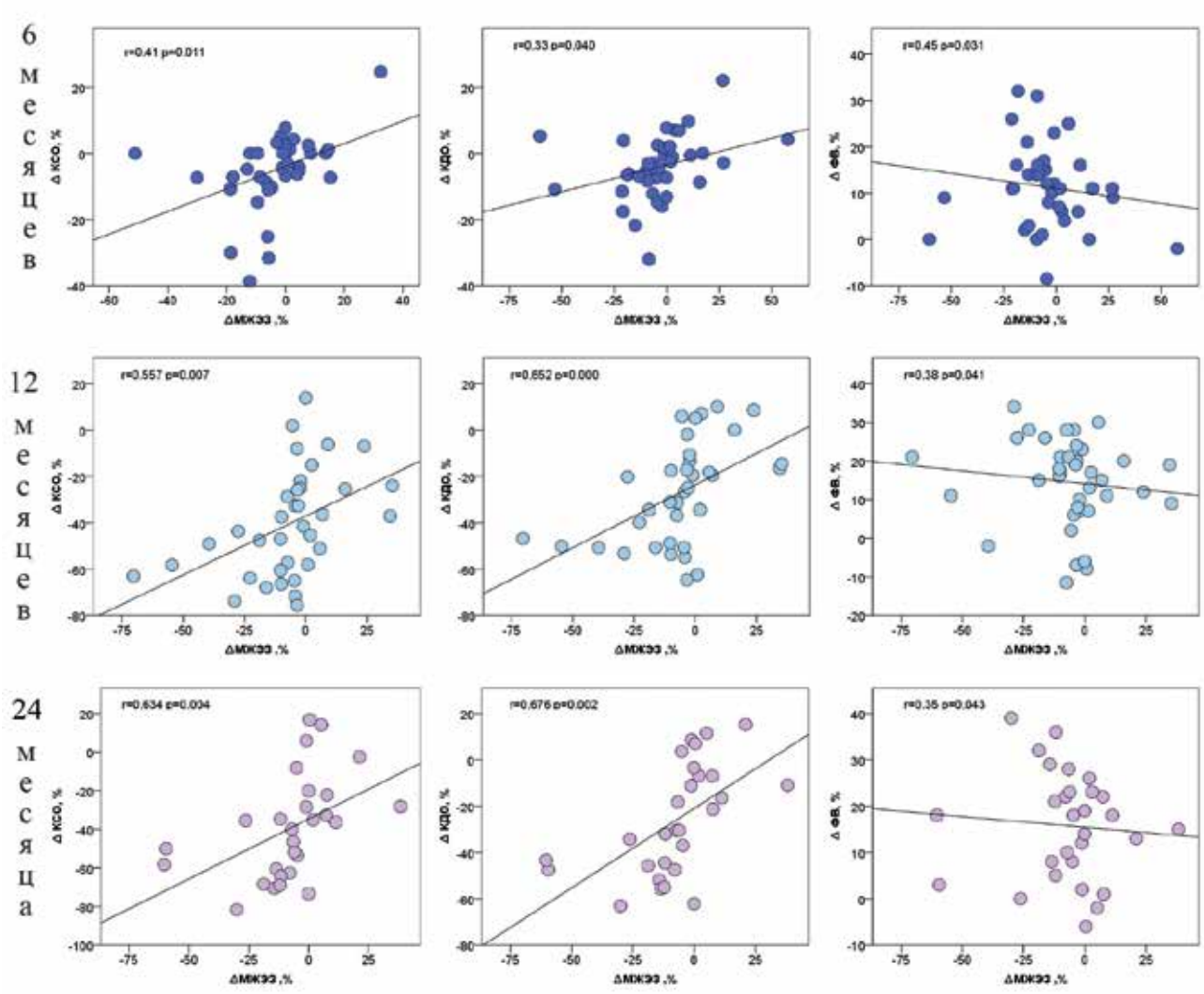


Рис. 1. Корреляционные зависимости между относительным изменением МЖЭЗ и параметрами гемодинамического ответа на СРТ через 6, 12, 24 мес. послеоперационного периода.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ФВ — фракция выброса.

кросс-проверки, порог отсечения для классификации нереспондер/респондер, чувствительность, специфичность.

Результаты

Изменение МЖЭЗ в послеоперационном периоде 24 мес.

Проведен анализ изменения МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ) у пациентов с квадриполярными ЛЖ электродами через 3, 6, 12, 24 мес. по сравнению со значением МЖЭЗ на выбранном активном полюсе ЛЖ электрода после имплантации СРТ устройства. Статистически значимых отличий средних значений МЖЭЗ в различные послеоперационные сроки не было установлено. Также не выявлено значимого отклонения средних значений ΔМЖЭЗ от нуля, хотя наблюдается тенденция к укорочению МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ <0) в течение времени. Так, в первые 3 мес. после операции ΔМЖЭЗ <0 наблюдалось у 57% пациентов, не было найдено значимого изменения МЖЭЗ у 12% и выявлено увеличение МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ >0) у 30% пациентов. Далее с увеличением послеоперационного срока доля пациентов со сниженным значением МЖЭЗ в распределении пациентов значительно увеличивается: 65%/6%/29% через 6 мес., 72%/2%/26% через 12 мес.; и 81%/2%/17% через 24 мес.

Исследована корреляционная связь между ΔМЖЭЗ и показателями ЭхоКГ ответа на терапию (ΔКДО, ΔКСО, ΔФВ). Во временных точках 6, 12 и 24 мес. после имплантации обнаружена значимая прямая связь между ΔМЖЭЗ и ΔКДО, ΔКСО (рис. 1). Видно, что большему укорочению МЖЭЗ (большим по абсолютной величине отрицательным значениям ΔМЖЭЗ) соответствует большее снижение объемов ЛЖ (большие по абсолютной величи-

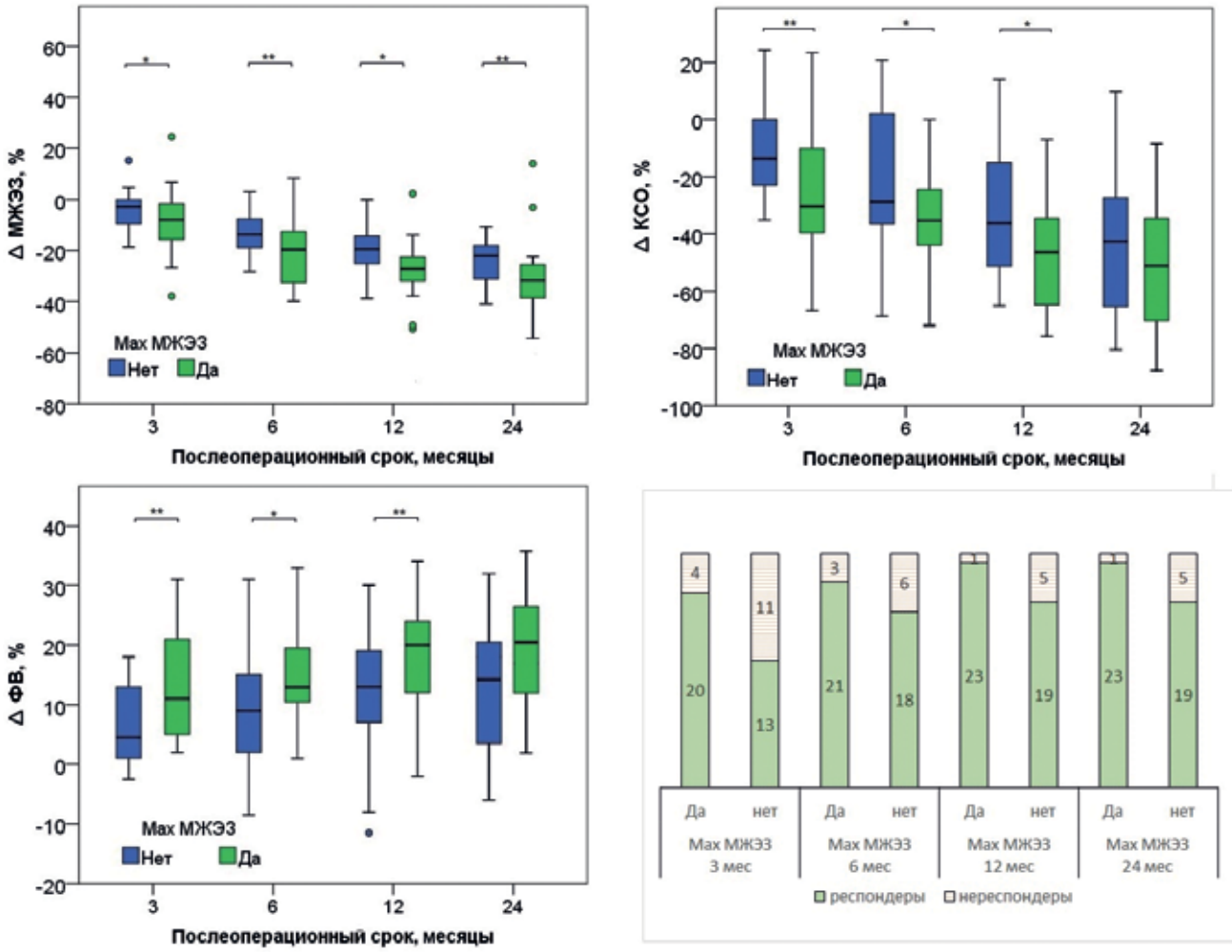


Рис. 2. Сравнение подгрупп по выбору вектора стимуляции относительно максимальной МЖЭЗ.
Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка, ФВ — фракция выброса.

не отрицательные значения ΔКДО и ΔКСО). Связь между ΔМЖЭЗ и ΔФВ — обратно пропорциональная, поскольку большему укорочению МЖЭЗ (большим по модулю отрицательным значениям ΔМЖЭЗ) соответствует больший прирост ФВ ЛЖ (большие положительные ΔФВ, см. рисунок 1). Наибольшие коэффициенты корреляции между изменением МЖЭЗ и динамикой ЭхоКГ-параметров достигаются в срок 24 мес. после операции. Хотя значения коэффициентов корреляции указывают на умеренную связь между показателями, эта связь является значимой ($p<0,05$ для всех случаев).

Выбор полюса ЛЖ электрода в соответствии с максимальной МЖЭЗ

Рассмотренная группа пациентов была разбита на две подгруппы по выбору вектора стимуляции: в подгруппу с исходно максимальной МЖЭЗ (далее будет обозначена как max МЖЭЗ) отобраны пациенты, которым в первые 6 мес. после имплантации был выбран активный полюс ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ по сравнению с другими полюсами (n=24); во вторую подгруппу попали пациенты, у которых по ряду причин (стимуляция диафрагмального нерва, отсутствие захвата) выбрать полюс с максимальной МЖЭЗ не представлялось возможным (n=24).

Дооперационные характеристики пациентов, включая ЭхоКГ-показатели ЛЖ, а также абсолютные значения МЖЭЗ для выбранного активного полюса ЛЖ электрода при настройке устройств СРТ сразу после операции статистически не отличались в данных подгруппах (табл. 1). В послеоперационном периоде динамика изменения МЖЭЗ и других показателей ремоделирования ЛЖ значимо отличается в выбранных подгруппах (рис. 2). В подгруппе с max МЖЭЗ укорочение ΔМЖЭЗ больше в каждый постоперационный срок (через 3 мес. — на 4 [1; 10]%; 6 мес. — на 6 [5; 10]%, 12 мес. — на 8 [3; 10]%, 24 мес. — на 7 [5; 12]%). В итоге за 24 мес. наблюдается более

Таблица 2

Информационные модели прогноза СРТ в отдаленный послеоперационный период

Предикторы	Коэффициенты модели	ROC AUC [ДИ]; Точность кросс-проверки	Порог отсечения	Чувствительность/специфичность
12 мес. Значимость модели 0,011				
ΔМЖЭЗ за 3 мес.	-0,101	0,79 [0,61; 0,84]; 79%	0,5	50%/84%
ΔКСО за 3 мес.	-0,035			
24 мес. Значимость модели 0,006				
Max МЖЭЗ (1/0)	0,786	0,72 [0,57; 0,81]; 72%	0,5	60%/78%
МЖЭЗ при установке	0,035			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал для ROC AUC, КСО — конечно-систолический объем, МЖЭЗ — межжелудочковая электрическая задержка на активном полюсе при установке СРТ устройств.

выраженное снижение МЖЭЗ вы подгруппе с исходной max МЖЭЗ. При этом в сроках 3, 6, 12 мес. после операции у пациентов с max МЖЭЗ наблюдается достоверно большее снижение КСО и, соответственно, больший прирост ФВ по сравнению с группой с немаксимальной МЖЭЗ. В частности, к 12 мес. после операции медианное значение ΔКСО составляет -47 [-66; -32]% при выборе полюса с max МЖЭЗ по сравнению с -38 [-52; -18]% при немаксимальной МЖЭЗ (p=0,032), а прирост ΔФВ равен 20 [11; 23]% vs 12 [7; 19]% (p=0,001). Однако к послеоперационному сроку 24 мес. достоверные отличия между ЭхоКГ-показателями в подгруппах исчезают.

Модели прогноза эффективности СРТ в отдаленный послеоперационный период

Мы разделили пациентов на респондеров и нереспондеров на СРТ в соответствии с ЭхоКГ-критерием уменьшения КСО ЛЖ более чем на 10% (ΔКСО <-10%) [10]. Количество респондеров прогрессивно увеличивалось, а нереспондеров, соответственно, снижалось в течение срока наблюдения с 69/31% респондеров/нереспондеров через 3 мес. после операции до 90/10% через 24 мес. При этом распределение и динамика изменения количества респондеров/нереспондеров существенно различались в подгруппах с различным типом выбора активного полюса ЛЖ электрода (рис. 2). В подгруппе с max МЖЭЗ число нереспондеров было меньшим в каждом сроке через 3, 12 и 24 мес. после операции по сравнению с группой с немаксимальной МЖЭЗ, и это число прогрессивно уменьшалось в течение первого года после операции, достигнув 1 пациента (4% от количества в подгруппе). В подгруппе с немаксимальной МЖЭЗ число нереспондеров практически не менялось, начиная с 6 мес., достигнув 5 пациентов (26% от количества в подгруппе).

При помощи методов машинного обучения с использованием логистической регрессии мы построили прогностические модели (классификаторы) ответа на СРТ в каждой временной точке, разметив наборы данных как респондеров и нереспондеров в соответствии с выбранным критерием изменения КСО ЛЖ. Сначала использовались только дооперационные характеристики пациентов, приведенные в таблице 1. На основе этих данных нам не удалось получить статистически значимые прогностические модели.

Тогда мы построили классификаторы для прогноза ответа на СРТ в отдаленные послеоперационные сроки 12 и 24 мес., использовав дооперационные показатели, а также величину МЖЭЗ на активном полюсе ЛЖ электрода при установке устройства СРТ, тип выбора активного полюса ЛЖ электрода (max МЖЭЗ: 1 (да) или 0 (нет)) и величины изменений параметров ΔМЖЭЗ, ΔКСО, ΔКДО, ΔФВ в ранний послеоперационный период 3 мес. после имплантации. Значимые параметры и характеристики полученных моделей приведены в таблице 2. В прогностическую модель ответа на СРТ через 12 мес. входят ΔМЖЭЗ и ΔКСО в первые 3 мес. с отрицательными коэффициентами, т.е. более выраженные уменьшение КСО ЛЖ (ΔКСО <0) и укорочение МЖЭЗ (ΔМЖЭЗ <0) в первые 3 мес. предсказывают большую вероятность ответа на СРТ через 12 мес. после имплантации (табл. 2). Заметим, что в полученную модель не вошли ни тип выбора полюса электрода, ни значение исходной МЖЭЗ при установке устройства СРТ. В прогностическую модель ответа на СРТ через 24 мес. вошли исходная МЖЭЗ и тип выбора полюса электрода с исходно максимальной или немаксимальной МЖЭЗ с положительными коэффициентами (табл. 2). Здесь более высокое значение исходной МЖЭЗ и выбор полюса с максимально возможной МЖЭЗ для этого пациента прогнозируют большую вероятность ответа на СРТ через 24 мес.

Обсуждение

Несомненное преимущество использования квадриполярных ЛЖ электродов для имплантируемых СРТ устройств по сравнению с биполярными про-

демонстрировано в многочисленных исследованиях [11]. Установлено, что в группе пациентов с квадриполярным ЛЖ электродом значимо выше выживаемость и значимо ниже частота наступления неблагоприятных кардиологических событий, таких как необходимость ревизии ЛЖ электрода, либо репрограммирование параметров ЛЖ стимуляции, по сравнению с группой пациентов, имеющих биполярные ЛЖ электроды [11]. Установлено, что доля низкого ответа на СРТ с квадриполярными ЛЖ электродами — значимо ниже при сопоставлении с классическими устройствами СРТ. Более высокая эффективность применения квадриполярных электродов для кардиоресинхронизирующей терапии продемонстрирована также на основании данных об обратном ремоделировании ЛЖ и динамике ФК ХСН [12]. Тем не менее, имеются лишь немногочисленные исследования о влиянии квадриполярных электродов на электрофизиологические и механические характеристики миокарда ЛЖ [1, 5]. При этом, насколько нам известно, связь между изменением МЖЭЗ и обратным ремоделированием ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде ранее не исследовалась.

В данном исследовании нами проведена оценка связи между характеристиками электрофизиологического и функционального ремоделирования ЛЖ в течение 24 мес. послеоперационного периода у пациентов с имплантированной системой СРТ с квадриполярным ЛЖ электродом. Электрофизиологическое ремоделирование оценивалось по изменению МЖЭЗ. МЖЭЗ — это разница во времени активации желудочков сердца при естественном ритме, которая характеризует истинную электрическую диссинхронию активации желудочков. Она рассчитывается как время прохождения волны возбуждения по миокарду между ПЖ и ЛЖ электродами или, другими словами, МЖЭЗ определяет электрофизиологическое расстояние между полюсами стимулирующих электродов. Оно зависит от многих факторов, прежде всего, наличия полной или частичной блокады проводящей системы, а также фиброза и рубцовых повреждений, препятствующих проведению возбуждения по миокарду и замедляющих скорость возбуждения желудочков [13]. Несмотря на то что расстояние между полюсами квадриполярного ЛЖ электрода не превышает 47 мм [9], их анатомическое расположение в конкретном сердце и ориентация по отношению к зонам инфаркта могут существенно повлиять на время прохождения волны возбуждения до зоны того или иного полюса электрода. При стандартном выборе активного полюса квадриполярного электрода предполагается, что наиболее эффективным является полюс, обеспечивающий захват миокарда при минимальном стимуле и расположенный на наибольшем электрофизиологическом расстоянии от ПЖ электрода, т.е. полюс с исходно максимальной МЖЭЗ. В этом случае бивентрикулярная стимуляция может обеспечить наилучшую синхронизацию возбуждения желудочков [6].

Эффективная ресинхронизация активации желудочков приводит к более синхронному и эффективному сокращению сердца, что запускает каскад обратного ремоделирования ЛЖ, отражающееся в изменении геометрических параметров ЛЖ и увеличении ФВ. В частности, изменение последовательности активации миокарда желудочков и их региональной механической функции через каскады влияния на клеточные механизмы электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах может приводить к ремоделированию клеточной функции кардиомиоцитов и проводимости в сохраненном миокарде желудочков [14]. В данной работе мы проверяем гипотезу, что такие изменения на микро- и макроуровнях организации миокарда должны проявиться в динамическом изменении МЖЭЗ, отражающем изменение скорости проведения волны возбуждения в миокарде, а также в наличии связей между изменением МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателях ремоделирования ЛЖ в отсроченные периоды после операции.

Действительно, нами установлены корреляционные зависимости между параметрами электрофизиологического, геометрического и функционального ремоделирования ЛЖ, начиная с 6 мес. послеоперационного срока и весь последующий период наблюдения. Укорочение МЖЭЗ коррелирует с уменьшением объемов ЛЖ и увеличением ФВ (рис. 1). Наши результаты согласуются с результатами исследования [7] на 196 пациентах, где в послеоперационном сроке 7 мес. также была установлена корреляционная зависимость между изменением МЖЭЗ на собственном ритме и изменением КСО. В отличие от этого исследования, мы впервые пронаблюдали динамику изменения МЖЭЗ в различные послеоперационные периоды и установили, что степень взаимосвязи между изменением МЖЭЗ и изменением геометрических показателей ремоделирования ЛЖ усиливается со временем.

Связь между изменением МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателей ремоделирования ЛЖ проявляется также в более высоких показателях обратного ремоделирования ЛЖ в группе респондеров (ΔКСО <-10%) по сравнению с группой нереспондеров. В соответствии с критерием выбора респондеров, уменьшение КСО через 24 мес. в этой группе значимо превосходит ΔКСО у нереспондеров (-49 [-56; -41]% vs 5 [-7; 18]%, p=0,001). Увеличение ФВ у респондеров также больше (18 [13; 22]% vs 3 [-6; 12]%, p=0,008). Эти отличия между респондерами и нереспондерами согласуются с более выраженным снижением МЖЭЗ (-29 [-39; -23]% vs 4 [-10; 7]%, p=0,016) и достижением через 24

мес. меньших величин МЖЭЗ на естественном ритме (95±23 мс vs 156±49 мс, p=0,050) в группе респондеров.

Мы предположили и получили подтверждение того, что изменения МЖЭЗ и ЭхоКГ-показателей в послеоперационном периоде более выражены при оптимизированном выборе активного полюса ЛЖ (т.е. при максимальной МЖЭЗ) сразу после имплантации устройств и в краткосрочный послеоперационный период. Так, в подгруппе с максимальной МЖЭЗ наблюдается статистически достоверная динамика уменьшения электрофизиологического расстояния между электродами (Р критерий Фридмана =0,009) в течение 24 мес. (рис. 2). Также в группе с максимальной МЖЭЗ в сроках 3, 6 и 12 мес. после имплантации наблюдаются более выраженное снижение объема ЛЖ и прирост ФВ ЛЖ по сравнению с подгруппой с немаксимальной МЖЭЗ (рис. 2). Заметим, что к послеоперационному сроку 24 мес. достоверные отличия в изменении объема и ФВ ЛЖ между подгруппами исчезают. Такой результат может быть связан с тем, что при выборе максимально возможной МЖЭЗ обеспечивается больший захват и синхронизация активации миокарда, что приводит к более быстрому обратному ремоделированию ЛЖ, в то время как при не оптимальном захвате миокарда процесс обратного ремоделирования замедлен и “догоняет” эффекты оптимального варианта стимуляции только к 24 мес. послеоперационного периода.

В пользу выбора активного полюса ЛЖ электрода с max МЖЭЗ свидетельствует также значимо большая доля респондеров в подгруппе с max МЖЭЗ в сроках 3, 12, 24 мес. по сравнению с подгруппой с немаксимальной МЖЭЗ (рис. 2). Более того, показатели ремоделирования у респондеров из подгруппы с max МЖЭЗ значимо превышают показатели респондеров во второй подгруппе: через 12 мес. ΔКСО -49 [-67; -41]% vs -41 [-50; -25]%, p=0,046; ΔФВ 19 [13; 22]% vs 13 [6; 19]%, p=0,038.

Учитывая установленную нами связь между характеристиками электрофизиологического, геометрического и функционального ремоделирования ЛЖ, а также их зависимость от оптимальности выбора вектора стимуляции, мы использовали методы машинного обучения для оценки предиктивной способности МЖЭЗ в предсказании ответа на СРТ. Нам не удалось построить статистически значимые прогностические модели, использующие в качестве предикторов только дооперационные показатели стандартных ЭхоКГ и ЭКГ протоколов и клинико-демографические данные пациентов. Хотя в предыдущей работе на большей выборке пациентов с биполярными ЛЖ электродами (n=248) нам удалось построить статистически достоверную модель прогноза ответа на СРТ по дооперационным показателям, она все же не обладала высокой точностью прогноза [10]. В исследовании [6] на 1342 пациентах со стандартными биполярными ЛЖ электродами было показано, что МЖЭЗ, измеренная с помощью ЭКГ, является сильным независимым предиктором клинического ответа на СРТ, оценённого по изменению ФК ХСН. Однако на нашей выборке пациентов мы не получили достоверных связей между МЖЭЗ и изменением ФК ХСН. Также нам не удалось по дооперационным клиническим данным спрогнозировать изменение МЖЭЗ в рассматриваемые периоды, что согласуется с аналогичным результатом, полученным в исследовании [9]. В этой же работе авторам также не удалось построить статистически достоверную модель прогноза изменения МЖЭЗ в раннем послеоперационном периоде.

Тем не менее добавление в набор потенциальных предикторов величин исходной МЖЭЗ, а также изменений показателей ремоделирования ΔМЖЭЭ, ΔКСО, ΔКДО, ΔФВ в первые 3 мес. после имплантации позволило нам построить статистически значимые классификаторы ответа на СРТ по критерию снижения КСО >10% в отдаленные послеоперационные сроки 12 и 24 мес. Исходная величина МЖЭЗ, ΔМЖЭЗ и факт выбора максимальной или немаксимальной МЖЭЗ оказались наиболее значимыми предикторами в построенных моделях логистической регрессии (табл. 2). Заметим, что ни один из отобранных для предиктивных моделей признаков по отдельности не разделял респондеров и нереспондеров. Построенные нами информационные модели показывают важную роль выбора оптимального расположения активного полюса для стимуляции ЛЖ и позволяют для пациента в ранние послеоперационные сроки дать прогноз динамики улучшения состояния на долгосрочный послеоперационный период. Важно, что величины МЖЭЗ и ΔМЖЭЗ возможно рассчитать при помощи персонифицированных математических моделей сердца еще до установки стимулятора и использовать для прогнозирования исходов СРТ вместе с другими дооперационными показателями. Такая технология разработана нашей группой и позволяет повысить точность предоперационного прогноза эффективности терапии по сравнению с другими известными классификаторами [15]. Более того, мы предполагаем использовать эту технологию для выбора оптимального положения для установки ЛЖ электрода и наиболее эффективного вектора стимуляции для имплантированного устройства СРТ.

Заключение

У пациентов с имплантированными устройствами СРТ с квадриполярными ЛЖ электродами установлена достоверная корреляция между изменением МЖЭЗ на естественном ритме и характеристиками геометрического и функционального ремоделирова-

ния ЛЖ в долгосрочном послеоперационном периоде. Продемонстрировано положительное влияние выбора активного полюса ЛЖ электрода с максимальной МЖЭЗ на частоту положительного ответа и его величину. Показано, что оптимизация вектора стимуляции является значимым предиктором успешности терапии.

Отношения и деятельность. Исследование поддержано грантом РНФ № 19-14-00134.

Литература/References

1. Gold MR, Rickard J, Daubert JC, et al. Redefining the classifications of response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE study. JACC: Clinical Electrophysiology. 2021;7(7):871-80. doi:10.1016/j.jacep.2020.11.010.
2. Reznik EV, Soltis SYu, Ustyuzhanin DV, et al. Cardiac resynchronizing therapy in patients with chronic heart failure: the view of a therapist, cardiologist. CardioSomatika. 2019;10(3):13-29. (In Russ.) Резник Е. В., Солтис С. Ю., Устюжанин Д. В. и др. Сердечная ресинхронизирующая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью: взгляд терапевта, кардиолога. CardioСоматика. 2019;10(3):13-29. doi:10.26442/22217185.2019.3.190572.
3. Bokeriya L, Neminushchij N, Postol A. Cardiac resynchronizing therapy. Formation of indications and modern approaches to improving the effectiveness of the method. Complex problems of cardiovascular diseases. 2018;7(3):102-16. (In Russ.) Бокерия Л., Неминущий Н., Постол А. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018:7(3):102-16. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
4. Stukalova O, Mironova N, Ucumueva MD, et al. The effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure of various etiologies, depending on the structural damage of the myocardium according to magnetic resonance imaging of the heart with contrast. Russian Journal of Cardiology. 2019;(12):22-32. (In Russ.) Стукалова, О., Н. Миронова, М.Д. Уцумуеваи др. Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью различной этиологии в зависимости от структурного поражения миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):22-32. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-22-32.
5. Thébault C, Donal E, Meunier C, et al. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. European heart journal. 2012;33(21): 2662-71. doi:10.1093/eurheartj/ehr505.
6. Gold MR, Yu Y, Wold N, et al. The role of interventricular conduction delay to predict clinical response with cardiac resynchronization therapy. Heart Rhythm. 2017;14(12):1748-55. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.016.
7. Soejima K, Kondo Y, Sasaki S, et al. Intracardiac conduction time as a predictor of cardiac resynchronization therapy response: Results of the BIO| SELECT pilot study. Heart rhythm O2. 2021;2(6):588-96. doi:10.1016/j.hroo.2021.09.007.
8. Behar JM, Bostock J, Zhu Li AP, et al. Cardiac resynchronization therapy delivered via a multipolar left ventricular lead is associated with reduced mortality and elimination of phrenic nerve stimulation: long-term follow-up from a multicenter registry. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2015;26(5):540-6. doi:10.1111/jce.12625.
9. Koerber SM, Field ME, Cobb DB, et al. Electrical delays in quadripolar leads with cardiac resynchronization therapy. Journal of Cardiovascular Electrophysiology. 2021;32(9):2498-503. doi:10.1111/jce.15156.
10. Chumarnaya TV, Lyubimceva T, Solodushkin SI, et al. Evaluation of the effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the long-term postoperative period. Russian Journal of Cardiology. 2021;(7):4531. (In Russ.) Чумарная, Т.В., Т. Любимцева, С.И. Солодушкин и др. Оценка эффективности сердечной ресинхронизирующей терапии в отдаленном послеоперационном периоде. Российский кардиологический журнал. 2021;(7):4531. doi:10.15829/1560-4071-2021-4531.
11. Forleo GB, Di Biase L, Bharmi R, et al. Hospitalization rates and associated cost analysis of cardiac resynchronization therapy with an implantable defibrillator and quadripolar vs. bipolar left ventricular leads: a comparative effectiveness study. EP Europace. 2015;17(1):101-7. doi:10.1093/europace/euu290.
12. Asbach S, Hartmann M, Wengenmayer T, et al. Vector selection of a quadripolar left ventricular pacing lead affects acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy: a randomized cross-over trial. PloS one. 2013;8(6):e67235. doi:10.1371/journal.pone.0067235.
13. Gold MR, Auricchio A, Leclercq C, et al. The rationale and design of the SMART CRT trial. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2018;41(9):1212-6. doi:10.1111/pace.13459.
14. Solovyova O, Katsnelson LB, Kohl P, et al. Mechano-electric heterogeneity of the myocardium as a paradigm of its function. Progress in biophysics and molecular biology. 2016;120(1-3):249-54. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.007.
15. Khamzin S, Dokuchaev A, Bazhutina A, et al. Machine Learning prediction of cardiac resynchronisation therapy response from combination of clinical and model-driven data. Frontiers in physiology. 2021:2283. doi:10.3389/fphys.2021.753282.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):4668
doi:10.15829/1560-4071-2022-4668
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Деформация левого предсердия как предиктор фибрилляции предсердий у пациентов с бессимптомным выраженным аортальным стенозом и сохранной систолической функцией левого желудочка

Чилингарян А. Л.[1,2], Тунян Л. Г.[1,2], Адамян К. Г.[1,2], Тумасян Л. Р.[1], Кждрян О. К.[1,2], Сисакян Д. Г.[1], Асатрян А. А.[1], Зелвеян П. А.[1]

Цель. Изучение структурных и функциональных параметров левых отделов сердца у пациентов с выраженным аортальным стенозом (АС) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) с целью определения риска развития фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование включены 84 пациента (37 мужчин), средний возраст 68±8 лет, с выраженным АС и ФВ >55%. Все пациенты имели синусовый ритм и были бессимптомными. Эхокардиография проводилась с определением продольной деформации (ПД) левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка, левого предсердия (ЛП) и жесткости левого предсердия (ЖЛП) методом speckle tracking. Также определялись индекс массы (ИМ) ЛЖ, и индекс максимального объема левого предсердия (ИОЛП). Пациенты наблюдались в течение 1 года.

Результаты. ФП была зарегистрирована у 27 (32%) пациентов, из коих 9 (33%) имели бессимптомные эпизоды ФП, выявленные 48 ч электрокардиографическим наблюдением. 18 (67%) пациентов с ФП чувствовали сердцебиение. Пациенты с эпизодами ФП и без нее имели недостоверные различия в ИМ ЛЖ, ИОЛП, ПД ЛЖ. Пациенты с ФП имели более низкую ПД ЛП и более высокую ЖЛП по сравнению с пациентами без развития ФП. Регрессионный анализ всех параметров выявил, что ПД ЛП и ЖЛП являлись независимыми предикторами развития ФП.

Заключение. ФП развивается у примерно одной трети бессимптомных пациентов с выраженным АС и нормальной ФВ. Развитие ФП предрасполагает к появлению симптомов АС у большинства пациентов. ПД ЛП и ЖЛП являлись предикторами ФП у этих пациентов. Выявление пациентов с риском развития ФП позволит провести замену аортального клапана в более ранние сроки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, деформация левого предсердия, жесткость левого предсердия, аортальный стеноз.

Отношения и деятельность: нет.

[1]НИИ кардиологии им. Левона Оганнесяна, Ереван; [2]Ереванский Государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения.

Чилингарян А. Л. — д.м.н., научный руководитель рабочей группы по визуализационным методам Армянской ассоциации кардиологов; профессор кафедры кардиологии постдипломного образования, ORCID: 0000-0002-9821-7114, Тунян Л. Г.* — д.м.н., н.с. отделения инфаркта миокарда НИИ Кардиологии, преподаватель кафедры кардиологии постдипломного образования; ученый секретарь специализированного совета по защите диссертаций по специальности “Терапия” при ВАК, ученый секретарь, ORCID: 0000-0002-3469-6144, Адамян К. Г. — академик Академии наук РА, профессор кафедры кардиологии постдипломного образования; консультант директора, ORCID: 0000-0002-2423-5790, Тумасян Л. Р. — д.м.н., научный руководитель отделения Общей кардиологии, ORCID: 0000-0001-7437-6658, Кждрян О. К. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-0065-7195, Сисакян Д. Г. — н.с. отделения инфаркта миокарда, ORCID: 0000-0003-0842-4118, Асатрян А. А. — н.с. отделения инфаркта миокарда, ORCID: нет, Зелвеян П. А. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-6513-6772.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lusine@Tunyan.com, lusinet@yahoo.com

АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИМ — индекс массы, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПД — продольная деформация, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 02.09.2021
Рецензия получена 10.11.2021
Принята к публикации 04.01.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Чилингарян А. Л., Тунян Л. Г., Адамян К. Г., Тумасян Л. Р., Кждрян О. К., Сисакян Д. Г., Асатрян А. А., Зелвеян П. А. Деформация левого предсердия как предиктор фибрилляции предсердий у пациентов с бессимптомным выраженным аортальным стенозом и сохранной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):4668. doi:10.15829/1560-4071-2022-4668. EDN VYRQJZ

Left atrial strain as a predictor of atrial fibrillation in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function

Chilingaryan A. L.[1,2], Tunyan L. G.[1,2], Adamyan K. G.[1,2], Tumasyan L. R.[1], Kzhdryan O. K.[1,2], Sisakyan D. G.[1], Asatryan A. A.[1], Zelveyan P. A.[1]

Aim. To study the structural and functional left heart parameters in patients with severe aortic stenosis (AS) and preserved ejection fraction (EF) in order to determine the risk of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 84 patients (men, 37; mean age, 68±8 years) with severe AS and EF >55%. All patients had sinus rhythm and were asymptomatic. Echocardiography was performed to assess longitudinal strain of the left ventricle (LVLS), right ventricle, left atrium (LALS) and the left atrial stiffness (LAS) using the speckle tracking method. Left ventricular mass index (LVMI) and maximum left atrium volume index (LAVI) were also determined. Patients were followed up for 1 year.

Results. AF was reported in 27 (32%) patients, of which 9 (33%) had asymptomatic AF episodes detected by 48-hour electrocardiography. Eighteen (67%) patients with AF felt palpitations. Patients with and without episodes of atrial fibrillation had non-significant differences in LVMI, LAVI, and LVLS. Patients with atrial fibrillation had a lower LALS and a higher LAS compared with patients without atrial fibrillation. Regression analysis revealed that LALS and LAS were independent predictors of AF.

Conclusion. AF develops in about one third of asymptomatic patients with severe AS and normal EF. The development of AF predisposes to the onset of AS symptoms in most patients. LALS and LAS were predictors of AF in these patients. Identification of patients at risk of AF will allow for earlier aortic valve replacement.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial strain, left atrial stiffness, aortic stenosis.

Relationships and Activities: none.

[1]Levon Hovhannisyan Cardiology Research Institute, Yerevan; [2]Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia.

Chilingaryan A. L. ORCID: 0000-0002-9821-7114, Tunyan L. G.* ORCID: 0000-0002-3469-6144, Adamyan K. G. ORCID: 0000-0002-2423-5790, Tumasyan L. R. ORCID: 0000-0001-7437-6658, Kzhdryan O. K. ORCID: 0000-0003-0065-7195, Sisakyan D. G. ORCID: 0000-0003-0842-4118, Asatryan A. A. ORCID: none, Zelveyan P. A. ORCID: 0000-0002-6513-6772.

*Corresponding author:
Lusine@Tunyan.com, lusinet@yahoo.com

Received: 02.09.2021 **Revision Received:** 10.11.2021 **Accepted:** 04.01.2022

For citation: Chilingaryan A. L., Tunyan L. G., Adamyan K. G., Tumasyan L. R., Kzhdryan O. K., Sisakyan D. G., Asatryan A. A., Zelveyan P. A. Left atrial strain as a predictor of atrial fibrillation in patients with asymptomatic severe aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4668. doi:10.15829/1560-4071-2022-4668. EDN VYRQJZ

Аортальный стеноз (АС) является самой распространенной болезнью клапанов сердца, частота которой увеличивается с возрастом [1]. С развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ) прогноз пациентов резко ухудшается. Во избежание развития дисфункции ЛЖ при выраженном АС разработана тактика “бдительного выжидания” для своевременного оперативного вмешательства, основанная на наблюдении пациентов до появления симптомов и оценке фракции выброса (ФВ) ЛЖ [2]. Однако многие пациенты с бессимптомным выраженным АС также нуждаются в своевременной замене аортального клапана (АК), и выявление этих пациентов труднее и требует проведения нагрузочного теста для определения выраженности стеноза и нарушенной гемодинамики [3, 4]. Кроме того, ФВ ЛЖ снижается на относительно поздних стадиях заболевания и является ненадежным параметром определения доклинической дисфункции ЛЖ со значительной внутриисследовательской вариабельностью. Возможно, определение продольной деформации (ПД) ЛЖ является более надежным методом оценки систолической функции ЛЖ [5]. Несмотря на то, что все исследования направлены на оценку систолической функции ЛЖ, повышение постнагрузки и развитие концентрической гипертрофии ЛЖ с фиброзом миокарда и повышением его жесткости приводит к снижению податливости ЛЖ, а следовательно, и диастолической дисфункции ЛЖ [6]. В условиях диастолической дисфункции дилатация и дисфункция левого предсердия (ЛП) вследствие повышения ее постнагрузки являются надежными критериями продолжительной диастолической дисфункции ЛЖ [7]. Это, в свою очередь, повышает риск развития фибрилляции предсердий (ФП), что может привести к значительному ухудшению гемодинамики вследствие снижения сердечного выброса и появлению симптомов. По данным Ferreira J, et al., функция ЛП является независимым предиктором развития ФП после замены АК [8]. Таким образом, определение дисфункции ЛП и прогнозирование развития ФП у пациентов с АС является дополнительным фактором определения своевременности оперативного лечения у этих пациентов с нормальной ФВ. Данное исследование посвящено изучению структурных и функциональных параметров левых отделов сердца у пациентов с выраженным АС и нормальной ФВ с целью определения риска развития ФП.

Материал и методы

В исследование включены 84 пациента (37 мужчин), средний возраст 68±8 лет, с выраженным АС и ФВ >55%. Все пациенты имели синусовый ритм и были бессимптомными. 30 бессимптомных практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола были включены в контрольную группу.

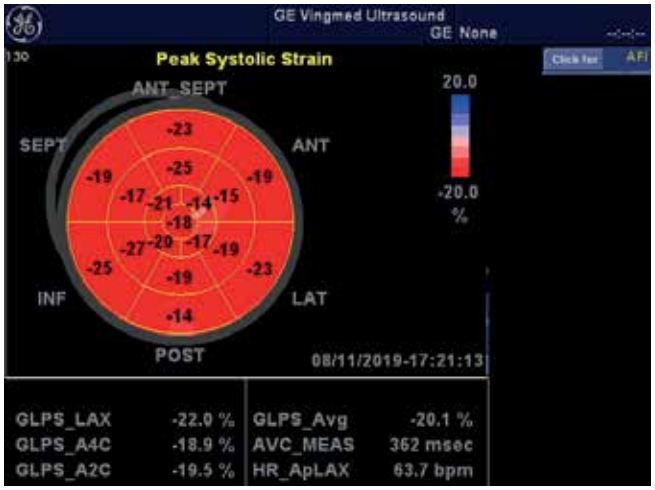
Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) проведена согласно рекомендациям Американского общества кардиологов на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, Норвегия) с датчиками M4S и 3V с частотой кадров минимум 50 в сек [9]. Все изображения получены и сохранены при задержке дыхания. Видео изображения и данные допплер-ЭхоКГ из 3 циклов сохранены для последующего просмотра с использованием пакета программ EchoPack, GE Healthcare. ФВ ЛЖ автоматически измерялась по специальной программе как среднее значение ФВ в четырех- и двухкамерных апикальных позициях.

Скорость трансаортального кровотока, интеграл скорости и времени трансаортального потока определены постоянно-волновой допплерографией, площадь АК рассчитывалась по уравнению непрерывности потока [9].

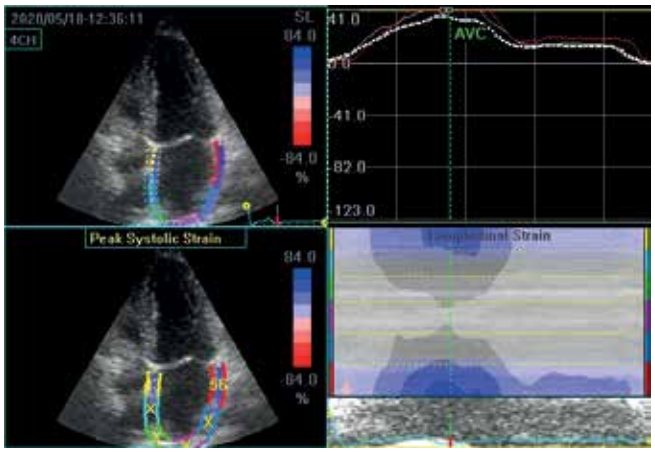
Выраженный АС был диагностирован, если площадь раскрытия АК была <1 см^2, максимальная скорость кровотока через АК >4 м/с, средний градиент давления ⩾40 мм рт.ст. [10].

Для выявления истинно бессимптомных пациентов проводился стресс-ЭхоКГ тредмил тест, который считался отрицательным при отсутствии симптомов, гипотонии, аритмий больших градаций, депрессии ST-сегмента на электрокардиограмме и нарушений локальной сократимости ЛЖ [11].

Объем ЛП измерялся в конце систолы желудочков двуплановым методом дисков с последующим расчетом его индекса (ИОЛП) разделением на площадь поверхности тела [12]. Масса миокарда ЛЖ рассчитывалась по методу площадь-длина с последующим



А



Б

Рис. 1. Расчет ПД ЛЖ (**А**) и ЛП (**Б**).

Таблица 1

Исходные данные пациентов и контрольной группы

Параметры	Пациенты	Контроль	P
Возраст	68±8	67±9	0,31
Мужчины (%)	37 (44)	14 (47)	0,25
ИМТ (кг/м^2)	23,3±5	22,1±5	0,15
САД (мм рт.ст.)	137±6	135±9	0,10
АГ, n (%)	16 (19)	6 (20)	0,31
Сахарный диабет, n (%)	10 (12)	3 (10)	0,10
ФВ (%)	57±6	59±6	0,23
ИМЛЖ (г/м^2)	121±23	81±14	0,002
e' (см/с)	6±2	11±3	<0,001
E/e'	16±4	9±3	<0,001
ИОЛП (мл/м^2)	39±9	23±6	<0,001
ПАО (см^2)	0,8±0,2	3,0±0,7	<0,001
САК (м/с)	5,8±0,9	1,3±0,5	<0,001
ГДср (мм рт.ст.)	54±12	13±3,2	<0,001
ПДЛЖ (%)	17,1±2,2	21±2,9	0,007
ПДЛП (%)	23,3±9,2	48,4±8,9	<0,001
ЖЛП	0,8±0,2	0,18±0,1	<0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГДср — средний градиент давления через аортальный клапан, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ПАО — площадь аортального отверстия, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, ПДЛП — продольная деформация левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, САК — максимальная скорость кровотока через аортальный клапан, ФВ — фракция выброса.

вычислением его индекса разделением на площадь поверхности тела. Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при индексе массы тела ⩾102 г/м^2 у мужчин и ⩾81 г/м^2 у женщин [12].

Скорости раннего (E) и предсердного (A) трансмитральных и транстрикуспидальных потоков, а также время спада E измерялись в 4-камерной апикальной позиции в режиме пульсовой допплерографии с установкой метки в зоне кооптации створок митрального и трикуспидального клапана в диастолу при горизонтальной развертке 100 мм/сек. Регистрировались средние значения трех последовательных циклов. Скорости движения митрального и трикуспидального кольца в диастолу измерялись усреднением скоростей движения их латеральной и медиальной частей в раннюю (e') диастолу после чего программа автоматически вычисляла соотношение E/e' [13]. ПД миокарда всех камер сердца измерялась в режиме автоматизированной функции изображения после получения и сохранения стандартных апикальных срезов с последующим вычислением программой EchoPac. ПД ЛЖ анализировалась впоследствии после сохранения изображений трех апикальных позиций ЛЖ, которые были взяты с обязательным включением в изображение истинной верхушки ЛЖ. Для измерения отмечались оба конца основания митрального кольца и верхушка ЛЖ, после чего программа автоматически обводила стенки ЛЖ. При необходимости проводилась ручная коррекция, после чего сегментная и общая 17-сегментная ПД ЛЖ вычислялась автоматически (рис. 1 А).

Для анализа ПД ЛП в резервуарной фазе также использовался программный пакет EchoPac. Изображения были получены в срезах с наибольшими размерами ЛП в 4- и 2-камерных апикальных позициях. В каждой позиции ПД ЛП определялось как среднее значение всех шести сегментов ЛП, после чего общая ПД ЛП измерялась как среднее значение ПД ЛП в обеих апикальных позициях (рис. 1 Б). Жесткость ЛП (ЖЛП) измерялась ее разделением E/e' на ПД ЛЖ [14].

48-ч электрокардиографическое наблюдение проводилось каждые 3 мес. для выявления бессимптомных эпизодов ФП.

Измерения проводились одним специалистом. Внутриисследовательская вариабельность определения ПД ЛЖ, ПД правого желудочка, ПД ЛП, ПД правого предсердия оценена у 10 исследуемых лиц (5 пациентов и 5 здоровых лиц) и была 4% и 7%, 8% и 6%, соответственно. Пациенты наблюдались в течение 1 года.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Местный комитет по этике одобрил протокол исследования, и было получено информированное согласие субъектов.

Статистический анализ проведен по программному пакету SPSS 16.0. Непрерывные параметры представлены как m±SD, категориальные параметры представлены как абсолютные значения и проценты. Данные анализированы по параметрическому тесту Стьюдента и непараметрическому Манна-Уитни U тесту. Значения $p<0,05$ приняты как статистически достоверные.

Результаты

Пациенты имели достоверно большие значения массы ЛЖ, ИОЛП и ЖЛП, давления наполнения ЛЖ также были повышены у пациентов по сравнению с контрольной группой. Исходные данные пациентов и контрольной группы приведены в таблице 1.

ФП была зарегистрирована у 27 (32%) пациентов, из них — 9 пациентов (33%) имели короткие бессимптомные эпизоды ФП, выявленные 48-ч электрокардиографическим наблюдением. У 18 (67%) пациентов с ФП появились симптомы слабости, головокружения и/или одышки, которые прошли после восстановления синусового ритма.

Пациенты с эпизодами ФП и без нее имели недостоверные различия в показателях индекса массы (ИМ) ЛЖ, ИОЛП, ПД ЛЖ. У пациентов с ФП значения ПД ЛП были ниже, а ЖЛП была повышена по сравнению с пациентами без развития ФП (табл. 2).

Наблюдалась тесная корреляция между ПД ЛП, ЖЛП, с одной стороны, и выраженностью АС, ИМ ЛЖ, ПД ЛЖ и давлений наполнения ЛЖ, с другой (табл. 3).

Регрессионный анализ всех параметров выявил, что ПД ЛП и ЖЛП являются независимыми предикторами развития ФП у исследуемых пациентов (табл. 4).

Обсуждение

Данное исследование посвящено изучению структурных и функциональных ЭхоКГ параметров у бессимптомных пациентов с АС с целью прогнозирования новых эпизодов ФП.

АС является частой встречаемой патологией, при которой гипертрофия ЛЖ с повышением жесткости миокарда приводит к диастолической дисфункции, что, в свою очередь, повышает постнагрузку ЛП

Таблица 2

Данные пациентов с ФП и без нее

Параметры	ФП	Нет ФП	P
Возраст	69±7	68±9	0,28
Мужчины (%)	11 (41)	25 (46)	0,12
ИМТ (кг/м^2)	23,8±5	23,1±5	0,75
САД (мм рт.ст.)	137±6	137±9	0,78
АГ, n (%)	12 (44)	24 (42)	0,31
Сахарный диабет, n (%)	3 (11)	7 (12)	0,34
ФВ (%)	58±6	56±7	0,21
ИМЛЖ (г/м^2)	122±23	120±22	0,38
e' (см/с)	6,1±2	5,9±2	0,58
E/e'	17,1±4	16,7±4	0,48
ИОЛП (мл/м^2)	41±11	38±11	0,34
ПАО (см^2)	0,79±0,4	0,81±0,5	0,59
САК (м/с)	5,9±1,2	5,8±1,1	0,68
ГДср (мм рт.ст.)	54,1±12	53,7±12	0,63
ПДЛЖ (%)	-17,3±2,2	-16,9±2,1	0,63
ПДЛП (%)	18,7±7,2	28,3±8,2	<0,001
ЖЛП	0,93±0,2	0,72±0,1	0,008

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГДср — средний градиент давления через аортальный клапан, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ПАО — площадь аортального отверстия, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, ПДЛП — продольная деформация левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, САК — максимальная скорость кровотока через аортальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Корреляционный анализ параметров

	ПДЛП		ЖЛП	
	R	p	R	P
ГДср (мм рт.ст.)	0,53	0,001	0,47	0,002
ПАО (см^2)	0,41	0,004	0,39	0,005
ИМЛЖ (г/м^2)	0,34	0,006	0,37	0,005
ПДЛЖ (%)	0,61	<0,001	0,54	0,001
E/e'	0,43	0,002	–	–

Сокращения: ГДср — средний градиент давления через аортальный клапан, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка, ПАО — площадь аортального отверстия, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, ПДЛП — продольная деформация левого предсердия.

Таблица 4

Регрессионный анализ показателей пациентов с АС

Параметры	ОР	95% ДИ	P
ИМЛЖ	0,98	0,72-1,05	0,065
ИОЛП	1,02	0,82-1,13	0,053
ПДЛЖ	1,05	0,67-1,15	0,072
ПДЛП	1,32	1,15-1,43	0,001
ЖЛП	1,21	1,07-1,58	0,005

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖЛП — жесткость левого предсердия, ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ОР — отношение рисков, ПДЛЖ — продольная деформация левого желудочка, ПДЛП — продольная деформация левого предсердия.

с повышением внутриполостного давления. Со временем дилатация полости и фибротические изменения ЛП создают условия для развития ФП, которая может привести к относительно "преждевременному" появлению симптомов у до этого бессимптомных пациентов, что ускорит протезирование АК. С другой стороны, ФП, независимо от ее типа, вдвое повышает риск сердечно-сосудистой и общей смертности после замены АК [15].

ФП является частым осложнением. Stortecky A, et al. наблюдали ФП у 33,7% исследуемых пациентов с выраженным АС [15]. Несмотря на то, что пациенты в исследовании Stortecky A, et al. были старше и были симптоматичными, в нашем исследовании частота случаев ФП была такой же (32%). По-видимому, факторы, предрасполагающие к ФП, формируются задолго до появления симптомов. Однако отличием нашего исследования было изучение появления новых эпизодов ФП, а не изучение распространенности ФП в популяции пациентов с выраженным АС.

Следует отметить, что по данным нашего исследования у 18 пациентов с возникновением ФП появились симптомы, характерные для АС — одышка у 9 пациентов, загрудинные боли у 6 пациентов, обмороки у 3 пациентов. Это позволяет заключить, что ФП способствует раннему выявлению кандидатов на замену АК.

Сравнение демографических, клинических и ЭхоКГ исходных параметров показало, что у пациентов с последующим развитием ФП только значения ПД ЛП и ЖЛП достоверно отличались от таковых у пациентов без эпизодов ФП. Интересно отметить, что изучаемые нами параметры ЛЖ не отличались у пациентов с ФП и без нее. По данным Todaro M, et al., ПД ЛЖ является предиктором исходов у бессимптомных пациентов с выраженным АС [16]. Marques-Alves P, et al. показали, что ПД ЛЖ является достоверным предиктором исходов, однако по их данным ПД ЛП являлась лучшим дискриминатором выраженности АС, превосходящим E/e' и ПД ЛЖ [17]. Таким образом, несмотря на роль ПД ЛЖ в прогнозировании исходов при АС и как индикатора выраженности АС, этот параметр не ответственен за прогноз ФП у пациентов с ФП. Результаты нашего исследования совпадают с данными Marques-Alves P, et al. в том, что ПД ЛП тесно коррелирует с выраженностью АС [17].

Несмотря на то, что в нашем исследовании наблюдалась достоверная корреляция параметром ПД ЛП и ЖЛП с параметрами ЛЖ, только ПД ЛП и ЖЛП являлись предикторами развития ФП у пациентов с выраженным АС.

По нашим данным, показатель давления наполнения ЛЖ E/e' также не отличался у пациентов с ФП и без нее, поэтому мы полагаем, что роль ЖЛП в развитии ФП больше зависит от ПД ЛП, а не от давления наполнения ЛЖ. Действительно, ПД ЛП является не только функциональным параметром эластичности ЛП, но также параметром, тесно коррелирующим с фибротическими изменениями миокарда ЛП, и поэтому скорее локальные структурно-электрические процессы, происходящие в ЛП, чем гемодинамические, предрасполагают к развитию ФП [18].

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым, количество пациентов было небольшим, короткий срок наблюдения, отсутствие регистрации аортального потока из правого парастернального доступа.

Заключение

ФП развивается у одной трети бессимптомных пациентов с выраженным АС. Развитие ФП предрасполагает к появлению симптомов АС у большинства пациентов. Локальные процессы, протекающие в ЛП, играют большую роль в развитии ФП, чем гемодинамические. ПД ЛП является надежным предиктором ФП у бессимптомных пациентов с выраженным АС. Выявление пациентов с риском развития ФП позволит провести замену АК в более точные сроки.

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

Литература/References

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368:1005-11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017;38(36):2739-86. doi:10.1093/ejcts/ezx324.
3. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J, Senior R. Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. Eur Heart J. 2012;33:2377-87. doi:10.1093/eurheartj/ehs190.
4. Marechaux S, Hachicha Z, Bellouin A, et al. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. Eur Heart J. 2010;31:1390-7. doi:10.1093/eurheartj/ehq076.
5. Zito C, Longobardo L, Citro R, et al. Ten Years of 2D Longitudinal Strain for Early Myocardial Dysfunction Detection: A Clinical Overview. Biomed Res Int. 2018;2018:8979407. doi:10.1155/2018/8979407.
6. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. Heart. 2011;97:301-7. doi:10.1136/hrt.2010.192997.
7. O'Connor K, Magne J, Rosca M, et al. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. Eur J Echocardiogr. 2011;12:299-305. doi:10.1093/ejechocard/jer006.
8. Ferreira J, Gonçalves V, Marques-Alves P, et al. Left atrial functional assessment and mortality in patients with severe aortic stenosis with sinus rhythm. Cardiovasc Ultrasound. 2021;19:1. doi:10.1186/s12947-020-00231-0.
9. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(3):254-75. doi:10.1093/ehjci/jew335.

10. Pierard LA, Dulgheru R. Evaluation of aortic stenosis: an update–including low-flow States, myocardial mechanics, and stress testing. Curr Cardiol Rep. 2015;17(6):42. doi:10.1007/s11886-015-0601-0.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:e521-e643. doi:10.1161/CIR.0000000000000031.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal — Cardiovascular Imaging. 2015;16,233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton SP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29:277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
14. Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Tada H, et al. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:999-1006. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02049.x.
15. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Circ Cardiovasc Interv. 2013;6(1):77-84. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000124.
16. Todaro MC, Carerj S, Khandheria B, et al. Usefulness of atrial function for risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis. Journal of Cardiology 2016;67:71-9. doi:10.1016/j.jjcc.2015.04.010.
17. Marques-Alves P, Marinho AV, Teixeira R, et al. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):215. doi:10.1186/s12872-019-1204-2.
18. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, et al. Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):e002769. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002769.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):4753
doi:10.15829/1560-4071-2022-4753
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью

Гракова Е. В.[1], Копьева К. В.[1], Тепляков А. Т.[1], Исаков Л. К.[2], Синькова М. Н.[2], Тарасов Н. И.[2]

Цель. Оценить прогностическую роль сердечных биомаркеров (галектин-3, растворимый ST2 (sST2) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) в стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) после имплантации автоматического имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (АИКД) в течение 12-мес. периода наблюдения.
Материал и методы. В исследование включено 57 пациентов (41 мужчина, средний возраст 65 [59; 68] лет) с ишемической болезнью сердца и ХСН II-III функционального класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка 34 [26; 40]%. Всем пациентам был имплантирован АИКД. Сывороточные уровни биомаркеров NT-proBNP, sST2 и галектина-3 определяли с помощью иммуноферментного анализа до имплантации АИКД.
Результаты. Установлено, что для стратификации риска развития неблагоприятного течения ХСН у больных после имплантации АИКД в течение 12-мес. периода проспективного наблюдения все три изучаемых биомаркера можно рассматривать в качестве прогностических факторов. Так, повышение уровня NT-proBNP ≥1046,6 пг/мл (AUC=0,68; p=0,009), sST2 ≥34,43 нг/мл (AUC=0,78; p<0,0001) и галектина-3 ≥11,6 нг/л (AUC=0,72; p=0,0014) позволяет прогнозировать высокий риск развития неблагоприятных ССС. Комбинация sST2 и галектина-3 увеличивает прогностическую значимость анализа (AUC=0,84; p<0,0001), тогда как добавление NT-proBNP не увеличивало точность стратификации риска.
Заключение. Установлено, что определение комбинации галектина-3 и sST2 потенциально может помочь идентифицировать группу пациентов с ХСН после имплантации АИКД с высоким риском неблагоприятных ССС для интенсификации и оптимизации лечения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, биомаркеры, галектин-3, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия.

Гракова Е. В.* — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Копьева К. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Тепляков А. Т. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0721-0038, Исаков Л. К. — к.м.н., ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, ORCID: 0000-0003-0487-3880, Синькова М. Н. — к.м.н., ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, ORCID: 0000-0001-7604-5481, Тарасов Н. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой подготовки врачей первичного звена здравоохранения, ORCID: 0000-0003-4287-4366.

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

АИКД — автоматический имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахиаритмия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ССС — сердечно-сосудистые события, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, AUC — площадь под кривой, sST2 — растворимый ST2, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 29.10.2021
Рецензия получена 04.01.2022
Принята к публикации 29.01.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Гракова Е. В., Копьева К. В., Тепляков А. Т., Исаков Л. К., Синькова М. Н., Тарасов Н. И. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):4753. doi:10.15829/1560-4071-2022-4753. EDN YLVSGC

Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure

Grakova E. V.[1], Kopyeva K. V.[1], Teplyakov A. T.[1], Isakov L. K.[2], Sinkova M. N.[2], Tarasov N. I.[2]

Aim. To assess the prognostic role of cardiac biomarkers (galectin-3, soluble ST2 (sST2), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)) in risk stratification of adverse cardiovascular events (CVEs) in patients with heart failure (HF) after implantation of an automatic implantable cardioverter-defibrillator (AICD) within 12-month follow-up period.
Material and methods. The study included 57 patients (men, 41; mean age, 65 (59; 68) years) with coronary artery disease and NYHA class II-III HF with left ventricular ejection fraction of 34 [26; 40]%. All patients were implanted with AICD. Serum levels of NT-proBNP, sST2, and galectin-3 were determined by enzyme immunoassay prior to AICD implantation.
Results. It has been established that in order to stratify the risk of unfavorable HF in patients after AICD implantation for 12-month follow-up, all three studied biomarkers can be considered as prognostic factors. Thus, an increase in the level of NT-proBNP ≥1046,6 pg/ml (AUC=0,68; p=0,009), sST2 ≥34,43 ng/ml (AUC=0,78; p<0,0001) and galectin-3 ≥11,6 ng/l (AUC=0,72; p=0,0014) predicts a high risk of adverse CVEs. The combination of sST2 and galectin-3 increased the predictive value of the analysis (AUC=0,84; p<0,0001), while the addition of NT-proBNP did not increase the accuracy of risk stratification.
Conclusion. The determination of the combination of galectin-3 and sST2 can potentially help identify a group of patients with HF after AICD implantation with a high risk of adverse CVEs for intensification and optimization of treatment.

Keywords: heart failure, adverse cardiovascular events, implantable cardioverter-defibrillator, biomarkers, galectin-3, prognosis.

Relationships and Activities: none.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Grakova E. V.* ORCID: 0000-0003-4019-3735, Kopyeva K. V. ORCID: 0000-0002-2285-6438, Teplyakov A. T. ORCID: 0000-0003-0721-0038, Isakov L. K. ORCID:

0000-0003-0487-3880, Sinkova M. N. ORCID: 0000-0001-7604-5481, Tarasov N. I. ORCID: 0000-0003-4287-4366.

*Corresponding author: gev@cardio-tomsk.ru

Received: 29.10.2021 **Revision Received:** 04.01.2022 **Accepted:** 29.01.2022

For citation: Grakova E. V., Kopyeva K. V., Teplyakov A. T., Isakov L. K., Sinkova M. N., Tarasov N. I. Role of fibrosis markers in assessing the risk of adverse cardiovascular events in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4753. doi:10.15829/1560-4071-2022-4753. EDN YLVSGC

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), распространенность этой патологии во всем мире возрастает с каждым годом, в основном из-за увеличения продолжительности жизни населения и успешного лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая инфаркт миокарда (ИМ), гипертонию, пороки сердца и т.д. [1]. Тем не менее, ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается ведущей причиной ССЗ и смертности во всем мире [2], при этом фиброз миокарда приводит к увеличению жесткости стенок сердца, снижению сократительной способности, ухудшению сердечного выброса и, в конечном итоге, развитию систолической дисфункции ЛЖ [3]. Галектин-3 представляет собой β-галактозид-связывающий лектин, циркулирующие уровни которого при ССЗ связаны с развитием воспалительного процесса и последующего фиброза миокарда [4]. В нескольких исследованиях установлена прогностическая роль галектина-3 в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций при ХСН [5]. Однако имеются противоречивые данные о роли галектина-3 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), включая желудочковую тахиаритмию (ЖТ) и внезапную сердечную смерть (ВСС), в частности, у больных с перенесенным ИМ и сниженной ФВ ЛЖ [6].

В настоящее время автоматические имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (АИКД) используются для предотвращения ВСС у пациентов с ЖТ или фибрилляцией желудочков (ФЖ), а также у тех, кто подвержен высокому риску возникновения данных аритмий [7]. Однако польза АИКД в отношении снижения смертности может быть менее очевидной из-за снижения продолжительности жизни больных, особенно, с тяжелой систолической дисфункцией, и того факта, что в большинстве случаев пациенты не получают оптимальную медикаментозную терапию для лечения ХСН [8]. Для оптимизации тактики ведения данной когорты больных клинические исследования последних лет направлены на выявление потенциально новых предикторов высокого риска развития неблагоприятных ССС, включая ЖТ и ВСС, в дополнение к уже установленным факторам риска.

Целью нашего исследования была оценка прогностической роли галектина-3 и комбинации биомаркеров (галектин-3, растворимый ST2 (sST2) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) в стратификации риска развития неблагоприятных ССС, включая ЖТ и ВСС, у больных с ХСН после имплантации АИКД в течение 12-мес. наблюдения.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 93 от 25 мая 2012г). Информированное письменное согласие было получено от всех пациентов до включения в исследование.

Данное исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым. В исследование было включено 57 пациентов (41 мужчина, средний возраст 65 [59; 68] лет) со стабильной ишемической болезнью сердца и ХСН II-III функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ 34 [26; 40]%. Показаниями для имплантации АИКД были пароксизмы ЖТ, сопровождавшиеся синкопальным состоянием или выраженными нарушениями гемодинамики, не связанные с обратимыми или преходящими состояниями и не спровоцированные физической нагрузкой (8 пациентов, 14%), или ишемическая кардиомиопатия с ФВ ЛЖ <35% и высокой вероятностью развития ЖТ (49 пациентов, 86%) [7]. Критерии исключения включали недавние ССС (<6 мес.), возраст >75 лет, острые или хронические заболевания печени, скорость клубочковой фильтрации (<30 мл/мин/1,73 м^2 по CKD-EPI), тяжелое течение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунные заболевания, беременность, злокачественные новообразования или невозможность подписать форму информированного согласия.

Конечная точка являлась комбинированной и определялась как смертность от ССЗ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, нефатальный ИМ, реваскуляризация миокарда, дефибрилляция желудочков с помощью имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), прогрессирование ХСН (появление новых или ухудшающиеся симптомы/признаки ХСН, требующие внепланового усиления и/

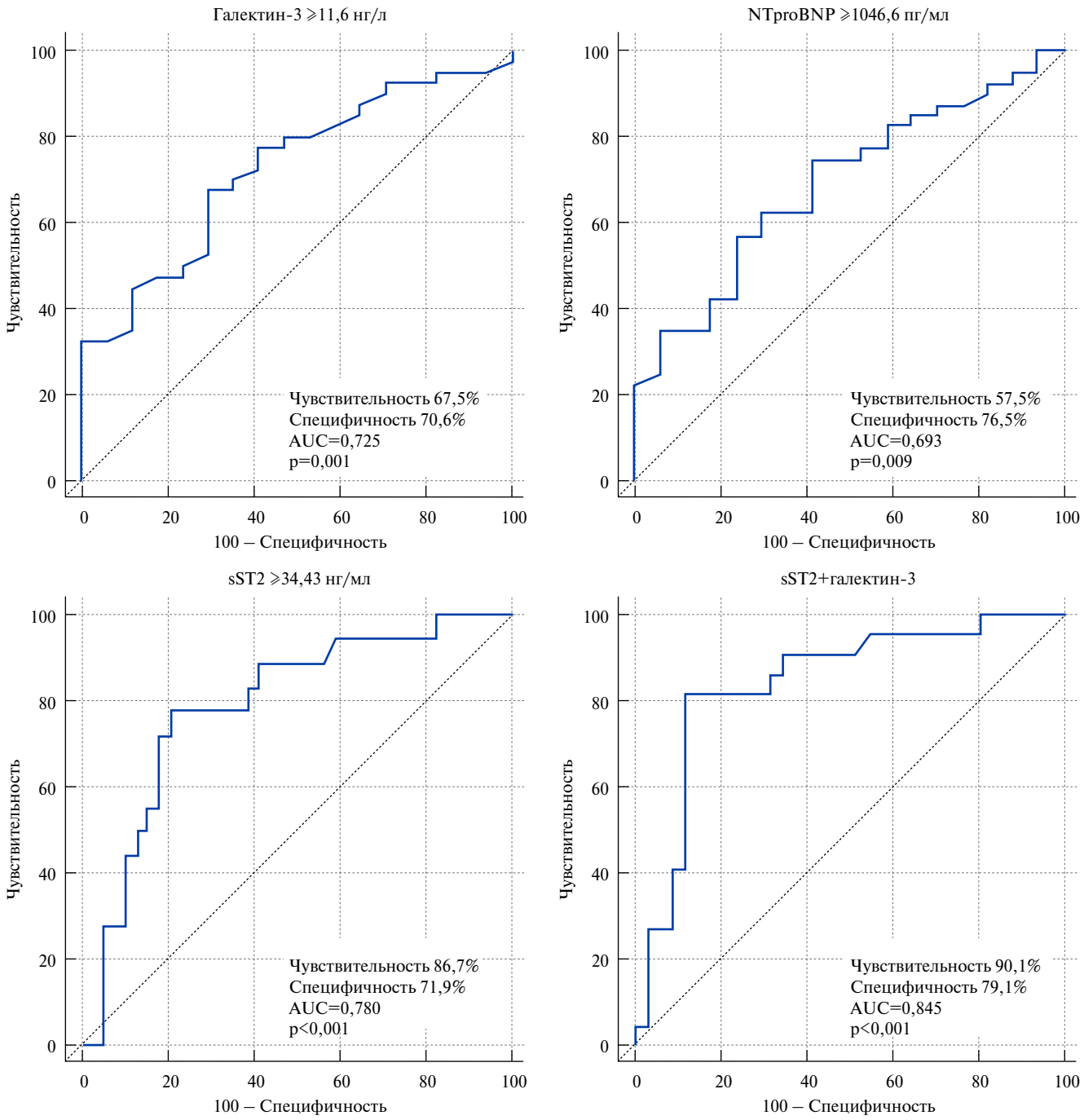


Рис. 1. Чувствительность и специфичность значений sST2, NT-proBNP и галектина-3 в стратификации риска развития неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН после имплантации АИКД (ROC-анализ).

или коррекции диуретической терапии). Диагноз ЖТ подтверждался с помощью суточного мониторирования электрокардиограммы как ⩾3 последовательных эктопических желудочковых сокращений с частотой ⩾120 уд./мин или дефибрилляцией желудочков с помощью ИКД. ВСС определяется как смерть по сердечно-сосудистой причине, которая наступала в течение одного часа после появления симптомов.

Уровни sST2, NT-proBNP и галектина-3 измеряли в образцах сыворотки с помощью иммуноферментного анализа (анализ Presage® ST2, Critical Diagnostics, США; Biomedica immunoassays, Австрия; BG Medicine, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Группа 1, n=29	Группа 2, n=28	p-value
Возраст, годы	67 [65; 71]	64 [59; 68]	0,057
Мужчины, n (%)	20 (68,9)	21 (75,0)	0,153
Продолжительность ХСН, мес.	28,7 [4,9; 73,8]	22,3 [13,2; 64,7]	0,003
ФВ ЛЖ, %	30 [26; 35]	32 [28,5; 37]	0,054
КДО, мл	181,0 [155,0; 214,0]	179,0 [154,5; 212,5]	0,369
КСО, мл	108,0 [92,0; 125,0]	104,0 [89,0; 122,5]	0,450
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	42,4 [29,3; 59]	46,6 [34,7; 62,1]	0,060
Индекс массы тела	23,4 [21,9; 25,2]	24,5 [23,1; 26,9]	0,127
Сахарный диабет, n (%)	10 (34,4)	13 (46,4)	0,358
ХОБЛ, n (%)	7 (24,1)	5 (17,8)	0,134
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (27,6)	9 (32,1)	0,839
Желудочковая тахикардия, n (%)	5 (17,2)	3 (10,7)	0,022
ПИКС, n (%)	22 (75,8)	19 (67,5)	0,501
Реваскуляризация миокарда в анамнезе, n (%)	29 (100,0)	28 (100)	0,903
иАПФ или БРА	27 (93,1)	27 (96,4)	0,435
Бета-блокаторы	25 (86,2)	24 (85,7)	0,103
Спиронолактон/эплеренон	23 (79,3)	23 (82,1)	0,071
Петлевые диуретики	27 (93,1)	28 (100,0)	0,089
Дигоксин	5 (17,2)	3 (10,7)	0,660
Амиодарон	17 (58,6)	14 (50,0)	0,675
Общий холестерин, ммоль/л	4,34 [3,72; 5,19]	4,65 [3,67; 5,11]	0,64
Гемоглобин, г/дл	119 [106; 129]	121 [117; 136]	0,065
Галектин-3, нг/л	20,4 [10,5; 32,7]	8,4 [6,8; 10,05]	<0,001
sST2, нг/мл	49,94 [37,4; 58,54]	24,42 [22,46; 31,4]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1027 [918,4; 1425,1]	897,8 [704,05; 057,85]	0,004

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, sST2 — растворимый ST2, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

гипотез при сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных ССС использовали ROC-анализ с построением характеристических кривых и расчетом площади под кривой (AUC). Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q — 25-й и 75-й процентили). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05. Статистическая мощность исследования составила 95,9%, с учетом значения ошибки 1 типа (альфа), равной 0,05.

Результаты

По данным ROC-анализа установлено, что у больных ХСН ишемического генеза с АИКД галектин-3 может рассматриваться в качестве биомаркера, позволяющего с высокой степенью вероятности прогнозировать неблагоприятные ССС (рис. 1). “Точкой отсечения” — cut off, характеризующей развитие неблагоприятных ССС (чувствительность 67,5%; специфичность 70,6%; AUC=0,72; p=0,0014), является концентрация галектина-3 ⩾11,6 нг/л.

Согласно данным ROC-анализа все больные были разделены на 2 группы в зависимости от “cut off” галектина-3: в 1 группу вошли 29 больных с уровнем галектина-3 ⩾11,6 нг/л, во 2 группу — 28 пациентов с уровнем галектина-3 <11,6 нг/л. Клинико-демографическая характеристика больных ХСН с АИКД представлена в таблице 1. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, а дозировки препаратов были дотитрованы до максимально переносимых.

Пациенты с гиперэкспрессией галектина-3 (⩾11,6 нг/л) имели более длительный анамнез ХСН (p=0,003), более высокие уровни sST2 (p<0,001) и NT-proBNP (p=0,004), а также более высокую частоту пароксизмов ЖТ в анамнезе (p=0,022). По остальным клини-

Таблица 2

Частота неблагоприятных ССС в течение 12 мес. наблюдения

Показатель	Группа 1, n=29	Группа 2, n=28
Внезапная сердечная смерть, n (%)	8 (27,6)	3 (10,7)
Нефатальный инфаркт миокарда, n (%)	1 (3,5)	0 (0,0)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	2 (6,9)	0 (0,0)
Дефибрилляция желудочков с помощью ИКД, n (%)	13 (44,8)	6 (21,4)
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, n (%)	1 (3,5)	0 (0,0)
Прогрессирование ХСН, n (%)	8 (27,6)	3 (10,7)
Желудочковая тахикардия, n (%)	13 (44,8)	6 (21,4)

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

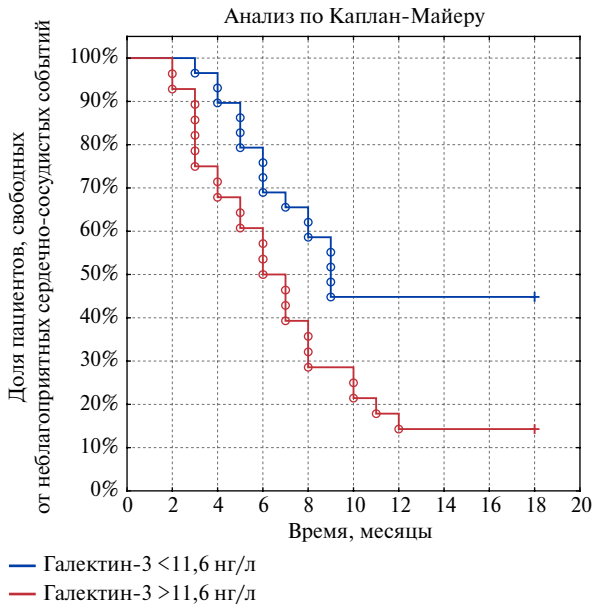


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера вероятности развития неблагоприятных ССС в течение года в зависимости от уровней галектина-3 у больных ХСН после имплантации АИКД.

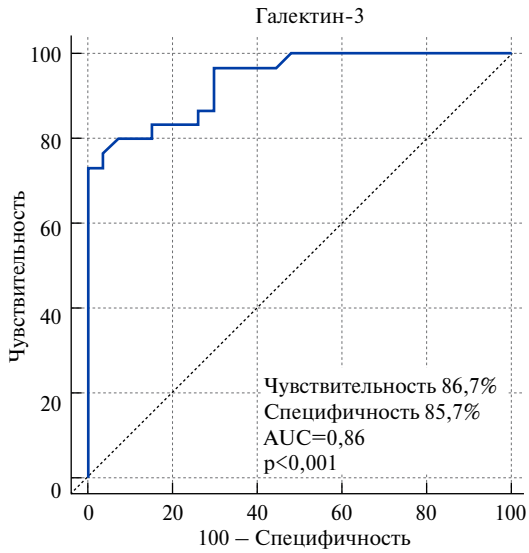


Рис. 3. Чувствительность и специфичность значений галектина-3 в стратификации риска развития ЖТ и ВСС у пациентов с ХСН после имплантации АИКД (ROC-анализ).

ко-демографическим характеристикам группы были сопоставимы на момент включения в исследование (табл. 1).

Установлено, что для стратификации риска развития неблагоприятного течения ХСН у больных после имплантации АИКД в течение 12 мес. наблюдения в качестве прогностических факторов можно рассматривать все три биомаркера (рис. 1). Повышение уровня NT-proBNP ⩾1046,6 пг/мл (p=0,009), sST2 ⩾34,43 нг/мл (p<0,0001) и галектина-3 ⩾11,6 нг/л (p=0,0014) позволяло прогнозировать высокий риск развития неблагоприятных ССС. Так, в частности, гиперэкспрессия NT-proBNP увеличивала риск развития неблагоприятных ССС в 1,3 раза (log(NT-proBNP) ОШ 1,27; 95% ДИ 0,89-2,21; p=0,036), галектина и sST2 — в 3 раза (log(галектин-3) ОШ 3,12; 95% ДИ 2,67-4,11; p<0,001 и log(sST2) ОШ 3,06; 95% ДИ 2,89-3,17; p<0,0001).

Определение комбинации sST2 и галектина-3 увеличивало прогностическую значимость анализа, тогда как добавление NT-proBNP к биомаркерам sST2 и галектину-3 (p<0,0001) не улучшало точность стратификации риска (рис. 1).

По результатам анализа по Каплану-Майеру (рис. 2) установлено, что частота наступления неблагоприятных ССС в группах различалась (p<0,001). Неблагоприятные ССС в течение года развились значительно чаще в 1 группе — у 22 (82,8%) пациентов, а во 2 группе — у 15 (53,6%) больных (табл. 2).

В течение периода наблюдения у 19 (33,3%) пациентов зарегистрированы пароксизмы ЖТ, а 11 больных (19,3%) внезапно умерли в течение периода наблюдения (табл. 2). По основным клинико-демографическим параметрам группы были сопоставимы. Однако при анализе роли изучаемых биомаркеров в группе пациентов, перенесших пароксизмы ЖТ, купированные срабатыванием ИКД, или погибших от них в течение последующих 12 мес. наблюдения после имплантации АИКД, мы выявили, что содержание галектина-3 у этих пациентов было выше (p<0,00001) на 49,3% по сравнению с больными без данных ССС (20,7 [18,9; 39,0] нг/мл и 10,5 [7,7; 14,8]

нг/мл, соответственно). При проведении многофакторного регрессионного анализа установлено, что только повышенная экспрессия галектина-3 являлась независимым прогностическим маркером развития пароксизмов ЖТ, приводящих к срабатыванию ИКД, и ВСС у пациентов с ХСН ишемического генеза после имплантации АИКД в течение 12-мес. периода наблюдения (ОШ 3,72; 95% ДИ 1,18-11,71; p=0,00001). По данным ROC-анализа установлено, что уровень галектина-3 ⩾16,6 нг/л (p=0,0001) можно рассматривать в качестве маркера развития ЖТ, вызывающей срабатывание ИКД для ее купирования, и ВСС в течение 12 мес. у больных ХСН ишемического генеза с АИКД (рис. 3), тогда как sST2 и NT-proBNP не показывали схожие характеристики.

Обсуждение

Сердечная недостаточность является серьезной проблемой общественного здравоохранения, распространенность которой составляет от 5,8 до 6,5 млн в США [8], ~8,1 млн в России [9] и 26 млн во всем мире [10]. Сердечная недостаточность со сниженной ФВ ЛЖ возникает в результате сократительной дисфункции ЛЖ, вызванной прогрессирующими структурными и функциональными изменениями, при этом фиброз миокарда, являясь одним из патогенетических путей развития и прогрессирования ХСН, тесно связан с манифестацией желудочковых аритмий [3].

Галектин-3 представляет собой β-галактозид-связывающий лектин, циркулирующие уровни которого связаны с развитием воспалительного процесса и фиброза миокарда при ССЗ [5]. В ряде исследований установлена прогностическая роль галектина-3 в отношении риска развития сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций при ХСН [6]. Однако имеются противоречивые данные о прогностической роли галектина-3 по сравнению с другими биомаркерами, такими как NT-proBNP, тропонин I и sST2 в оценке риска развития неблагоприятных ССС, включая ЖТ и ВСС, в частности, у больных с перенесенным ИМ в анамнезе и сниженной ФВ ЛЖ [11]. Например, в одном из исследований было показано, что галектин-3 и BNP имели больше значения в отношении стратификации риска для пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ [12]. В другом исследовании галектин-3 показал меньшую прогностическую ценность, чем sST2, для отдаленной стратификации риска амбулаторных пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [13]. В других исследованиях установлено, что sST2 может быть более полезным для долгосрочного мониторинга больных ХСН [14], а галектин-3 — для диагностики ремоделирования сердца при ХСН. Zhang Y, et al. (2015) выявили, что галектин-3 был недостаточно эффективным в качестве предиктора для оценки внезапной или внутрибольничной смертности, тогда как комбинация галектина-3 и NT-proBNP значительно улучшала реклассификацию для общей смертности и смертности от ССЗ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [15]. В то же время имеются доказательства того, что комбинация галектина-3 и ST2 может использоваться для диагностики системного фиброза у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН.

В нашем исследовании было показано, что галектин-3 является предиктором неблагоприятных ССС у больных ХСН ишемического генеза в течение 12-мес. периода наблюдения после имплантации АИКД. При этом комбинированная оценка биомаркеров sST2 и галектина-3 повышала прогностическую ценность анализа, тогда как добавление NT-proBNP не улучшало стратификацию риска. Объяснение этого факта, возможно, следует искать в патофизиологии данных биомаркеров. В частности, синтез и секреция NT-proBNP определяется перерастяжением кардиомиоцитов и вероятно, что систолическая дисфункция и распространенный фиброз миокарда приводят к истощению продукции NT-proBNP, поэтому этот биомаркер менее эффективен для стратификации риска в данной когорте больных. Экспрессия же sST2 и галектина-3 обусловлена пролиферативным эффектом макрофагов и фибробластов в сердце в ответ на патологические изменения, вызванные хроническими заболеваниями и/или острыми повреждениями, отражая процесс ремоделирования желудочков и фиброз миокарда [14]. Поэтому уровни галектина-3 и sST2 могут быть повышены у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, а их использование для стратификации риска является более эффективным. Комбинированное применение обоих биомаркеров демонстрирует более высокую точность для прогнозирования неблагоприятных исходов в сравнении с NT-proBNP. Таким образом, полученные данные достаточно противоречивы, что делает актуальным проведение дальнейших исследований с целью уточнения роли галектина-3 в патогенезе ХСН.

В отношении галектина-3 имеются также данные о том, что повышенный уровень данного биомаркера сопровождает различные воспалительные заболевания. Так, галектин-3 облегчает проникновение иммунных клеток в ткани, может усилить адгезию лейкоцитов к ткани и способствует экстравазации лейкоцитов [4]. Кроме того, данный биомаркер обладает свойствами сильного хемоаттрактанта, привлекающего макрофаги и моноциты к месту воспаления. Последующее связывание галектина-3 с макрофагами и моноцитами приводит к усилению процессов фагоцитоза и выработке провоспалительного цитокина — интерлейкина-1. Поэтому галектин-3 играет важную роль в запуске процессов хронической воспалительной реакции и развитии

фиброза, а его уровни могут отражать выраженность данных процессов [6]. При этом хроническое воспаление в тканях может привести к электрической нестабильности в кардиомиоцитах и вызвать развитие жизнеугрожающей ЖТ.

Показано, что галектин-3 может быть недорогим и легкодоступным параметром для прогнозирования ЖТ у пациентов с АИКД, в случае отсутствия возможности выполнения магнитно-резонансной томографии [11], но данное исследование включало пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. В другом исследовании оценивалась прогностическая роль галектина-3 в отношении развития ЖТ и ФЖ у пациентов с неишемической ХСН с АИКД: было установлено, что уровни галектина-3 в плазме крови можно рассматривать в качестве биомаркера для прогнозирования устойчивой ЖТ и ФЖ у пациентов с высоким риском ВСС [7].

Нами была изучена прогностическая роль галектина-3 в развитии пароксизмов ЖТ и ВСС у пациентов с ишемической ХСН после имплантации АИКД. Выявлено, что в данной когорте больных гиперэкспрессия галектина-3 ⩾16,6 нг/мл связана с высоким риском развития пароксизмов ЖТ и ВСС в течение 12 мес. наблюдения после имплантации АИКД. Более того, только галектин-3 в отличие от sST2 и NT-proBNP являлся независимым прогностическим маркером развития ЖТ в группе данных больных.

Заключение

Таким образом, нами была установлена прогностическая роль галектина-3 и многомаркерной стратегии (галектин-3, sST2 и NT-proBNP) в стратификации риска развития неблагоприятных ССС, включая ЖТ и ВСС, у больных с ХСН ишемической этиологии после имплантации АИКД в течение 12-мес. периода наблюдения. Показано, что определение комбинации галектина-3 и sST2 потенциально может помочь идентифицировать группу пациентов с ХСН ишемического генеза после имплантации АИКД с высоким риском неблагоприятного течения данной патологии для интенсификации и оптимизации лечения с целью уменьшения развития неблагоприятных ССС.

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

Литература/References

1. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, Rudolf A de Boerh. Galectin-3 in Heart Failure: An Update of the Last 3 Years. Heart Fail Clin. 2018;14(1):75-92. doi:10.1016/j.hfc.2017.08.009.
2. 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. Eur. Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
3. Díez J, Querejeta R, López B, et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. Circulation. 2002;105:2512-7. doi:10.1161/01.cir.0000017264.66561.3d.
4. Besler C, Lang D, Urban D, et al. Plasma and cardiac galectin-3 in patients with heart failure reflects both inflammation and fibrosis: implications for its use as a biomarker. Circulation: Heart Failure. 2017;10:e003804. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.
5. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. Am Heart J. 2014;167:853-60. doi:10.1016/j.ahj.2014.02.011.
6. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. Circ Heart Fail. 2013;6:219-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.
7. Goldenberg I, Huang DT, Nielsen JC. The role of implantable cardioverter-defibrillators and sudden cardiac death prevention: indications, device selection, and outcome. Eur Heart J. 2019. pii: ehz788. doi:10.1093/eurheartj/ehz788.
8. 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(10):e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485.
9. Ageev FT, Danielyan MO, Mareev VYu, Belenkov YuN. Patients with chronic heart failure in Russian outpatient practice: features of the contingent, diagnosis and treatment: a study of EPOCH-O-CHF. Heart Failure. 2004;5(1):4-7. (In Russ.) Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
10. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
11. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, et al. A. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(2):158-66. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.087.
12. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Usacheva EG, et al. Diagnostic value of stimulating growth factor ST2 in the hospital period of myocardial infarction. Therapeutic Archive. 2016;88(4):9-15. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г. и др. Диагностическое значение стимулирующего фактора роста ST2 в госпитальном периоде инфаркта миокарда. Терапевтический архив. 2016;88(4):9-15. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-63-71.
13. Wu AH, Wians F, Jaffe A. Biological variation of galectin-3 and soluble ST2 for chronic heart failure: Implication on interpretation of test results. Am Heart J. 2013;165:995-9. doi:10.1016/j.ahj.2013.02.029.
14. Kopyeva KV, Teplyakov AT, Grakova EV, et al. Role of ST2 biomarker for the evaluation of myocardial remodeling in patients with ischemic heart failure with preserved ejection fraction. Kardiologiia. 2018;58(10S):33-43. (In Russ.) Копьева К.В., Тепляков А.Т., Гракова Е.В. и др. Роль нового биомаркера ST2 в оценке ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кардиология. 2018;58(10S):33-43. doi:10.18087/cardio.2498.
15. Zhang Y, Zhang R, An T, et al. The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure. J Card Fail. 2015;21:51-9. doi:10.1016/j.cardfail.2014.10.006.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5092
doi:10.15829/1560-4071-2022-5092
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мамарина А. В., Белокурова А. В., Мартьянова Л. У., Петелина Т. И.

Цель. Провести сравнительный анализ клинических, эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и биомаркеров крови у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от наличия тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и выявить независимые предикторы тромбоза УЛП.

Материал и методы. Из пациентов с неклапанной ФП, подвергнутых чреспищеводной ЭхоКГ перед катетерной абляцией, сформировано 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 (n=45) с тромбозом УЛП и группа 2 (n=97) без тромбоза УЛП. Пациентам выполнены трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, определение биомаркеров в крови: NT-proBNP (пг/мл), GDF-15 (пг/мл), TGF-β1 (пг/мл), PIIINP (нг/мл), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) (мг/л), цистатин С (мг/л).

Результаты. При сравнении пациентов в группе 1 чаще отмечены персистирующая ФП, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, обнаружены более высокие индексы объемов обоих предсердий, индекс массы миокарда левого желудочка и систолическое давление в легочной артерии, более низкие фракция выброса левого желудочка и скорость кровотока в УЛП. Не отмечено различий в группах по среднему баллу по шкале CHA_2DS_2-VASc, доле пациентов, принимающих оральные антикоагулянты (ОАК), и спектру ОАК. В группе 1 обнаружены более высокие уровни NT-proBNP (p=0,0001), GDF-15 (p=0,0001), PIIINP (p=0,0002) при отсутствии различий уровней TGF-β1, вчСРБ и цистатина С. Пошаговый логистический регрессионный анализ с включением клинических и ЭхоКГ-показателей, а также рассчитанных с помощью ROC-анализа отрезных значений биомаркеров выявил независимые предикторы тромбоза УЛП: индекс объема ЛП (мл/м^2) — отношение шансов (ОШ) =1,084, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,028-1,143 (p=0,003); GDF-15 ⩾933 пг/мл — ОШ =3,054, 95% ДИ 1,260-7,403 (p=0,013); PIIINP ⩾68 пг/мл — ОШ =5,865, 95% ДИ 2,404-14,308 (p<0,001). Качество модели: AUC=0,815 (p<0,001), специфичность — 74,4%, чувствительность — 72,7%.

Заключение. У пациентов с неклапанной ФП, принимающих ОАК, уровни сывороточных биомаркеров фиброза PIIINP ≥68 пг/мл и GDF-15 ≥933 пг/мл, наряду с индексом объема левого предсердия, явились независимыми предикторами тромбоза УЛП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, биомаркеры, тромбоз ушка левого предсердия, GDF-15, PIIINP.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Горбатенко Елене Александровне за проведенный статистический анализ результатов исследования и помощь в представлении результатов исследования.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гизатулина Т. П.* — д.м.н., зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4472-8821, Хорькова Н. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач кардиолог, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, ORCID: 0000-0002-7083-3214, Мамарина А. В. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-8160-7060, Белокурова А. В. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-6049-8985, Мартьянова Л. У. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-2497-0621, Петелина Т. И. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): GizatulinaTP@infarkta.net

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

Рукопись получена 02.06.2022
Рецензия получена 21.06.2022
Принята к публикации 23.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мамарина А. В., Белокурова А. В., Мартьянова Л. У., Петелина Т. И. Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092. EDN ZRCZDU

Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Gizatulina T. P., Khorkova N. Yu., Mamarina A. V., Belokurova A. V., Martyanova L. U., Petelina T. I.

Aim. To compare clinical, echocardiographic characteristics and blood biomarkers in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) depending on the presence of left atrial appendage (LAA) thrombus and to identify independent predictors of LAA thrombosis.

Material and methods. Patients with nonvalvular AF subjected to transesophageal echocardiography before catheter ablation were divided into 2 groups comparable by sex and age: group 1 (n=45) — with LAA thrombosis; group 2 (n=97) — without LAA thrombosis. The patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography. In addition, the following blood biomarkers were analyzed: NT-proBNP (pg/ml), GDF-15 (pg/ml), TGF-β1 (pg/ml), PIIINP (ng/ml), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (mg/l), cystatin C (mg/l).

Results. In group 1, persistent AF, coronary artery disease, heart failure were more often noted. In addition, group 1 patients had higher volume indices of

both atria, left ventricular mass index and pulmonary artery systolic pressure, as well as lower left ventricular ejection fraction and blood flow velocity in the LAA. There were no differences in the groups in terms of the mean CHA_2DS_2-VASc score, the proportion of patients taking oral anticoagulants (OAC), and the OAC spectrum. In group 1, higher levels of NT-proBNP (p=0,0001), GDF-15 (p=0,0001), PIIINP (p=0,0002) were found with no differences in the levels of TGF-β1, hsCRP and cystatin C. A stepwise logistic regression revealed independent predictors of LAA thrombosis: LA volume index (ml/m^2) — odds ratio (OR)=1,084, 95% confidence interval (CI) 1,028-1,143 (p=0,003); GDF-15 ≥933 pg/ml — OR=3,054, 95% CI, 1,260-7,403 (p=0,013); PIIINP ≥68 pg/ml — OR=5,865, 95% CI, 2,404-14,308 (p<0,001). There were following model quality parameters: AUC=0,815 (p<0,001), specificity, 74,4%, sensitivity, 72,7%.

Conclusion. In patients with nonvalvular atrial fibrillation taking OAC, serum levels of fibrosis biomarkers PIIINP ≥68 pg/mL and GDF-15 ≥933 pg/mL, along with the left atrial volume index, were independent predictors of LAA thrombosis.

Keywords: atrial fibrillation, biomarkers, left atrial appendage thrombosis, GDF-15, PIIINP.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Elena A. Gorbatenko for the statistical analysis of the results of the study and assistance in presenting the results of the study.

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

Gizatulina T. P.* ORCID: 0000-0003-4472-8821, Khorkova N. Yu. ORCID: 0000-0002-7083-3214, Mamarina A. V. ORCID: 0000-0002-8160-7060, Belokurova A. V. ORCID: 0000-0002-6049-8985, Martyanova L. U. ORCID: 0000-0002-2497-0621, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Corresponding author: GizatulinaTP@infarkta.net

Received: 02.06.2022 **Revision Received:** 21.06.2022 **Accepted:** 23.06.2022

For citation: Gizatulina T. P., Khorkova N. Yu., Mamarina A. V., Belokurova A. V., Martyanova L. U., Petelina T. I. Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092. EDN ZRCZDU

Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциируется с повышением риска инсульта в 3,5 раза [1], что дает основание рассматривать его в качестве суррогатного маркера потенциального инсульта у пациентов с ФП [2].

Данные о прогностических возможностях шкалы CHA_2DS_2-VASc в выявлении тромбоза УЛП противоречивы: наряду с сообщениями о хорошей корреляции [3], имеются подтверждения её недостаточной чувствительности у пациентов низкого риска инсульта [4].

В последние годы сывороточные биомаркеры хорошо зарекомендовали себя в качестве предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с неклапанной ФП [5]. Поскольку фиброз левого предсердия (ЛП) является электроанатомическим субстратом ФП, а его выраженность определяет развитие и поддержание ФП [6], и ассоциируется с повышением риска инсульта [7], мы предположили в качестве гипотезы, что уровни циркулирующих в крови биомаркеров фиброза могут являться предикторами тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинических, эхокардиографических показателей и уровней сывороточных биомаркеров у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от наличия тромба УЛП с последующим выявлением предикторов тромбоза УЛП.

Материал и методы

Из пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр в 2018-2021гг для катетерной аблации и подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), сформировано 2 группы пациентов, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 (n=45) с тромбозом УЛП и группа 2 (n=97) без тромбоза УЛП.

Критерии включения в исследование: пациенты с пароксизмальной и персистирующей неклапанной ФП обоего пола, в возрасте от 30 до 72 лет, подписавшие информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения: инфаркт миокарда в последние 12 мес., наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, беременность, отказ от участия в исследовании.

Исследование включало анализ демографических, клинико-анамнестических, лабораторных данных, инструментальных методов исследований. Диагноз артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялся с учетом действующих рекомендаций.

Всем пациентам проведена стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой размеров и объемов камер сердца, а также систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с современными рекомендациями Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [8]. Для расчета объема ЛП использовали метод дисков (биплановый). ЛП трассировали в 4-камерной, 2-камерной позициях апикального доступа от точек крепления створок митрального клапана. Исследования выполнены одним исследователем, с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США), с последующим сохранением данных и расчетом показателей, усредненных за 3 последовательных сердечных цикла.

ЧПЭхоКГ выполнена на аппарате Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с использованием чреспищеводного датчика с рабочей частотой 5-7,5 МГц для оценки полости ЛП, включая его ушко.

Лабораторные методы исследования включали определение уровней биомаркеров в сыворотке крови: N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) (пг/мл), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) (пг/мл), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (пг/мл), N-терминальный пропептид к проколлагену III (PIIINP) (нг/мл), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) (мг/л), цистатин С (мг/л). Для определения биомаркеров забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 оборотах сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70° С).

Уровень NT-proBNP (референсное значение <125 пг/мл) определяли конкурентным методом (твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Уровни остальных биомаркеров определяли количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) на микропланшетном фотометре StatFax 4200 (США). Для определения GDF-15 использовали набор Bio Vendor (Чехия) для исследовательских целей, с разбросом определений от 35 до 2240 пг/мл. Уровень TGF-β1 определяли с помощью набора Human TGF-beta 1 Platinum ELISA (Affymetrix, США/Bender MedSystems, Австрия). Ожидаемые значения: 5222-13731 пг/мл; минимально определяемая концентрация — 8,6 пг/мл. При определении PIIINP применяли набор Cloud-Clone Corp (Китай) для исследовательских целей, ожидаемые значения: 14,7-115,6 нг/мл, минутный объем кровообращения — 2,14 нг/мл. Уровень вчСРБ определяли с помощью набора Вектор-Бест (Россия), ожидаемые значения — до 5 мг/л. Для определения уровня цистатина С использовали набор Bio Vendor (Чехия),

Таблица 1

Клинические и ЭхоКГ-показатели пациентов групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
Возраст, годы	58,7±8,2	57,4±7,6	0,384
Женщины, n (%)	16 (35,6)	36 (37,1)	0,863
АГ, n (%)	43 (95,6)	84 (86,6)	0,107
Форма ФП: пароксизмальная, n (%) персистирующая, n (%)	 20 (44,4) 25 (55,6)	 75 (77,3) 22 (22,7)	0,0002
ИБС, n (%), в т.ч. перенесенный ИМ, n (%)	31 (68,9) 2 (4,4)	37 (38,1) 4 (4,1)	0,0008 0,934
Ожирение, n (%)	28 (62,2)	53 (54,6)	0,396
Курение, n (%)	14 (31,1)	32 (33,0)	0,822
ХСН, n (%): ФК 1, n (%) ФК 2-3, n (%)	34 (75,6) 11 (25,2) 23 (50,4)	43 (44,3) 21 (21,0) 22 (23,3)	0,007 0,308 0,068
ИМТ, кг/м^2	31,7±4,6	30,5±4,7	0,1639
ТШХ, м	405,0±71,5	436,5±95,8	0,052
Сахарный диабет, n (%)	6 (13,3)	9 (9,3)	0,4719
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7±0,7	5,6±0,8	0,5809
Креатинин, мкмоль/л	86,0±14,7	82,9±18,3	0,3149
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	78,6±14,9	82,4±16,0	0,1891
CHA_2DS_2-VASc ⩾2 балла, n (%)	2,2±1,0 32 (70)	1,9±1,0 61 (62)	0,1467 0,3523
Индекс объема ПП, мл/м^2	30,1±11,8	23,9±7,3	0,0003
Индекс объема ЛП, мл/м^2	39,6±10,9	31,2±8,4	<0,0001
КСР ЛЖ, мм	33,4±4,4	31,3±4,8	0,0335
Толщина ЗСЛЖ, мм	10,4±0,8	9,8±1,4	0,0095
ИММЛЖ, г/м^2	96,0 [87,0; 106,8]	89,1 [78,5; 102,9]	0,0263
ФВ ЛЖ, %	59,5±5,1	64,5±7,4	<0,0001
СДЛА, мм рт.ст.	26,8±7,5	23,6±6,2	0,0080
Скорость кровотока в УЛП, см/с	36,4±9,8	51,3±10,8	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, УЛП — ушко левого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Медикаментозная терапия у пациентов обеих групп

Препараты	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
Без ОАК, n (%)	1 (2)	10 (10)	0,0937
Варфарин, n (%)	5 (11)	15 (15)	0,5204
Апиксабан, n (%)	11 (25)	24 (25)	1,0
Ривароксабан, n (%)	14 (31)	26 (27)	0,6231
Дабигатран, n (%)	14 (31)	22 (23)	0,3108
иАПФ, n (%)	16 (36)	31 (32)	0,6386
Сартаны, n (%)	17 (38)	38 (39)	0,9095
Статины, n (%)	26 (58)	68 (70)	0,1618
Диуретики, n (%)	21 (47)	26 (27)	0,0201
ААП 1 класса, n (%)	9 (20)	26 (27)	0,3702
β-блокаторы, n (%)	17 (38)	21 (22)	0,0478
Амиодарон, n (%)	6 (13)	14 (14)	0,8721
Соталол, n (%)	8 (18)	22 (23)	0,5003
Антагонисты кальция, n (%)	9 (20)	10 (10)	0,1033

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты.

Таблица 3

Уровни циркулирующих биомаркеров в группах

Показатели	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
NT-proBNP, пг/мл	281,0 [126,0; 674,0]	97,6 [44,4; 208,0]	0,0001
GDF-15, пг/мл	1039,5 [838,0; 1461,0]	810,8 [630,0; 988,0]	0,0001
TGF-β1, пг/мл	6934,0 [4674,0; 8510,0]	6366,0 [4456,0; 7743,0]	0,2138
PIIINP, нг/мл	80,0 [64,0; 104,0]	64,9 [59,6; 68,6]	0,0002
вчСРБ, мг/л	1,6 [1,0; 3,1]	2,6 [1,3; 4,6]	0,1044
Цистатин С, мг/л	0,93 [0,70; 1,3]	0,86 [0,71; 1,11]	0,3705

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

референсные значения для мужчин — 0,50-0,96 мг/л, для женщин — 0,57-0,96 мг/л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее M и стандартное отклонение (SD), при другом распределении — в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%].

В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера.

Для поиска предикторов и получения модели прогнозирования тромбоза УЛП применяли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. В многофакторной логистической регрессии использовали метод пошагового включения переменных. Для определения отрезных значений количественных переменных в качестве предикторов и оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p<0,05$, при уровне $p<0,1$ — как наличие статистической тенденции.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике (протокол № 136 от 06.04.2018г). Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

При сравнении клинических показателей (табл. 1) отмечено, что в группе 1 чаще встречались персистирующая ФП, ИБС, ХСН. Различий по среднему баллу и доле пациентов с ⩾2 баллами по шкале CHA_2DS_2-VASc не отмечено.

Пациенты группы 1 имели более высокие объемы обоих предсердий, индекс массы миокарда ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, более низкие фракцию выброса ЛЖ и скорость кровотока в УЛП (табл. 1).

Таблица 4

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Предикторы	B	Статистика Вальда	P	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Индекс объема ЛП, мл/м^2	0,081	9,019	0,003	1,084	1,028	1,143
Уровень GDF-15 ⩾933 пг/мл	1,116	6,105	0,013	3,054	1,260	7,403
Уровень PIIINP ⩾68 пг/мл	1,769	15,112	<0,001	5,865	2,404	14,308
Константа	-4,909	21,998	<0,001	0,007		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III.

При сравнении медикаментозной терапии в группах (табл. 2) различий по доле пациентов, не принимавших оральные антикоагулянты (ОАК), и по спектру ОАК, не отмечено. В группе 1 пациенты чаще принимали диуретики и β-блокаторы. Различий в антиаритмической и базовой терапии по поводу основного заболевания не отмечено. Приверженность к приему, а также дозы и длительность приема ОАК не оценивались.

При сравнении уровней циркулирующих в крови биомаркеров (табл. 3) у пациентов группы 1 отмечены более высокие уровни NT-proBNP, GDF-15 и PIIINP.

Для поиска предикторов тромбоза УЛП первым этапом проведен однофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включены клинические параметры, показатели ЭхоКГ и биомаркеры, статистически значимо различающиеся между группами. Статистически значимая связь с тромбозом УЛП отмечена для следующих переменных: форма ФП, наличие ИБС, ХСН, индекс объема ЛП, конечно-систолический размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, NT-proBNP, GDF-15 и PIIINP. Для удобства модели с помощью ROC-анализа найдены отрезные точки биомаркеров, разделяющие пациентов по наличию или отсутствию тромбоза с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Такими отрезными точками оказались: для NT-proBNP ⩾281пг/мл — AUC=0,662 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,565-0,753, p=0,004); для GDF-15 ⩾933 пг/мл — AUC=0,672 (95% ДИ 0,575-0,770, p=0,001); для PIIINP ⩾68 пг/мл — AUC=0,706 (95% ДИ 0,613-0,799, p<0,001).

Вторым этапом все вышеуказанные параметры, подтвердившие значимую связь с тромбозом УЛП в однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Независимые предикторы тромбоза УЛП, вошедшие в окончательную модель, представлены в таблице 4.

С помощью ROC-анализа, где классифицирующей была переменная, определяющая наличие/отсутствие тромбоза УЛП, качество полученной модели оценено как очень хорошее (рис. 1): площадь под кривой AUC=0,815 (p<0,001). Специфичность модели составила 74,4%, чувствительность — 72,7%.

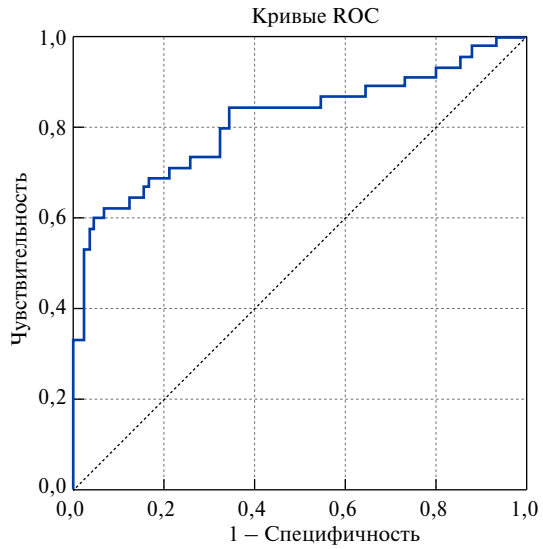


Рис. 1. Результаты ROC-анализа модели предсказания тромбоза УЛП (AUC=0,815, p<0,001).

Таким образом, полученные результаты подтвердили предварительную гипотезу о том, что уровни биомаркеров фиброза GDF-15 и PIIINP выше определенных в ходе исследования отрезных значений (⩾933 пг/мл и ⩾68 пг/мл, соответственно), наряду с индексом объема ЛП, могут являться независимыми предикторами тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, в т.ч. у пациентов невысокого риска, принимающих ОАК.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили опубликованные ранее данные Wasmer K, et al. [4] о недостаточной чувствительности шкалы CHA_2DS_2-VASc в выявлении тромбоза УЛП у пациентов с ФП невысокого риска: у 13 из 49 пациентов с тромбозом УЛП (29%) имелся 1 балл, из них 12 принимали ОАК. Это подтверждает целесообразность выполнения

ЧПЭхоКГ всем пациентам перед катетерной абляцией, независимо от приема ОАК.

Выявление индекса объема ЛП в качестве независимого предиктора тромбоза УЛП подтвердило уже известные сведения о том, что ремоделирование ЛП лежит в основе патогенеза ФП, а выраженность дилатации ЛП коррелирует с прогрессированием ФП и фиброзом ЛП [9]. Это согласуется с результатами ретроспективного анализа данных 638 пациентов с неклапанной ФП, подвергнутых ЧПЭхоКГ, согласно которым наличие тромбоза УЛП или спонтанного эхоконтрастирования ассоциировалось с увеличением диаметра ЛП >43 мм и устойчивостью ФП [10].

В последнее десятилетие получено много доказательств пользы применения сывороточных биомаркеров в стратификации риска, прогнозировании и выборе стратегии лечения при ФП [5]. В этом контексте представляют интерес биомаркеры, оценивающие степень фиброза косвенно: TGF-β1, маркеры синтеза коллагена I и III в крови и оборота коллагена (PIIINP, С-концевой пропептид коллагена типа-1 и С-концевой телопептид коллагена типа 1), ферменты деградации экстраклеточного матрикса (матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9) и молекулы, участвующие в процессах воспаления и фиброза (вчСРБ, галектин-3, GDF-15) [11].

Часть из определяемых нами биомаркеров не вошли в окончательную модель прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП: в частности, TGF-β1, который относится к основным профиброзным молекулам, способствующим развитию предсердного фиброза посредством влияния на сигнальную систему SMAD [6]. Возможно, полезность сывороточного уровня TGF-β1 в качестве предиктора фиброза и тромбоза ЛП является сомнительной ввиду динамичности внеклеточного матрикса в условиях постоянного структурного ремоделирования [6].

Одним из независимых предикторов тромбоза УЛП явился GDF-15, пептидный гормон и дивергентный член суперсемейства TGF-β1 [12]. Ранее Hu XF, et al. в перекрестном исследовании пациентов с неклапанной ФП, не принимавших ОАК, продемонстрировали связь повышенного уровня GDF-15 с наличием тромба УЛП [13]. Позднее были опубликованы данные, подтвердившие возможность использования GDF-15 в качестве предиктора тромбоза УЛП у пациентов, продолжающих принимать ОАК [14]. Одно из возможных объяснений этой связи заключается в том, что GDF-15, как стресс-чувствительный цитокин, задействован в механизмах, связывающих воспаление с тромбозом, приводящим к активации и/или дисфункции эндотелия, выработке тканевого фактора моноцитами, гиперреактивности тромбоцитов, повышенной свертываемости и экспрессии фибриногена [14].

Возможность применения сывороточного уровня PIIINP как предиктора тромбоза УЛП в нашем исследовании изучена впервые. Ранее в двух проспективных исследованиях, Cardiovascular Health Study (CHS) и MESA, циркулирующие маркеры оборота коллагена показали свои возможности в предсказании развития ФП на больших когортах лиц, в т.ч. без сердечно-сосудистых заболеваний, в процессе 9-10-летнего наблюдения [15]. Повышение уровня PIIINP при тромбозе УЛП можно объяснить тем, что увеличение объема ЛП приводит к структурным изменениям эндокардиального внеклеточного матрикса, формированию очагов фиброза, дисфункции эндокарда с его повреждением, которое, согласно триаде Вирхова, является фактором риска образования тромба [10].

Таким образом, полученные результаты показали перспективность дальнейших исследований, направленных на изучение роли циркулирующих в крови биомаркеров фиброза в качестве предикторов инсульта у пациентов с неклапанной ФП, что особенно актуально для пациентов невысокого риска инсульта в соответствии со шкалой CHA_2DS_2-VASc.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым, включает небольшую группу пациентов. При определении уровней биомаркеров фиброза использованы аналитические наборы для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в т.ч. для отдельных возрастных категорий.

Заключение

По данным нашего исследования, у пациентов с неклапанной ФП, принимающих ОАК, более высокие уровни сывороточных биомаркеров PIIINP ⩾68 пг/мл и GDF-15 ⩾933 пг/мл, наряду с индексом объема ЛП, могут являться независимыми предикторами тромбоза УЛП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Горбатенко Елене Александровне за проведенный статистический анализ результатов исследования и помощь в представлении результатов исследования.

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

Литература/References

1. Di Minno MN, Ambrosino P, Russo DA, et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. Thromb Haemost. 2016;115(3):663-77. doi:10.1160/th15-07-0532.
2. Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):2783. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):2783. doi:10.15829/1728-8800-2021-2783.
3. Jia F, Tian Y, Lei S, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation prior to ablation in the real world of China. Indian Pacing Electrophysiol J. 2019;19(4):134-9. doi:10.1016j.ipej.2019.01.005.
4. Wasmer K, Köbe J, Dechering D, et al. $CHADS_2$ and CHA_2DS_2-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. Clin Res Cardiol. 2013;102(2):139-44. doi:10.1007/s00392-012-0507-4.
5. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. Eur. Heart J. 2013;34(20):1475-80. doi:10.1093/eurheartj/eht024.
6. Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(4):487-99. (In Russ.) Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. Артериальная гипертензия. 2013;9(4):487-99. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-419.
7. King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1311-21. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.758.
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
9. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva E Yu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
10. Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Predictors of spontaneous echo contrast and left atrial appendage thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3765. (In Russ.) Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В. и др. Предикторы спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3765. doi:10.15829/1560-4071-2020-3765.
11. Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. Europace. 2020;22:342-51. doi:10.1093/europace/euaa009.
12. Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. Pflugers Arch. 2020;472:1535-46. doi:10.1007/s00424-020-02459-1.
13. Hu XF, Zhan R, Xu S, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2018;41:34-8. doi:10.1002/clc.22844.
14. Gizatulina TP, Khorkova NYu, Martyanova LU, et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Kardiologiia. 2021;61(7):44-54. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мартьянова Л. У. и др. Уровень ростового фактора дифференцировки 15 в качестве предиктора тромбоза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2021;61(7):44-54. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1588.
15. Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen Biomarkers and Incidence of New Onset of Atrial Fibrillation in Subjects With No Overt Cardiovascular Disease at Baseline. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11:e006557. doi:10.1161/CIRCEP.118.006557.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5048
doi:10.15829/1560-4071-2022-5048
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при мониторировании электрокардиограммы

Жабина Е. С., Тулинцева Т. Э., Трешкур Т. В.

Цель. Изучить клинико-электрокардиографические характеристики нагрузочных аритмий и разработать алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА), индуцированными физической нагрузкой (ФН).

Материал и методы. За период с 2015 по 2019гг из базы данных пациентов, выполнивших холтеровское мониторирование, отобраны 203 пациента с распределением ЖА в периоды бодрствования, из них выбраны 167 человек, которым был выполнен тредмил-тест (ТТ) по стандартному протоколу (Bruce). Во время ТТ оценивались качественные и количественные характеристики ЖА. Дальнейшее обследование и лечение проводилось согласно предлагаемому алгоритму.

Результаты. У 80 пациентов (48% от всех выполнивших ТТ) независимо от наличия ЖА в претесте они носили нагрузочный характер — появлялись и/или прогрессировали при ФН. Эти пациенты были включены в настоящее исследование, причинно-следственную связь ЖА с каким-либо заболеванием у них предстояло выяснить.

Следуя пунктам алгоритма, у 15 человек удалось верифицировать ишемическую болезнь сердца, у 25 — гипертоническую болезнь I-II стадий, у 21 — малые аномалии развития сердца.

Из оставшихся 19 человек, у которых при первичном обследовании ассоциировать ЖА, индуцированные ФН, с каким-либо заболеванием не удалось, при проспективном наблюдении у 5 человек была диагностирована аритмогенная кардиомиопатия/дисплазия правого желудочка. У остальных 14 ЖА остаются “идиопатическими”.

Заключение. С помощью представленного алгоритма можно оптимально ускорить как поиск причин ЖА, индуцированных ФН, так и выбор персонифицированного лечения.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, физическая нагрузка, ишемическая болезнь сердца, внезапная сердечная смерть, сердечная недостаточность, вегетативная нервная система.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

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

Жабина Е. С.* — н.с. НИЛ электрокардиологии, ORCID: 0000-0002-9001-8743, Тулинцева Т. Э. — к.м.н., с.н.с. НИЛ электрокардиологии, ORCID: 0000-0001-6843-302X, Трешкур Т. В. — к.м.н., доцент, зав. НИЛ электрокардиологии, ORCID: 0000-0002-7976-5588.

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

АД — артериальное давление, АК — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГБ — гипертоническая болезнь, ДПЖ — дисплазия правого желудочка, ЖА — желудочковая аритмия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭК — желудочковый эктопический комплекс, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, МАРС — малые аномалии развития сердца, ПТВ — претестовая вероятность, РЧА — радиочастотная аблация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТТ — тредмил-тест, ФН — физическая нагрузка, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, Ng — нитроглицерин.

Рукопись получена 07.05.2022
Рецензия получена 11.05.2022
Принята к публикации 20.05.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Жабина Е. С., Тулинцева Т. Э., Трешкур Т. В. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями, зарегистрированными в периоды бодрствования при мониторировании электрокардиограммы. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5048. doi:10.15829/1560-4071-2022-5048. EDN VQOMPG

Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias recorded during wakefulness

Zhabina E. S., Tulintseva T. E., Treshkur T. V.

Aim. To study the clinical and electrocardiographic characteristics of exercise-induced arrhythmias and develop an algorithm for managing patients with exercise-induced ventricular arrhythmias (VA).

Material and methods. For the period from 2015 to 2019 203 patients with VA during periods of wakefulness were selected from the database of patients who performed Holter monitoring; 167 of them were selected, who underwent a treadmill test (TT) according to the standard Bruce protocol. During TT, the qualitative and quantitative characteristics of VA were assessed. Further examination and treatment were carried out according to the proposed algorithm.

Results. In 80 patients (48% of all those who underwent TT), regardless of VA presence in the pretest, arrhythmias had an exercise nature and appeared and/or progressed during exercise. These patients were included in the present study to assess the causal relationship of VA with any disease.

Following the algorithm, coronary artery disease was verified in 15 people, stage I-II hypertension — in 25, and minor heart defects — in 21.

Of the remaining 19 patients without association of exercise-induced VA with any disease during the initial examination, 5 patients were diagnosed with arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia during prospective follow-up. In the remaining 14, VAs were considered idiopathic.

Conclusion. The presented algorithm can accelerate both the search for the causes of exercise-induced VA and the choice of personalized treatment.

Keywords: ventricular arrhythmias, physical activity, coronary artery disease, sudden cardiac death, heart failure, autonomic nervous system.

Relationships and Activities. The study has been supported by the grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement 075-15-2020-800).

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

Zhabina E. S.* ORCID: 0000-0002-9001-8743, Tulintseva T. E. ORCID: 0000-0001-6843-302X, Treshkur T. V. ORCID: 0000-0002-7976-5588.

*Corresponding author:zhabina-ekaterina@mail.ru

Received: 07.05.2022 **Revision Received:** 11.05.2022 **Accepted:** 20.05.2022

For citation: Zhabina E. S., Tulintseva T. E., Treshkur T. V. Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias recorded during wakefulness. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5048. doi:10.15829/1560-4071-2022-5048. EDN VQOMPG

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) осложняет течение многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), затрудняя их лечение, ухудшая прогноз. Поэтому за последние два десятилетия особенный прицел делается на своевременную диагностику заболеваний сердца, поиск триггеров и маркеров, участвующих в порочном круге развития ХСН, т.е. происходит возрождение основного постулата отечественной медицины XX века — профилактики ССЗ [1].

Нарушение вегетативной регуляции в сторону повышения симпатической активности, имеющее место у лиц с ХСН, а также у пациентов с высоким риском её развития (ранние стадии ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни (ГБ)), может приводить к нарушениям сердечного ритма, в частности, к наиболее жизнеугрожающим среди всех — желудочковым аритмиям (ЖА). ЖА, возникающие при измененном — гипертрофированном, ишемизированном миокарде, еще больше усугубляют его нарушенный метаболизм, уменьшают сократительную активность, а на фоне сниженного порога фибрилляции желудочков могут привести к внезапной сердечной смерти (ВСС) [2].

В действительности, ЖА по современным понятиям представляют собой весьма разнородную группу нарушений сердечного ритма как по своим качественным характеристикам, так и по клиническим особенностям. На основании электрокардиографических (ЭКГ) признаков выделяют одиночные, парные желудочковые эктопические комплексы (ЖЭК) и желудочковые тахикардии (ЖТ), которые могут быть моно- и полиморфными, неустойчивыми и устойчивыми. По клиническим особенностям ЖА еще более неоднородны — они могут быть бессимптомными, сопровождаться неприятными ощущениями или даже являться гемодинамически значимыми, встречаться как у здоровых людей, так и при разнообразной патологии. Исходя из этого, отношение к желудочковым нарушениям ритма различно, ведение больных во многом зависит от основного заболевания. При этом важно подчеркнуть, что нет такой многогранной классификации, где чётко отражалась бы связь аритмии с клинико-ЭКГ ситуацией, на фоне которой ЖА возникла — покой, физическая нагрузка (ФН), болевые эпизоды, ишемические нарушения процессов реполяризации и др. Меньше всего данных об участии вегетативной нервной системы в аритмогенезе, хотя обнаружить аритмию во время ишемии миокарда или при повышении симпатической активности — наиважнейшее дело, залог успешного лечения.

Таким образом, чтобы разорвать порочный круг прогностически неблагоприятных событий, необходимы следующие условия — своевременное выявление и лечение ССЗ, а также профилактика ВСС. Наименее изученным является звено, а, возможно, и главный маркер угрожающих состояний — ЖА, индуцированные ФН, или как их ещё называют, симпатозависимые, нагрузочные ЖА. В настоящее время не существует единого стандартного алгоритма их выявления и дальнейшего ведения таких больных [2].

Цель работы: изучив клинико-ЭКГ характеристики нагрузочных аритмий, разработать алгоритм ведения пациентов с ЖА, индуцированными ФН.

Материал и методы

Из базы данных НИЛ электрокардиологии НМИЦ им. В. А. Алмазова (Центр) за период с 2015 по 2019гг были выбраны 203 записи холтеровских мониторирований (ХМ) с преобладающим/изолированным распределением ЖА в периоды бодрствования независимо от их общего суточного количества (I пункт алгоритма). Периодами бодрствования считались все участки записи вне зависимости от времени суток, кроме периодов сна; сон был размечен согласно дневнику пациента. Из 203 пациентов были отобраны 178 человек, у которых на основании анализа электронных историй болезни отсутствовали противопоказания к проведению нагрузочной пробы — тредмил-теста (ТТ), и приглашены для очной консультации, включающей сбор анамнеза и физикальное обследование. Перед проведением ТТ им была выполнена ЭКГ, после чего отобраны 167 человек с отсутствием критериев невключения.

В исследование не включались пациенты с известной ИБС и изменениями ЭКГ покоя, затрудняющими интерпретацию нагрузочного теста. ТТ проводился по стандартному протоколу Bruce в утреннее время на оборудовании “Schiller CS-200” с использованием регистрирующей 12 отведений ЭКГ системы “Кардиотехника-07” (ЗАО “Инкарт”, Россия) без какой-либо терапии, за исключением гипотензивной. Во время нагрузочной пробы оценивались симптомность, гемодинамическая значимость, количество, морфология и комплексность ЖА, частота сердечных сокращений (ЧСС), при которой возникала аритмия. Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась по формуле: (220 — возраст больного) × 0,85. Оценка сегмента ST проводилась в 12 отведениях

ЭКГ. Артериальное давление (АД) измеряли сфигмоманометром по методу Короткова.

Критерии включения в исследование определялись с учетом результатов ТТ: пациенты старше 18 лет, синусовый ритм, появление и/или прогрессирование ЖА во время ФН, воспроизводимые результаты ТТ. Для определения воспроизводимости результатов на следующий день при аналогичных условиях ТТ выполнялся повторно.

Прогрессированием ЖА во время ФН считалось: увеличение количества одиночных ЖЭК в 2 и более раз, а также увеличение комплексности ЖА — появление/увеличение количества парных ЖЭК, эпизодов ЖТ.

Всем включенным в исследование пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате Philips iE33 Matrix, и в лаборатории Центра выполнялось биохимическое исследование крови с целью исключения электролитных, гормональных нарушений, а также оценки липидного обмена.

У каждого включенного в исследование пациента рассчитывалась претестовая вероятность (ПТВ) ИБС с учетом пола, возраста, характера болевого синдрома в грудной клетке или одышки [3]. При наличии факторов риска и/или ПТВ >15% (умеренный и высокий риск) с целью исключения ишемического характера нагрузочных ЖА при условии воспроизводимости результатов ТТ на следующий день проводилась парная нагрузочная фармакологическая проба с 0,5 мг нитроглицерина (Ng). Таким образом, при фармакологических пробах ТТ проводился трижды: первый — исходный, второй — для определения воспроизводимости результатов, и третий — на фоне Ng. Проба считалась положительной, если на фоне принятого сублингвально Ng значимо (в ⩾2 раз) уменьшалось количество ЖЭК, индуцированных ФН, снижалась их комплексность, или они исчезали[1]. Согласно данным процитированного исследования такой ответ на нитраты мог быть указанием на связь ЖА с ишемией. С целью верификации связи ЖА с транзиторной ишемией пациентам выполнялись визуализирующие методы исследования миокарда (стресс-ЭхоКГ — 11, перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с ФН — 1, коронароангиография (КАГ) — 15).

При наличии диагностических критериев аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка (АК/ДПЖ) или подозрении на перенесенный миокардит — магнитно-резонансная томография сердца. Трем пациентам после консультации генетика было выполнено генетическое исследование. Все диагностические исследования и радиочастотная абляция (РЧА) проводились в соответствующих подразделениях Центра.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-800).

Результаты

Из 167 человек в претесте ЖА регистрировались только у 97 (58%) пациентов. Однако этот факт никак не повлиял в дальнейшем на вероятность появления/учащения эктопии во время ТТ, что демонстрируют приведенные ниже данные:

А. У пациентов с наличием ЖЭК в претесте во время ФН аритмии:

а) исчезали/уменьшались в количестве — у 65;

б) исчезали, но появлялись ЖЭК другой морфологии — у 25;

в) прогрессировали — у 7.

Б. У 48 пациентов с отсутствием ЖЭК в претесте во время ФН аритмии появлялись и/или прогрессировали.

ЖА, которые регистрировались в претесте, но во время ФН исчезали или сохранялись с тенденцией к уменьшению, не являлись объектом нашего изучения. Такие пациенты (65 человек), как и лица с невоспроизводимыми результатами, и с отсутствием ЖА при ТТ (22 человека), не включались в данное исследование, но продолжали диспансерное наблюдение согласно алгоритму ведения пациентов с ЖА [4].

Таким образом, предметом исследования стали 80 больных, у которых независимо от наличия ЖА в претесте во время ФН появлялись и/или прогрессировали и были воспроизводимы. На схеме алгоритма (рис. 1) они представлены в зависимости от поведения ЖА в виде трёх прямоугольников, объединённых штриховым овалом. К ним отнесены больные, у которых:

1. ЖА, имевшие место в претесте, прогрессировали во время ТТ (7);

2. ЖА отсутствовали в претесте, но появлялись и прогрессировали во время ТТ (48);

3. ЖА, наблюдавшиеся в претесте, исчезали, но во время ТТ появлялись и прогрессировали ЖА другой морфологии (25).

Причинно-следственную связь аритмии с каким-либо ССЗ и/или изменениями в балансе вегетативной нервной системы у этих лиц предстояло выяснить (III пункт алгоритма).

[1] Трешкур Т. В., Пармон Е. В., Демидова М. М. и др. Способ диагностики ишемических желудочковых нарушений ритма у больных ишемической болезнью сердца. Патент РФ на изобретение № 2280402/27.07.2006. Бюл. № 21. Ссылка активна на 13.04.2022. https://yandex.ru/patents/doc/RU2280402C2_20060727.

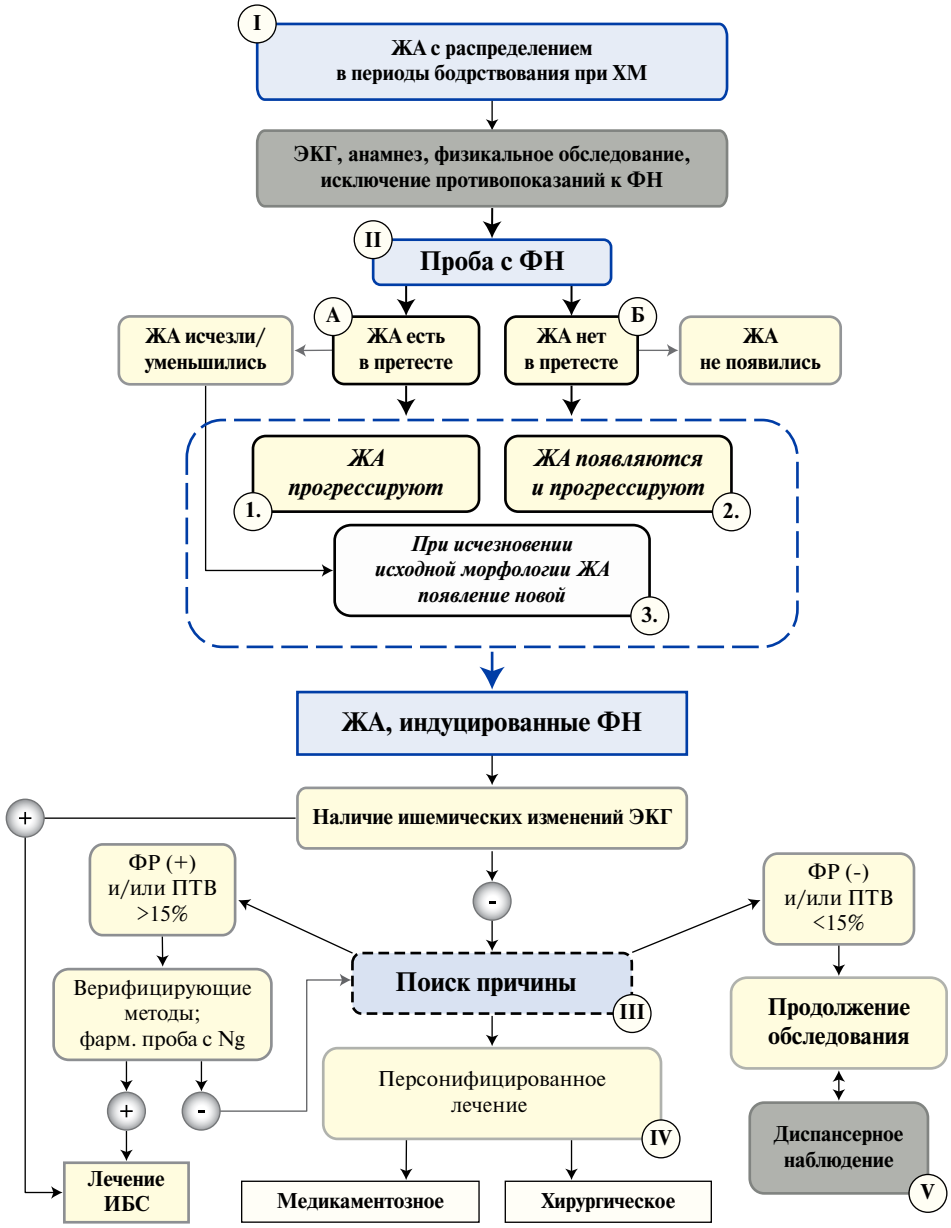


Рис. 1. Схема диагностического алгоритма при ЖА, зарегистрированных в периоды бодрствования по данным ХМ.
Сокращения: ЖА — желудочковые аритмии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПТВ — претестовая вероятность, ФН — физическая нагрузка, ФР — факторы риска, ХМ — холтеровское мониторирование, ЭКГ — электрокардиография, Ng — нитроглицерин.

Во время ТТ только 23 человека (29%) предъявляли жалобы. Примечательно, что они носили общий характер и выражались в субъективном ощущении усталости, одышки и головокружения. Специфических жалоб, характерных для аритмии (перебои, неритмичное сердцебиение и т.д.), в течение пробы с ФН не было.

Из 80 пациентов, включенных в исследование, умеренная и высокая ПТВ ИБС была выявлена у 22 (28%), поэтому у них в первую очередь необходимо было исключить ишемический генез аритмий.

У трёх из них уже по завершении ТТ диагноз ИБС был вероятен, т.к. ЖА возникли на фоне депрессии сегмента ST ишемического характера — эти пациенты сразу были направлены на КАГ. Для остальных скрининговым дифференциально-диагностическим методом в нашем исследовании являлась фармакологическая проба с Ng, описанная выше.

Положительной она оказалась у 12 пациентов, что могло напрямую указывать на связь ЖА с ишемией миокарда. В дальнейшем верификация ИБС проходила с учетом сложностей в интерпретации результатов визуализирующих методов исследования у пациентов с аритмиями. Поэтому больные, имеющие частые ЖА и/или ЖА высокой комплексности на высоте ФН сразу направлялись на КАГ (5 человек),



Рис. 2. Пациент Ю. 37 лет. Фрагменты ЭКГ во время выполнения ТТ. **A** — 1-й ТТ; **B** — 2-й ТТ на воспроизводимость; **C** — 3-й ТТ на фоне приема сублингвально 0,5 мг Ng; **D** — контрольный ТТ через 6 мес. после стентирования. Скорость бумаги 25 мм/с. Объяснение в тексте.

остальные — на стресс-ЭхоКГ (6 человек) и перфузионную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с ФН (1 человек).

В качестве демонстрации приводится один из таких 5 случаев (рис. 2). Пациент Ю., 37 лет без жалоб на нарушения ритма сердца с профилактической целью перед занятиями в тренажерном зале обратился для выполнения нагрузочной пробы. В результате на 2-й мин III ступени ТТ при ЧСС 150 уд./мин были зарегистрированы ЖЭК, которые при продолжении нагрузки увеличивались по количеству и комплексности, и к концу 3-й мин при появлении неустойчивой ЖТ тест был прекращен. Субъективно ФН перенеслась удовлетворительно. Значимых изменений сегмента ST не было (рис. 2 A). На следующий день результаты ТТ оказались воспроизводимыми (рис. 2 B). Причиной прекращения ФН также была ЖА высокой комплексности. На фоне принятого сублингвально 0,5 мг Ng выполнены три ступени нагрузки, ЖА не было (рис. 2 C). Пациент был направлен на КАГ: передняя межжелудочковая ветвь стенозирована до 90-95% в проксимальной трети локальной атеросклеротической бляшкой. После стентирования во время контрольного ТТ через 6 мес. ЖА не регистрировалась (рис. 2 D).

Таким образом, поставить диагноз ИБС удалось у 15 человек. Анализ показал, что это были больные более старшего возраста, с избыточной массой тела, жалобами на ухудшение переносимости ФН в течение 6-12 мес., чаще с полиморфным характером ЖА, возникновением аритмии при более низкой ЧСС (87-109 уд./мин). Пациент Ю. 37 лет, описанный выше, был исключением по многим характеристикам, однако дальнейшее ведение его также осуществлялось согласно алгоритму для пациентов со стабильной ИБС и ЖА [5]. Этим больным по результатам КАГ была проведена ангиопластика со стентированием вовлеченных коронарных артерий.

У 6 пациентов с ПТВ ИБС >15%, но отрицательной пробой с Ng ввиду того, что на высоте теста была достигнута субмаксимальная ЧСС, визуализирующие методы исследования не использовали, как и у остальных 58 пациентов с низкой ПТВ. Поиск причин аритмогенеза у них продолжался.

Однако пациентке М., 50-ти лет с умеренной ПТВ ИБС и с отсутствием ответа на Ng всё же была выполнена КАГ. Особая настороженность в этом случае возникла в связи с внезапным развитием на II ступени ТТ на фоне приёма Ng при ЧСС синусового ритма 136 уд./мин гемодинамически значимой мономорфной ЖТ (29 с, 79 комплексов) с частотой до 158 уд./мин (рис. 3). Формально увеличение количества и комплексности ЖА при пробе с Ng служит указанием на отсутствие взаимосвязи между аритмией и транзиторной ишемией миокарда, что было и подтверждено результатами КАГ. В ускоренном порядке пациентке была успешно выполнена РЧА в зоне перегородочной стенки выходного тракта правого желудочка.

Описанная выше пациентка М., 50 лет с нагрузочной ЖТ вошла в группу из 25 больных, у которых на основании данных офисных измерений АД, дневников самоконтроля АД, изменения показателей ЭхоКГ и наличия/отсутствия изменений в других органах-мишенях был установлен диагноз ГБ I-II стадий. У большинства из них (17 человек) отмечались некоторые схожие с больными ИБС характеристики аритмии на ЭКГ: полиморфный характер ЖА, более низкая ЧСС синусового ритма при возникновении аритмии (82-116 уд./мин). Однако нагрузочная ЖА у них не была связана с ишемией миокарда, и пациенты с ГБ были несколько моложе, чем больные ИБС. Дальнейшее их ведение осуществлялось согласно клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертензии (IV пункт алгоритма) [6]. При контрольных ТТ на фоне адекватно подобранной гипотензивной терапии отмечалось уменьшение количества эктопии вплоть до полного её исчезновения.

У 21 из 40 оставшихся пациентов с помощью ЭхоКГ удалось выявить наличие малых аномалий развития сердца (МАРС): пролапс митрального клапана с митральной регургитацией 1-2 степени (14 человек) и ложные хорды левого желудочка (7 человек). Дальнейшее их ведение осуществлялось согласно рекомендациям “Структурные аномалии сердца” от 2016г (IV пункт алгоритма) [7].

При первичном обследовании с нагрузочной ЖА у 19 пациентов не удалось обнаружить структурное за-

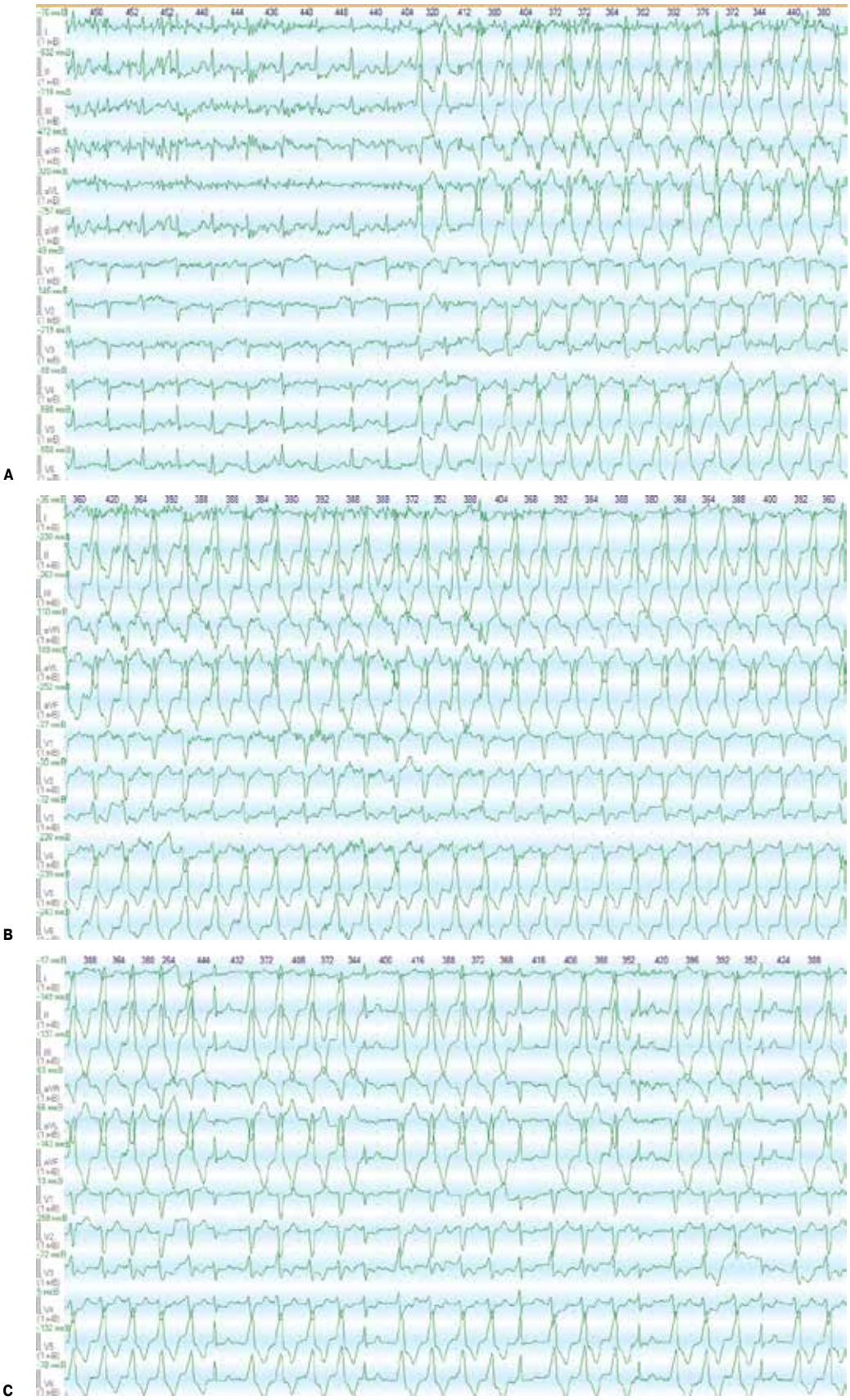


Рис. 3. Фрагменты ЭКГ пациентки М. во время ТТ на фоне приёма Ng (протокол Bruce). **A** — внезапное развитие мономорфной ЖТ при частоте синусового ритма 136 уд./мин на II ступени теста. **B** — продолжение ЖТ с частотой до 157 уд./мин на 1-ой мин восстановительного периода. **C** — затухание ЖТ в виде уменьшения комплексности (3-4 комплекса).

болевание сердца или другую причину, поддерживающую аритмогенез. Первичное представление о них было как о пациентах с “идиопатическими” симпатозависимыми ЖА. Клинико-ЭКГ-характеристики аритмий у пациентов с МАРС и “идиопатическими” ЖА значимо не различались: они были мономорфными, возникали при высокой ЧСС синусового ритма (118-132 уд./мин) и как правило являлись бессимптомными. Тем не менее, в сравнении с пациентами без структурных аномалий больные с МАРС имели больший средний возраст.

Особое внимание было обращено на 7 пациентов в возрасте от 18 до 27 лет с “идиопатическими” симпатозависимыми неустойчивыми ЖТ, у 4 из них ЖТ были полиморфными. За время проспективного наблюдения ЖА у них увеличивалась по данным ХМ в количестве (с 1,5-5 тыс. в сут. до 27-35 тыс.) и комплексности. На ЭхоКГ в динамике изменения выявлены только у 2 человек: у одной увеличился индекс объема левого предсердия, у другого — правого желудочка. На магнитно-резонансной томографии сердца участков фиброза и жировых включений ни у кого из этих 7 пациентов выявлено не было, что, вероятно, может свидетельствовать о ранних стадиях заболеваний, когда субстрат, доступный для визуализации, ещё не сформирован. Несмотря на это, у 5 человек нам удалось верифицировать диагноз АК/ДПЖ: в 2 случаях этому способствовали результаты гистохимического исследования биоптатов, взятых во время РЧА, в 3 — генетического исследования, направленного на выявление аритмологических синдромов. Диспансерное наблюдение оставшихся больных продолжается (III, V пункты алгоритма).

Клинический пример верификации АК/ДПЖ у женщины 36 лет, обратившейся с жалобами на периодические перебои в работе сердца, имевшей исходно при ХМ 5 тыс. ЖЭК в период бодрствования; нагрузочную неустойчивую ЖТ во время ТТ, нормальную ЭКГ покоя и ЭхоКГ, был описан и опубликован нами ранее [8]. В процессе наблюдения количество мономорфных ЖЭК у неё возросло до 35 тыс. Морфология ЖЭК у этой пациентки являлась типичной для выходного тракта правого желудочка. Учитывая количество ЖА и их морфологию, были определены показания к РЧА эктопического очага, которая была успешно проведена. Также выполнена эндомиокардиальная биопсия, и в биоптате из верхушки обнаружена остаточная площадь кардиомиоцитов с замещением фиброзной и жировой тканью 12%, из межжелудочковой перегородки — 4%. Позже при генетическом исследовании в 11 экзоне гена *TMEM43* был обнаружен редкий вариант мутации p.R312W в гетерозиготном состоянии, характерный для АК/ДПЖ.

Следует отметить, что у всех пациентов, включенных в исследование, интервал QT оставался в пределах нормы.

Мы хотим акцентировать внимание на том, что далеко не сразу удаётся установить диагноз пациенту с впервые обнаруженной нагрузочной ЖА, поэтому им крайне важно продолжать диспансерное наблюдение (V пункт алгоритма). В частности, у только что упомянутой пациентки поиск заболевания, способствовавшего аритмогенезу, продолжался 10 лет. Благодаря разработанному в НИЛ электрокардиологии Центра алгоритму удается эффективно контролировать течение заболеваний, на фоне которых была выявлена нагрузочная ЖА; у 43 больных (54%) получено полное освобождение от аритмии благодаря медикаментозной терапии (17), реваскуляризации миокарда (15) и РЧА (11); у пациентов с “идиопатическими” аритмиями продолжается диагностический поиск.

Обсуждение

Про ЖА известно, что они являются одним из наиболее значимых маркеров ВСС, часто становятся дебютом ещё не выявленной структурной патологии сердца или серьезной генетически обусловленной аномалии [2, 8]. Устранение ЖА с помощью эффективного антиаритмического препарата — иногда самый короткий путь к освобождению от неё, но гораздо актуальнее изучение причинно-следственной связи аритмии и ассоциированного с ней заболевания, ибо устранение триггера ЖА может стать более радикальным средством.

Занимаясь проблемой желудочковых эктопий >30 лет, с учетом накопленного опыта мы разработали и представили дифференциально-диагностические алгоритмы ведения пациентов с ЖА разного генеза, не противоречащие имеющимся клиническим рекомендациям [4, 5]. В продолжение изучения этой проблемы в настоящей статье мы предлагаем расширенный план выявления ЖА, индуцированных ФН, у пациентов с распределением ЖА в периоды бодрствования по данным ХМ в виде алгоритма.

В работе мы использовали знания о суточных и ситуационных изменениях вегетативной регуляции и предположили, что пациенты с ЖА, индуцированными ФН, чаще будут встречаться среди больных с распределением аритмий во время бодрствования по данным ХМ. В связи с этой гипотезой именно ХМ стало для нас скрининговым методом в данном исследовании. Однако мы не исключаем, что нагрузочные ЖА могут быть и случайной находкой. Например, нам встречались пациенты, которые выполняли пробу с ФН без предварительного ХМ: это были молодые люди без каких-либо жалоб, решившие пройти тест по собственной инициативе перед началом тренировок в фитнес-центре.

В этой работе мы хотим привлечь внимание врачей к проблеме индуцированных нагрузкой ЖА по нескольким причинам. Во-первых, они являются наименее изученными среди всех желудочковых нарушений ритма. Отчасти это связано с тем, что про-

ведение нагрузочных проб в клинической практике при аритмиях не распространено, несмотря на то, что при наличии ЖА они относятся к I классу показаний [2]. Во-вторых, пациенты, как выяснилось, на такую аритмию редко жалуются: она возникает на фоне синусовой тахикардии и может не ощущаться. Отсутствие симптомности нагрузочных ЖЭК может объясняться ещё и парасистолическим характером эктопии, приводящем к образованию сливных комплексов, во время которых работа предсердий и желудочков в целом синхронизирована.

И, наконец, несмотря на то, что индуцированные ФН ЖА зарекомендовали себя как прогностически неблагоприятные, с высоким риском развития серьёзных сердечно-сосудистых событий, они не выделяются в отдельный класс и не считаются аритмиями "высоких градаций", что способствует снижению настороженности специалистов в отношении этих аритмий [9]. Однако в ряде современных алгоритмов по ведению больных с нарушениями ритма должного внимания ЖА, индуцированным ФН, не уделяется [2, 10]. Такие аритмии по определению являются симпатозависимыми: ФН — физиологичный способ усиления симпатических влияний на сердце.

Стоит подчеркнуть, что для достоверной оценки характеристик нагрузочных ЖА и определения их клинической значимости важно достижение субмаксимальной ЧСС, поэтому дозированная нагрузочная проба, проведенная под врачебным контролем, согласно протоколу и критериям её прекращения, обладает безусловным преимуществом перед ХМ в дифференциальной диагностике неясных по характеру аритмий.

Говоря о роли ХМ в диагностике нагрузочных ЖА, важно упомянуть некоторые ограничения этого метода. В большинстве программ-дешифраторов расчёт эктопии производится суммарно за время наблюдения или за час исследования, но ФН часто занимает лишь минуты, поэтому ХМ не может дать истинного представления о количестве и поведении ЖА за такой короткий период. Принципиальным это может быть при ЖЭК разных форм. Напомним, мы констатировали факт исчезновения ЖЭК одной морфологии, имевшей место в претесте, и появление другой — уже во время ФН. Доказать истинную причину полиморфизма в рамках данного исследования нам не удалось. Теоретически можно предположить две версии этого явления:

— появление новой желудочковой эктопии во время ФН из другого центра;

— или же форма ЖЭК изменилась не от локализации источника эктопии, а от скорости и пути распространения импульса в желудочках, так называемый "ложный полиморфизм" [11].

Как известно, аритмия может являться критерием прекращения нагрузочной пробы до достижения намеченной ЧСС. Определиться с характером ЖА у пациентов с умеренной и высокой ПТВ ИБС нам помогал фармакологический тест с Ng. Актуальность проведения такой пробы в ситуации дифференциального диагноза подтверждают и Froelicher VF, et al., показавшие, что риск развития ИБС среди пациентов с нагрузочными ЖА был в 3 раза выше, чем у больных без таких аритмий [12].

Лечение пациентов с ЖА, безусловно, должно проводиться с учетом основного заболевания, выраженности аритмии и выбора пациента. Напомним, что именно β-адреноблокаторам отдаётся предпочтение в лечении пациентов с ЖА, индуцированными ФН, а результаты фармакологической пробы с ними позволяют прогнозировать успешность длительной терапии.

В своём алгоритме мы предлагаем больным с ЖА, индуцированными ФН, диспансерное наблюдение, особенно, если причина аритмии ещё не выяснена. Клиницистам следует внимательно отслеживать и более агрессивно модифицировать факторы риска развития у них ССЗ. В пользу такого подхода свидетельствуют и данные Бокерии О.Л. и др., которые показали, что случаи ВСС, связанные с ФН и занятиями спортом у молодых, в большинстве сопряжены с недиагностированными заболеваниями, такими как кардиомиопатии или первичные электрические болезни сердца [13].

Заключение

В разработанном нами алгоритме ведения пациентов с ЖА, выявленными при ХМ во время бодрствования, рекомендуется проведение пробы с ФН. Частота выявления ЖА, индуцированных ФН, среди таких пациентов в нашем исследовании составила 48%. Клинико-ЭКГ-характеристика ЖА в ходе нагрузки способствует своевременной диагностике прогностически неблагоприятных заболеваний, в т.ч. ИБС и ГБ, являющихся одними из наиболее частых причин развития ХСН и ВСС. Выявление их на ранних стадиях — профилактика осложнений и снижение инвалидизации населения.

С помощью представленного диагностического алгоритма, следуя его пунктам, можно оптимально ускорить поиск как причины ЖА, так и выбора персонифицированного метода лечения.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Литература/References

1. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminuschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
3. Foldyna B, Udelson JE, Karády J, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(5):574-81. doi:10.1093/ehjci/jey182.
4. Shlyakhto EV, Treshkur TV, Tulintseva TE, et al. Algorithm for the management of patients with ventricular arrhythmias. Ter Arkh. 2015;87(5):106-12. (In Russ.) Шляхто Е. В., Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э. и др. Алгоритм ведения пациентов с желудочковыми аритмиями. Терапевтический архив. 2015;87(5):106-12. doi:10.17116/terarkh2015875106-112.
5. Ryngach EA, Treshkur TV, Tatarinova AA, et al. Algorithm for the management of patients with stable coronary heart disease and high-grade ventricular arrhythmias. Ter Arkh. 2017;1:94-102 (In Russ.) Рыньгач Е. А., Трешкур Т. В., Татаринова А. А. и др. Алгоритм ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями высоких градаций. Терапевтический архив. 2017;1:94-102. doi:10.17116/terarkh201789194-102.
6. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. Supranational (international) Guidelines for Management of the Heart Structural Anomalies were developed by the expert committee of Eurasian Association of Internists, Belarusian Scientific Society of Cardiologists and Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2018;13(1-2):272-324. (In Russ.) Наднациональные (международные) рекомендации. Структурные аномалии сердца. 2016. ЕАТ, БНОК, РНМОТ. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1-2):272-324. doi:10.14300/mnnc.2018.13040.
8. Treshkur TV, Parmon EV, Tulintseva TE, et al. Ventricular arrhythmia: a 10-year path to diagnosis. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(1):79-85. (In Russ.) Трешкур Т. В., Пармон Е. В., Тулинцева Т. Э. и др. Профилактическая медицина. 2021;24(1):79-85. doi:10.17116/profmed20212401179.
9. Ryan M, Lown B, Horn H. Comparison of ventricular ectopic activity during 24-hour monitoring and exercise testing in patients with coronary heart disease. New England Journal of Medicine. 1975;292(5):224-9. doi:10.1056/NEJM197501302920502.
10. Lebedev DS, Mikhailov EN. Algorithms for managing patients with cardiac arrhythmias: tutorial — 2 ed., M.: Russian Society of Cardiology, 2021. p.116. (In Russ.) Под ред. Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н. Алгоритмы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца: учеб. пособие. — 2-е изд., испр. и доп. М.: Российское кардиологическое общество, 2021. 116 с. ISBN: 978_5_6044101_2_7.
11. Treshkur TV, Panova EA, Chmelevskii MP, et al. Determination of etiologic factors and electrophysiological features of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease — the basis of successful therapy. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2014;7(4):112-7. (In Russ.) Трешкур Т. В., Панова Е. А., Чмелевский М. П. и др. Определение этиологических факторов и электрофизиологических особенностей желудочковой аритмии у больного ИБС — основа успешной терапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):112-7.
12. Froelicher VF, Thomas M, Pillow C, et al. An epidemiological study of asymptomatic men screened with exercise testing for latent coronary heart disease. Am.J.Cardiol. 1974;34:770-6. doi:10.1016/0002-9149(74)90694-8.
13. Bockeria OL, Ispiryan AYu. Sudden cardiac death in athletes. Annaly aritmologii. 2013;10(1):31-9. (In Russ.) Бокерия О. Л., Испирян А. Ю. Внезапная сердечная смерть у спортсменов. Анналы аритмологии. 2013;10(1):31-9.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5087
doi:10.15829/1560-4071-2022-5087
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Оценка влияния катетерного лечения фибрилляции предсердий на функции левого и правого предсердий

Московских Т. В., Сморгон А. В., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Попов С. В.

Цель. Оценить влияние катетерной абляции на изменение функций левого (ЛП) и правого предсердий (ПП) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы. В исследование включено 28 пациентов (14 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 33 до 72 лет (средний возраст 57,7±9,9 лет) с пароксизмальной (n=23) и персистирующей формами ФП (n=5). Всем пациентам выполнялась радиочастотная абляция (РЧА) с антральной изоляцией устьев легочных вен. До катетерного лечения и через 3 дня после проводилась трансторакальная двухмерная эхокардиография на синусовом ритме с оценкой резервуарной, проводниковой, насосной функций ЛП и пиковой продольной деформации ПП.
Результаты. У исследованных пациентов выявлено статистически значимое снижение резервуарной, проводниковой и насосной функции ЛП после проведения РЧА, в то время как статистически значимого изменения пиковой продольной деформации ПП после катетерной абляции не зарегистрировано. Функция резервуара ЛП уменьшилась на 6,45%, (p<0,001); функция проводника на 3,59% (p<0,001); насосная функция на 2,85% (p<0,001); пиковая продольная деформация ПП увеличилась на 0,73% (p=0,43).
Заключение. Катетерная абляция оказывает значимое повреждающее действие на ткань ЛП, угнетая резервуарную, насосную и проводниковую функции. При этом сократительная способность ПП в раннем послеоперационном периоде улучшается незначимо.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная абляция, левое предсердие, правое предсердие, фиброз предсердий, speckle tracking.

Отношения и деятельность: нет.

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

Московских Т. В.* — аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8689-8493, Сморгон А. В. — м.н.с. лаборатории ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Арчаков Е. А. — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9885-5204, Усенков С. Ю. — врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0001-9553-9647, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, зам. директора по научной и лечебной работе, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

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

КА — катетерная аблация, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная аблация, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 31.05.2022
Рецензия получена 29.06.2022
Принята к публикации 06.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Московских Т. В., Сморгон А. В., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Попов С. В. Оценка влияния катетерного лечения фибрилляции предсердий на функции левого и правого предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5087. doi:10.15829/1560-4071-2022-5087. EDN ULPLTW

Effect of catheter ablation for atrial fibrillation on left and right atrial function

Moskovskikh T. V., Smorgon A. V., Archakov E. A., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Popov S. V.

Aim. To evaluate the effect of catheter ablation on left (LA) and right atria (RA) function in patients with atrial fibrillation.
Material and methods. The study included 28 patients (14 men and 14 women) aged 33 to 72 years (mean age, 57,7±9,9 years) with paroxysmal (n=23) and persistent AF (n=5). All patients underwent radiofrequency ablation (RFA) with pulmonary vein antrum isolation. Before ablation and 3 days after, transthoracic two-dimensional echocardiography was performed in sinus rhythm with an assessment of LA reservoir, conduit and booster pump function and RA peak longitudinal strain.
Results. In the studied patients, a significant decrease in the reservoir, conduit and booster pump function of the LA was revealed after RFA, while there was no significant change in RA peak longitudinal strain after catheter ablation. LA reservoir, conduit and booster pump function decreased by 6,45% (p<0,001), 3,59% (p<0,001), 2,85% (p<0,001), respectively, while RA peak longitudinal strain increased by 0,73% (p=0,43).
Conclusion. Catheter ablation has a significant damaging effect on the LA tissue, inhibiting the reservoir, pumping and pipeline functions. At the same time, the contractility of the PP in the early postoperative period improves, but not significantly.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, left atrium, right atrium, atrial fibrosis, speckle tracking.

Relationships and Activities: none.

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

Moskovskikh T. V.* ORCID: 0000-0002-8689-8493, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-9885-5204, Usenkov S. Yu. ORCID: 0000-0001-9553-9647, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
moskovskih_tanya@mail.ru

Received: 31.05.2022 **Revision Received:** 29.06.2022 **Accepted:** 06.07.2022

For citation: Moskovskikh T. V., Smorgon A. V., Archakov E. A., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Popov S. V. Effect of catheter ablation for atrial fibrillation on left and right atrial function. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5087. doi:10.15829/1560-4071-2022-5087. EDN ULPLTW

Ключевые моменты

- После проведения катетерной аблации фибрилляции предсердий значимо снижаются насосная, проводниковая и резервуарная функции левого предсердия.
- В раннем послеоперационном периоде после антральной изоляции устьев легочных вен сократимость правого предсердия значимо не изменяется.
- 2D speckle tracking эхокардиография является доступным и информативным методом оценки сократимость предсердий.

Key messages

- After catheter ablation for atrial fibrillation, the left atrial reservoir, conduit and booster pump functions are significantly reduced.
- In the early postoperative period after pulmonary vein antrum isolation, the right atrial contractility does not change significantly.
- 2D speckle tracking echocardiography is an accessible and informative method for assessing atrial contractility.

Изучение влияния механической функции левого предсердия (ЛП) на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий (ФП), прогнозирование сохранения синусового ритма на фоне медикаментозного и интервенционного лечения пациентов остается актуальным вопросом уже длительное время [1].

Основным методом лечения ФП является катетерная аблация (КА) [2, 3]. По результатам многих исследований была доказана высокая информативность показателей деформации ЛП в качестве предикторов эффективности катетерного лечения ФП [4]. Сама же КА, выполненная любым способом и в любом объеме, приводит к постаблационной дисфункции, угнетая механическую способность ЛП, оказывая значимое влияние на все функции: резервуарную, проводниковую и насосную [5]. Это состояние может являться причиной развития экстрасистолии, пароксизмов предсердных тахиаритмий, тромбообразования, снижения качества жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Несмотря на то, что при развитии аритмии процессы ремоделирования затрагивают оба предсердия и в мировой литературе имеются данные о вкладе правого предсердия (ПП) в возникновение и поддержание ФП [6, 7], влияние КА на функцию ПП в раннем послеоперационном периоде ранее не изучалось.

Цель: оценить влияние КА на изменение функции ЛП и ПП у пациентов с ФП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении “Научно-исследовательский институт кардиологии”. Все пациенты дали письменное информированное согласие перед процедурами.

В исследование включено 28 пациентов (14 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 33 до 72 лет со средним возрастом 57,7±9,9 лет, с симптомной пароксизмальной (n=23; 82%) и персистирующей формами ФП (n=5; 18%), без эффекта от антиаритмической терапии. Основным диагнозом у 23 пациентов была гипертоническая болезнь (82%), у 11 из них гипертония сочеталась ишемической болезнью сердца (39%) без показаний к реваскуляризации миокарда, у 1 пациента миокардит без признаков активности (3,5%). Все пациенты получали медикаментозною терапию по показаниям. Критериями исключения являлись сниженная фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) (<50%); наличие клапанной патологии; ранее перенесенный инфаркт миокарда с изменением сократимости ЛЖ, катетерное лечение по поводу нарушений ритма сердца; наличие имплантированных устройств; легочная артериальная гипертензия; тромбоз полостей сердца. Клинические характеристики представлены в таблице 1.

Всем пациентам во время госпитализации проводили стандартные клинические обследования, включавшие в себя опрос и осмотр, клинический и биохимический анализы крови, исследование функции щитовидной железы, 12-канальную электрокардиограмму, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой объемных и функциональных показателей ЛЖ и предсердий (табл. 2).

Всем пациентам была проведена КА в условиях рентген-операционной под внутривенной медикаментозной седацией. Через правую бедренную вену, пунктированную по методу Сельдингера, в полость ПП проводили электроды-катетеры. Под контролем чреспищеводной ЭхоКГ пунктировали межпредсердную перегородку, через которую проводили электроды для радиочастотной аблации (РЧА) в полость ЛП. Для электроанатомической реконструкции ЛП использовали нефлюроскопическую систему Carto 3 (Biosense Webster, США), антральную изоляцию

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, M±SD или Me [Q25;Q75]

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	14/14 (50/50)
ИМТ, кг/м^2	29,76±5,4
ГБ, n (%)	23 (82)
ИБС, n (%)	11 (39)
Миокардит, n (%)	1 (3,5)
Идиопатическая ФП, n (%)	1 (3,5)
Пароксизмальная/персистирующая ФП, n (%)	23/5 (82/18)
Длительность анамнеза ФП, мес.	24 (11; 72)
ХСН	
I, n (%)	7 (25)
II, n (%)	6 (21,4)
III, n (%)	0 (0)
EHRA, баллы	2 (2; 2)
CHA_2DS_2-VASc, баллы	2,5±1,7
HAS-BLED, баллы	1 (0; 1)
Антиаритмическая терапия	
Амиодарон, n (%)	7 (25)
Соталол, n (%)	10 (36)
Пропафенон, n (%)	9 (32)
Лаппаконитина гидробромид, n (%)	1 (3,5)
Метопролол, n (%)	1 (3,5)
Антикоагулянтная терапия	
Ривароксабан, n (%)	13 (46)
Дабигатран, n (%)	8 (29)
Апиксабан, n (%)	7 (25)

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CHA_2DS_2-VASc — шкала оценки риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, EHRA — количественная шкала симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Таблица 2

Эхокардиографические характеристики пациентов, M±SD или Me [Q25;Q75]

Показатели	Значения
ФВ ЛЖ, %	67±3,7
КДО ЛЖ, мл	93,7±16,9
КСО ЛЖ, мл	30,7±6,8
ПЗР ЛП, мм	38,5±3,1
Ширина ЛП, мм	41,8±3,0
Длинна ЛП, мм	54,5 (48,5; 56)
ЛПО, мл	67,5±10,8
ЛПИ, мл/м^2	32,7 (29,9; 40)
Ширина ПП, мм	41,8±3,3
Длина ПП, мм	50,14±3,1
ППО, мл	65,7±11,1
ППИ, мл/м^2	31,7 (29,5; 38)
СДПЖ, мм рт.ст.	27,6±3,2
ИММ ЛЖ, г/м^2	79±6,7
E, см/с	69,8±10,5
A, см/с	72,9±16,5
E/A	0,9 (0,78; 1,19)
e', см/с	11 (9,5; 11)
E/e'	6,5±1,2

Сокращения: ИММ — индекс массы миокарда, КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПИ — индекс объёма левого предсердия, ЛПО — объём левого предсердия, ПЗР — передне-задний размер, ПП — правое предсердие, ППИ — индекс объёма правого предсердия, ППО — объём правого предсердия, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ФВ — фракция выброса.

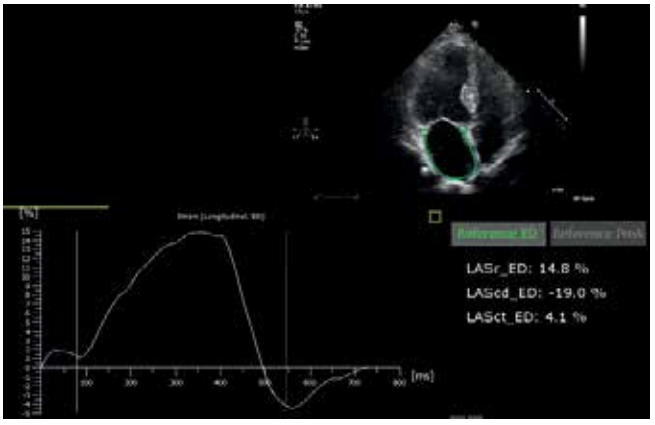


Рис. 1. Продольная деформации ЛП.
Сокращения: LAScdED — функция проводника, LASct ED — сократительная функция, LASrED — резервуарная функция.

легочных вен (ЛВ) проводили аблационным катетером NaviStar CoolFlow (Biosense Webster, США) с использованием максимальной мощности 45-50 Вт с применением орошения со скоростью 17 мл/мин. Электрофизиологическим критерием изоляции ЛВ служило исчезновение потенциалов ЛВ на циркулярном электроде Lasso (Biosense Webster, США). При проведении стимуляции ЛВ и ЛП регистрировали блок "входа" и "выхода" [8].

До КА и на третьи сутки после нее всем выполнялась двухмерная трансторакальная ЭхоКГ с отслеживанием speckles обоих предсердий на ультразвуковом сканере Phillips Affinity 15 с секторным датчиком 2,5-5 МГц в соответствии с согласованным документом, стандартизирующим визуализацию деформаций [9]. Всем пациентам исследование проводилась на синусовом ритме в четырехкамерной позиции, в качестве "нулевого" значения использовался зубец Р. Анализ серошкальных изображений проводился в режиме оффлайн с использованием программного обеспечения Philips QLAB 12. Сегменты с неадекватным отслеживанием были исключены из анализа. Оценивались все компоненты миокардиальной деформации для ЛП (функция резервуара, проводника и насоса) (рис. 1) и продольная пиковая систоличе-

Таблица 3

Изменение деформации правого ли левого предсердий, M±SD или Me [Q25;Q75]

Показатель	Деформация (%)		Изменение деформации (%)
	До РЧА	Через 3 дня после РЧА	
Функция резервуара ЛП	25,68 (22,83; 28,84)	19,23 (17,4; 22,15)	6,45 (25,1%) (p<0,001)
Функция проводника ЛП	16,54±5,36	12,95±4,81	3,59 (21,7%) (p<0,001)
Насосная функция ЛП	10,24±3,99	7,39±3,48	2,85 (27,8%) (p<0,001)
Продольная деформация ПП	21,85 (19,73; 29,38)	22,58 (20,0; 32,95)	0,73 (3,3%) (p=0,43)

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, РЧА — радиочастотная аблация.

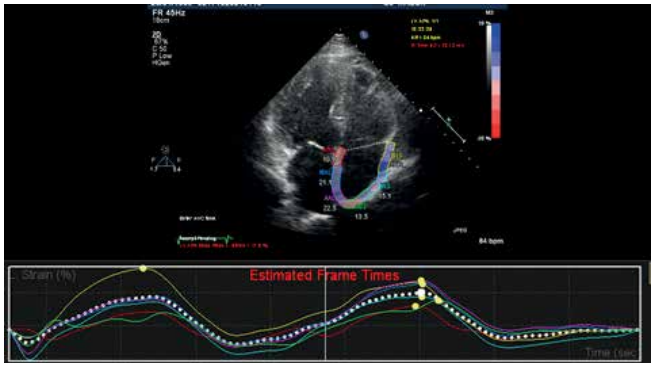


Рис. 2. Продольная деформации ПП.

ская деформация для ПП (рис. 2), среднее значение по всем сегментам в течение всего сердечного цикла использовалось для конечного значения.

Статистическая обработка выполнялась в программе Statistica v. 10 (Statsoft, США), для оценки нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро-Уилка. Данные описывались с использованием абсолютных значений и их долей, выраженных в процентах, в виде средних значений с указанием стандартного отклонения (M±SD), либо медиан и квартильных размахов (Me [Q25;Q75]). Достоверность различий между количественными признаками определяли по критерию t Стьюдента (p<0,05) а по качественным признакам — по χ^2 Пирсона (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Механика предсердий состоит из 3 фаз: резервуарной, во время которой кровь из легочных и полых вен заполняет предсердия, растягиваются мышечные волокна, регистрируется положительная деформация с пиковым значением во время открытия митрального и трикуспидального клапанов. Затем наступает фаза канала или проводника, при этом кровь из предсердий и вен пассивно поступает в желудочки, напряжение мышечных волокон снижается до плато, отмечается “нулевая” деформация. Далее происходит сокращение мышечных волокон — систола предсердий, кровь активно нагнетается в желудочки, регистрируется отрицательная деформация предсердий.

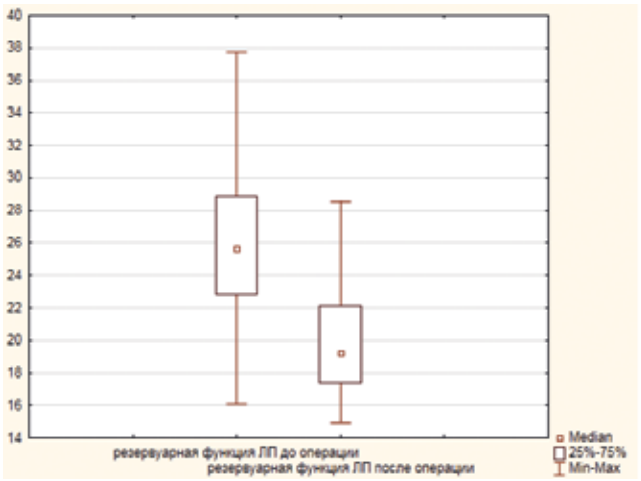


Рис. 3. Изменение показателей резервуарной функции ЛП.
Сокращение: ЛП — левое предсердие.

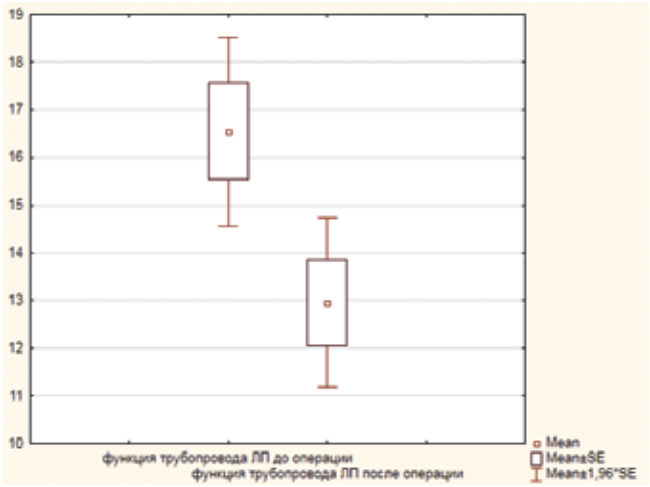


Рис. 4. Изменение показателей функции проводника ЛП.
Сокращение: ЛП — левое предсердие.

В норме вклад каждого из компонентов механической функции ЛП составляет ~40, 35 и 25%, соответственно [10].

Было установлено, что во время пароксизма аритмии значимо меняется сократимость предсердий из-за нарушения эластических свойств миокарда,

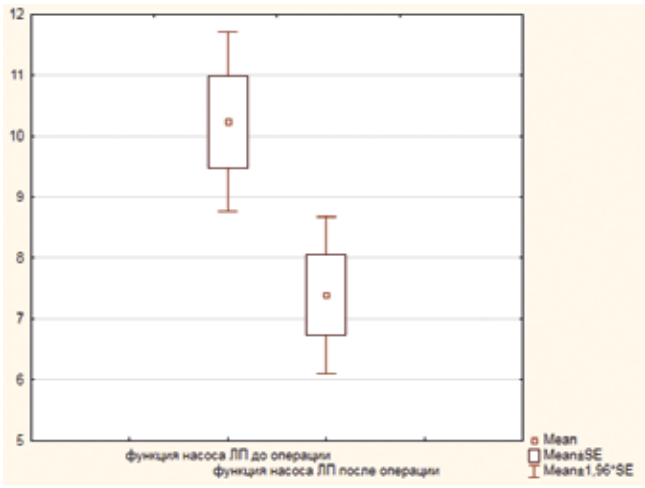


Рис. 5. Изменение показателей функции насоса ЛП.
Сокращение: ЛП — левое предсердие.

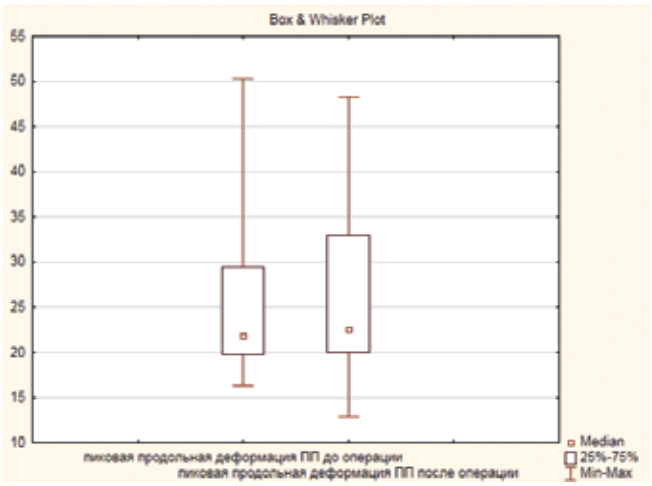


Рис. 6. Изменение показателей пиковой продольной деформации ПП.
Сокращение: ПП — правое предсердие.

снижения растяжимости, утраты насосной функции. После восстановления синусового ритма любым способом (спонтанная, медикаментозная или электрическая кардиоверсия), развивается феномен “оглушения” или станинга, который представляет собой механическую дисфункцию миокарда обоих предсердий и может сохраняться от нескольких дней до 3-4 нед. и более в зависимости от продолжительности аритмии, структурного ремоделирования предсердий [11].

Многими исследователями было доказано повреждающее действие КА на миокард ЛП, так, например, в нескольких работах Мамчур И. Н. и др. (2018) с оценкой функции ЛП было продемонстрировано значимое влияние радиочастотной и криоаблации устьев ЛВ на механическую функцию ЛП, особенно, на резервуарную и насосную фазу, за счет снижения его пассивной растяжимости и активной сократимости, нарушения функции муфт ЛВ и увеличения легочного сосудистого сопротивления [12].

Liżewska-Springer A, et al. (2020) в своей работе изучали изменение функции как ЛП, так и ПП, после КА. Было продемонстрировано значительное улучшение сократимости обоих предсердий через 6 мес. после КА независимо от ритма во время исходного обследования, что доказывает влияние РЧА ФП на оба предсердия. Но в данной работе нет информации о механической способности предсердий в раннем послеоперационном периоде [13].

У пациентов, включенных в исследование, была проведена оценка воздействия КА на механическую способность обоих предсердий. До катетерного лечения ФП функция резервуара ЛП составляла 25,68% (22,83; 28,84), после 19,23% (17,4; 22,15), тканевая деформация уменьшилась на 6,45% ($p<0,001$); функция проводника ЛП до РЧА — 16,54±5,36%, после — 12,95±4,81%, уменьшение тканевой деформации на 3,59% ($p<0,001$); насосная функция ЛП до РЧА — 10,24±3,99%, после — 7,39±3,48%, изменение тканевой деформации на 2,85% ($p<0,001$); пиковая продольная деформация ПП до РЧА — 21,85% (19,73; 29,38), после — 22,58% (20,0; 32,95), изменение деформации составило 0,73% ($p=0,43$). Результаты представлены в таблице 3.

В результате анализа полученных данных после проведения РЧА выявлено статистически значимое снижение всех компонентов механической функции ЛП: резервуарной, проводниковой и насосной функции (рис. 3, 4, 5). В то время как статистически значимого изменения пиковой продольной деформации ПП зарегистрировано не было (рис. 6).

Заключение

КА оказывает значимое повреждающее действие на ткань ЛП, угнетая резервуарную, насосную и проводниковую функции. При этом сократительная способность ПП в раннем послеоперационном периоде улучшается, но не значимо. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение для отслеживания сроков восстановления функции ЛП и изменения функции ПП у пациентов после интервенционного лечения ФП.

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

Литература/References

1. Bajraktari G, Bytyci I, Henein MY. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. Clin Physiol Funct Imaging. 2020;40(1):1-13. doi:10.1111/cpf.12595.
2. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. Eur Heart J. 2021;42(5):386-92. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
3. Revishvili ASh, Boytsov SA, Davtjan KV, et al. Guideline for electrophysiological studies, catheter ablation and the use of implantable antiarrhythmic devices. New edition. 2017;544-98. (In Russ.) Ревишвили А. Ш., Бойцов С. А., Давтян К. В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. Новая редакция. 2017;544-98. ISBN: 9785950092206.
4. Nielsen AB, Skaarup KG, Lassen MC, et al. Usefulness of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiovasc. 2020;36:1293-309. doi:10.1007/s10554-020-01828-2.
5. Mamchur IN, Chichkova TJu, Mamchur SE, et al. Comparison of the disordered mechanical function of the left atrium after antral isolation of pulmonary veins by radiofrequency or cryoballoon ablation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):24-30. (In Russ.) Мамчур И. Н., Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е. и др. Сравнительный анализ нарушения механической функции левого предсердия после процедуры антральной изоляции легочных вен методом радиочастотной и криобаллонной аблации. Российский кардиологический журнал. 2017;(8):24-30. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-24-30.
6. Prabhu S, Voskoboinik A, McLellan AJA, et al. A comparison of the electrophysiologic and electroanatomic characteristics between the right and left atrium in persistent atrial fibrillation: Is the right atrium a window into the left? J Cardiovasc Electrophysiol. 2017;28(10):1109-16. doi:10.1111/jce.13297.
7. Xie E, Yu R, Ambale-Venkatesh B, et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):36. doi:10.1186/s12968-020-00631-1.
8. Archakov EA, Batalov RE, Usenkov SYu, et al. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus present with tachy-brady syndrome. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(3):24-32. (In Russ.) Арчаков Е. А., Баталов Р. Е., Усенков С. Ю. и др. Эффективность аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахи-бради и сахарным диабетом 2-го типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):24-32. doi:10.17802/2306-1278-2018-7-3-24-32.
9. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, et al. Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016-2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(6):591-600. doi:10.1093/ehjci/jey042.
10. Pavlyukova EN, Kuzhel DA, Matyushin GV. Left atrial function: current assessment methods and clinical implications. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):675-83. (In Russ.) Павлюкова Е. Н., Кужель Д. А., Матюшин Г. В. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):675-83. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683.
11. Ozkan H, Binici S, Tenekecioglu E, et al. Atrial Strain and Strain Rate: A Novel Method for the Evaluation of Atrial Stunning. Arq Bras Cardiol. 2016;107(4):305-13. doi:10.5935/abc.20160131.
12. Mamchur IN, Chichkova TJu, Mamchur SE, et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for detection of altered reservoir function of the left atrium in patients with atrial fibrillation following radiofrequency pulmonary vein isolation in early post-operation period. Journal of Arrhythmology. 2018;94:22-7. (In Russ.) Мамчур И. Н., Чичкова Т. Ю., Мамчур С. Е. и др. Применение двухмерной speckle tracking эхокардиографии для выявления нарушения резервуарной функции левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий после радиочастотной изоляции легочных вен в ближайшем послеоперационном периоде. Вестник аритмологии. 2018;94:22-7. doi:10.25760/VA-2018-94-22-27.
13. Liżewska-Springer A, Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, et al. Echocardiographic assessment in patients with atrial fibrillation (and normal systolic left ventricular function before and after catheter ablation: If AF begets AF, does pulmonary vein isolation terminate the vicious circle? Cardiol J. 2020;27(2):126-35. doi:10.5603/CJ.a2019.0004.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5084
doi:10.15829/1560-4071-2022-5084
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Влияние CPAP терапии на ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна, перенесших катетерную изоляцию легочных вен

Давтян К. В., Топчян А. Г., Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Драпкина О. М.

Цель. Изучить изолированное влияние обструктивного апноэ сна (ОАС) на процессы анатомического ремоделирования левого предсердия (ЛП) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), перенесших катетерную аблацию лёгочных вен (ЛВ), и сопутствующим ОАС тяжелой и средней степени тяжести.

Материал и методы. Выполнен субанализ эхокардиографических данных 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП и ОАС средней/тяжелой степени тяжести, перенесших катетерную изоляцию устья ЛВ и наблюдавшихся в течение 12 мес. (основная группа — 33 и группа контроля — 17). Клиническая эффективность катетерной аблации оценивалась после окончания трёхмесячного слепого периода. В субанализ были включены следующие эхокардиографические показатели — переднезадний размер ЛП, объём ЛП, индексированный объём ЛП (ИОЛП), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Результаты. Через 12 мес. в группе контроля отмечалось статистически значимое увеличение переднезаднего размера ЛП (40,5 (40-42) мм vs 42 (40-45) мм, p=0,037), объема ЛП (68,5 (58-74,5) мл vs 69 (63-89) мл, p=0,006), ИОЛП (35,0 (29-37) мл/м^2 vs 35,5 (32-41,5) мл/м^2, p=0,005) и СДЛА (27 (25-30) vs 30 (29-33); p=0,004) при сравнении с исходными значениями в момент включения в исследование. По данным внутригруппового анализа показателей в подгруппе пациентов, не получающих терапию CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), но без рецидива ФП, статистически достоверных изменений размеров ЛП не было выявлено (переднезадний размер ЛП — 40 (40-42) мм vs 40 (40-41) мм, p=0,317; объем ЛП — 63 (58-71) мл vs 64 (61-69) мл, p=0,509; ИОЛП — 32 (29-36) мл/м^2 vs 33 (31-34) мл^2, p=0,509).

Заключение. У пациентов с пароксизмальной формой ФП и сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени, перенесших катетерное лечение ФП, отсутствие корригирующей CPAP терапии не сопряжено со значимым увеличением линейного и объемных размеров ЛП в условиях отсутствия рецидива ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, катетерная аблация, CPAP, ремоделирование левого предсердия.

Отношения и деятельность: нет.

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

Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Топчян А. Г.* — к.м.н., н.с. отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Арутюнян Г. Г. — врач-анестезиолог-реаниматолог, абитуриент отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0002-3442-3613, Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Драпкина О. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
atopchyan5@gmail.com

ИКР — интерквартильный размах, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛВ — лёгочная вена, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАС — обструктивное апноэ сна, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий, CPAP — Continuous Positive Airway Pressure.

Рукопись получена 29.05.2022
Рецензия получена 20.06.2022
Принята к публикации 23.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Давтян К. В., Топчян А. Г., Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Драпкина О. М. Влияние CPAP терапии на ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5084. doi:10.15829/1560-4071-2022-5084. EDN ZUGPPS

Effect of CPAP therapy on left atrial remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation and obstructive sleep apnea undergoing pulmonary vein isolation

Davtyan K. V., Topchyan A. G., Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Drapkina O. M.

Aim. To study the isolated effect of obstructive sleep apnea (OSA) on left atrial (LA) remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) who underwent pulmonary vein (PV) ablation and concomitant severe and moderate OSA.

Material and methods. A subanalysis of echocardiographic data was performed in 50 patients with paroxysmal AF and moderate/severe OSA who underwent PV isolation and were followed up for 12 months (main group, 33; control group, 17). The clinical efficacy of catheter ablation was assessed after the end of the three-month blind period. The following echocardiographic parameters were included in the subanalysis: anterior-posterior LA dimension, LA volume, LA volume index (LAVI), and pulmonary artery systolic pressure (PASP).

Results. After 12 months, the control group showed a significant increase in the anterior-posterior LA dimension (40,5 (40-42) mm vs 42 (40-45) mm, p=0,037), LA volume (68,5 (58-74,5) ml vs 69 (63-89) ml, p=0,006), LAVI (35,0 (29-37) ml/m^2 vs 35,5 (32-41,5) ml/m^2, p=0,005) and PASP (27 (25-30) vs 30 (29-33), p=0,004). Intragroup analysis of patients not receiving continuous positive airway pressure (CPAP) therapy and without recurrent AF did not reveal significant changes in LA size (anterior-posterior LA dimension — 40 (40-42) mm vs 40 (40- 41) mm, p=0,317; LA volume — 63 (58-71) ml vs 64 (61-69) ml, p=0,509; LAVI — 32 (29-36) ml/m^2 vs 33 (31-34) ml^2, p=0,509).

Conclusion. In patients with paroxysmal AF and concomitant moderate to severe OSA who underwent AF catheter treatment, the absence of CPAP therapy is not associated with a significant increase in the linear and volume LA dimensions in the absence of AF recurrence.

Keywords: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, catheter ablation, CPAP, left atrial remodeling.

Relationships and Activities: none.

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

Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Topchyan A. G.* ORCID: 0000-0001-7605-6316, Arutyunyan G. G. ORCID: 0000-0002-3442-3613, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: atopchyan5@gmail.com

Received: 29.05.2022 **Revision Received:** 20.06.2022 **Accepted:** 23.06.2022

For citation: Davtyan K. V., Topchyan A. G., Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Drapkina O. M. Effect of CPAP therapy on left atrial remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation and obstructive sleep apnea undergoing pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5084. doi:10.15829/1560-4071-2022-5084. EDN ZUGPPS

Ключевые моменты

- Для повышения клинической эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий (ФП) критическое значение имеет ранняя диагностика и коррекция сопутствующих заболеваний и факторов риска, среди которых обструктивное апноэ сна (ОАС) занимает отдельное место. Повреждающее действие ОАС на сердечно-сосудистую систему может усугублять процессы ремоделирования левого предсердия (ЛП), увеличивая риск возникновения рецидива аритмии.
- У больных ФП в основе ремоделирования лежат взаимоусиливающие негативные воздействия аритмии и ОАС. Для уточнения изолированного влияния ОАС на процессы анатомического ремоделирования ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших катетерную абляцию лёгочных вен, мы выполнили субанализ эхокардиографических показателей пациентов, включенных в исследование.
- Результаты нашего анализа позволили установить критическую роль профилактики рецидива ФП для замедления/остановки процессов ремоделирования ЛП даже в условиях отсутствия коррекции ОАС.

Key messages

- To improve the clinical efficacy of atrial fibrillation (AF) catheter ablation, early diagnosis and treatment of concomitant diseases and risk factors, among which obstructive sleep apnea (OSA) occupies a separate place, is of critical importance. The adverse effect of OSA on cardiovascular system can exacerbate left atrial remodeling, increasing the risk of arrhythmia recurrence.
- In AF patients, remodeling is based on synergistic negative effects of arrhythmia and OSA. To clarify the isolated effect of OSA on left atrial (LA) remodeling in patients with paroxysmal AF who underwent catheter ablation, we performed a subanalysis of the echocardiographic characteristics of patients included in the study.
- The results of our analysis made it possible to establish the critical role of AF recurrence prevention in slowing down/stopping LA remodeling even without OSA treatment.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наджелудочковая тахиаритмия, характеризующаяся быстрой, нерегулярной и хаотической предсердной активностью с последующим ухудшением механической функции предсердий [1]. Центральную роль в патогенезе ФП играют высокочастотные электрические очаги мышечных муфт лёгочных вен (ЛВ) [2], радиочастотная и криобаллонная аблация которых в настоящее время является основным методом устранения ФП у симптомных, резистентных к антиаритмической терапии пациентов [3]. Для повышения клинической эффективности катетерного лечения ФП критическое значение имеет ранняя диагностика и коррекция сопутствующих заболеваний и факторов риска, среди которых отдельное место имеет обструктивное апноэ сна (ОАС). ОАС — это заболевание, характеризующееся эпизодической частичной или полной окклюзией верхних дыхательных путей во сне, приводящей к возникновению храпа, гипоксемии, активации коры головного мозга и избыточной дневной сонливости [4]. По данным метаанализа 6 исследований по изучению роли ОАС в отношении рецидива ФП после катетерной аблации [5], пациенты с ОАС имеют на 25% больше риск возврата аритмии при сравнении с больными без ОАС. Повреждающее действие ОАС на сердечно-сосудистую систему комплексное и включает в себя компоненты механического воздействия, чрезмерной активации вегетативной нервной системы, активации процессов окисления и воспаления, аритмогенного воздействия [6]. Все указанные механизмы могут усугублять процессы ремоделирования левого предсердия (ЛП), увеличивая риск возникновения рецидива аритмии. В 2020г были опубликованы результаты нашего рандомизированного исследования, которое показало, что корригирование ОАС средней/тяжелой степени тяжести методом создания положительного давления в верхних дыхательных путях (CPAP — аббревиатура словосочетания Continuous Positive Airway Pressure) у пациентов с симптомной пароксизмальной формой ФП значимо повышает клиническую эффективность катетерного лечения ФП [7]. Однако важно помнить,

что при ФП имеет место сложное взаимодействие запускающих и поддерживающих механизмов аритмии, также влияющих на прогресс ремоделирования. Для уточнения изолированного влияния ОАС на процессы анатомического ремоделирования ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП, перенесших катетерную абляцию ЛВ, мы выполнили субанализ эхокардиографических показателей пациентов, включенных в исследование.

Материал и методы

Исследование проспективное, рандомизированное, выполнялось на базе ФГБУ "НМИЦ ТПМ" в 2016-2019гг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В субанализ были включены 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП и сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени, которым проводилась процедура катетерной абляции ЛВ и которые завершили 12-мес. клинико-инструментальное наблюдение (основная группа — 33 пациента, группа контроля — 17 пациентов). Кардиореспираторное мониторирование сна проводилось через 5-10 дней после катетерной изоляции ЛВ с помощью портативного прибора кардиореспираторного мониторирования нарушения дыхания во сне (Астрокард, Медитек, Москва). Данный регистратор является прибором третьего диагностического уровня, одобренным и рекомендованным Европейским респираторным обществом для объективной диагностики ОАС. Данные обследований сохранялись с помощью программного обеспечения Астрокард Медитек и были просмотрены специалистом по медицине сна в ручном режиме. Нарушения дыхания во сне были классифицированы согласно рекомендациям по диагностике ОАС Американской академии медицины сна [8].

Для проведения CPAP терапии пациентам основной группы, в дополнение к стандартному лечению, были выданы аппараты с автоматическим подбором лечебного давления Autoset S9 (ResMed, Австралия).

Срок наблюдения составил 12 мес. с контрольными визитами через 3, 6 и 12 мес. Для оценки клинической эффективности катетерной абляции применялись результаты электрокардиограммы покоя, электрокардиографии мониторирования по Холтеру, опроса пациентов. При каждом визите также проводилась трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ). Дополнительно у пациентов основной группы проводилась оценка данных аппарата и, при необходимости, коррекция CPAP терапии.

ТТЭхоКГ выполнялась с помощью ультразвукового аппарата PHILIPS iE-33 (PHILIPS, Medical Systems, Нидерланды) секторным датчиком S5-1 с частотой излучения 5 МГц. Определялись следующие показатели: линейные и объемные параметры полостей сердца; толщина межжелудочковой перегородки и толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), масса миокарда и индекс массы миокарда; показатели диастолической функции ЛЖ; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), состояние клапанного аппарата.

Статистический анализ. Проводился на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США), Stata (версия 15). Для количественных переменных проводился анализ соответствия распределения нормальному закону по Колмогорову-Смирнову. Для описания количественных переменных применялись число пациентов (n), среднее значение (M) со стандартным отклонением (δ), медиана (Me) с интерквартильным размахом (ИКР). Для сравнения количественных переменных в зависимости от распределения выборки применялись t критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнении качественных показателей использовались χ^2-критерий Пирсона, точный критерий Фишера. Для оценки клинической эффективности катетерной абляции применялся метод Каплана-Майера с критерием лог-ранк. Различия считались статистически достоверными при значениях двухстороннего $p<0,05$.

Результаты

В субанализ были включены 50 пациентов (средний возраст 59,5±8,5 лет, 28 мужчин, медиана длительности анамнеза ФП 36 (24-72) мес.) с пароксизмальной формой ФП и ОАС средней/тяжелой степени тяжести, перенесших катетерную изоляцию устья ЛВ и наблюдавшихся в течение 12 мес. В основную группу были включены 33 пациента (18 мужчин и 15 женщин), в контрольную группу были включены 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин). Медиана возраста пациентов в обеих группах составила 61 год, медиана длительности анамнеза аритмии у больных основной группы составила 42 мес., в контрольной группе 27 мес. Доля пациентов с тяжелой степенью ОАС в основной группе и группе контроля составила 43,7% и 42,1%, соответственно. Из сопутствующих патологий в обеих группах наиболее часто встречались гипертоническая болезнь, ожирение I и II степени (табл. 1). С учетом бета-адреноблокаторов, антиаритмические препараты принимали 85% пациентов основной группы и 90% пациентов группы контроля. Статистически достоверной разницы при-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа контроля	p
Пол, муж/жен, n	18/15	10/7	0,562
Возраст, лет, Me, ИКР	61 (54,8-64,2)	61 (54-67)	0,865
Индекс массы тела, Me, ИКР	30,7 (27,9-34,6)	31 (26,4-33,8)	0,562
Длительность анамнеза аритмии, мес., Me, ИКР	42 (26,5-71,3)	27 (19,5-78)	0,097
Степень тяжести ОАС, % — Средняя степень — Тяжелая степень	 56,3 43,7	 57,9 42,1	 - 0,853
Сопутствующие заболевания, % — Гипертоническая болезнь — Ожирение — Ишемическая болезнь сердца — Сахарный диабет II типа	 81,25 54 7,5 6,25	 63,2 55 0 15,8	 0,141 0,754 0,208 0,302
Линейный размер ЛП, мм, Me, ИКР	42 (40-44)	40,5 (40-42)	0,527
Фракция выброса ЛЖ, %, Me	60	60	0,066

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ОАС — обструктивное апноэ сна, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, Me — медиана.

Таблица 2

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей в начале исследования и через 12 мес., Me (ИКР)

Показатель	Основная группа	Группа контроля	p
В начале исследования			
Размер ЛП, мм	42 (40-44)	40,5 (0-42)	0,521
Объем ЛП, мл	74 (60-88)	68,5 (58-74,5)	0,317
ИОЛП, мл/м^2	35 (31-42)	35 (29-37)	0,480
СДЛА, мм рт.ст.	28 (25-30)	27 (25-30)	0,904
Через 12 мес.			
Размер ЛП, мм	41 (39-43)	42 (40-45)	0,266
Объем ЛП, мл	68,5 (62-84)	69 (63-89)	0,592
ИОЛП, мл/м^2	35 (30,5-41,5)	35,5 (32-41,5)	0,468
СДЛА, мм рт.ст.	29 (25-30)	30 (29-33)	0,062

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

Таблица 3

Данные исходной и заключительной ТТЭхоКГ у пациентов группы контроля, Me (ИКР)

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
Размер ЛП, мм	40,5 (40-42)	42 (40-45)	0,037
Объем ЛП, мл	68,5 (58-74,5)	69 (63-89)	0,006
ИОЛП, мл/м^2	35,0 (29-37)	35,5 (32-41,5)	0,005
СДЛА, мм рт.ст.	27 (25-30)	30 (29-33)	0,004

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

ема антиаритмических препаратов между группами не было (p=0,704). В таблице 1 представлена общая клинико-демографическая характеристика пациентов.

Таблица 4

Данные исходной и заключительной ТТЭхоКГ у пациентов группы контроля без рецидива ФП, Me (ИКР)

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
Группа контроля (n=9)			
Размер ЛП, мм	40 (40-42)	40 (40-41)	0,317
Объем ЛП, мл	63 (58-71)	64 (61-69)	0,585
ИОЛП, мл/м^2	32 (29-36)	33 (31-34)	0,509

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛП — левое предсердие.

Клиническая эффективность катетерного лечения ФП была оценена после окончания так называемого трехмесячного “слепого” периода. У пациентов основной группы частота свободы рецидивов от аритмии была достоверно больше при сравнении с пациентами группы контроля и составила 82,9% (82,9% vs 47,5%; p=0,032).

Результаты ТТЭхоКГ. По результатам анализа эхокардиографических данных медиана исходного переднезаднего размера ЛП в основной группе составила 42 мм с ИКР 40-44 мм, в группе контроля 40,5 (40-42) мм. Медианы объемов ЛП и индексированный объем ЛП (ИОЛП) составили 74 мл и 35 мл/м^2 в основной группе и 68,5 мл, 35,5 мл/м^2 в группе контроля, соответственно. Как видно из таблицы 2, по исходным данным ТТЭхоКГ группы были сопоставимы.

Как видно из таблицы, в целом в группе контроля прослеживалась тенденция увеличения линейного и объемных показателей ЛП и СДЛА, в то время как в основной группе подобной тенденции не отмечалось. Однако по данным заключи-

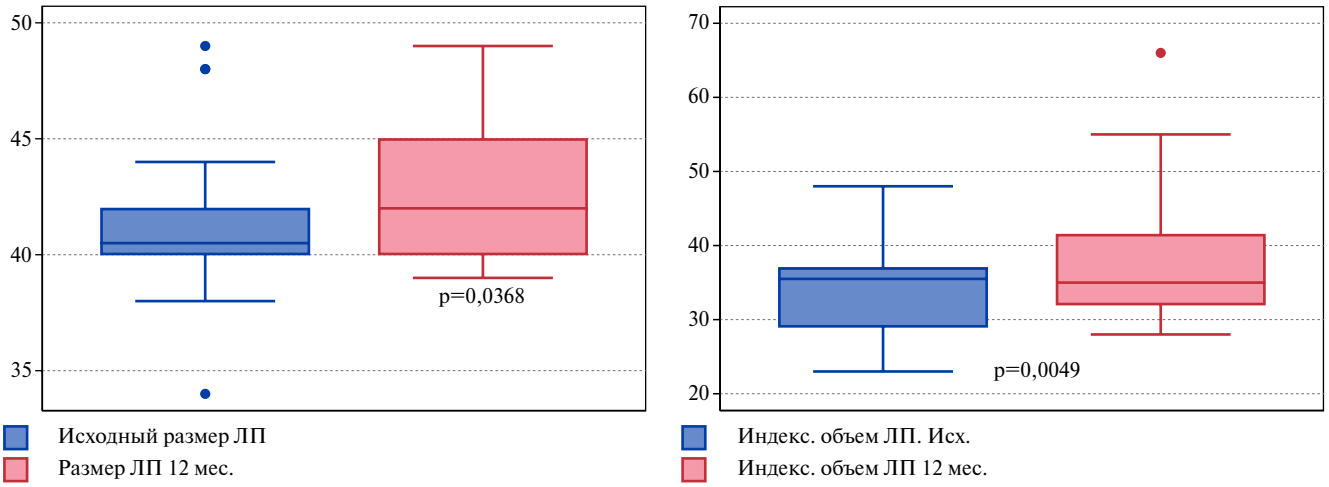


Рис. 1. Переднезадний размер и ИОЛП у пациентов группы контроля в начале исследования и через 12 мес.

Таблица 5

Данные исходной и заключительной ТТЭхоКГ у пациентов основной группы, Me (ИКР)

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
Размер ЛП, мм	42 (40-44)	41 (39-43)	0,311
Объем ЛП, мл	74 (60-88)	68,5 (62-84)	0,667
ИОЛП, мл/м^2	35 (31-42)	35 (30,5-41,5)	0,798
СДЛА, мм рт.ст.	28 (25-30)	29 (25-30)	0,633

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии.

Таблица 6

Данные исходной и заключительной ТТЭхоКГ у пациентов основной группы без рецидива аритмии, Me (ИКР)

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	P
Основная группа (n=29)			
Размер ЛП, мм	41,5 (38-43)	41,5 (40-43)	0,772
Объем ЛП, мл	75 (65-88)	68,5 (62-86)	0,675
ИОЛП, мл/м^2	35 (32-39)	35 (31-42)	0,989

Сокращения: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ЛП — левое предсердие.

тельного сравнительного межгруппового анализа эхокардиографических показателей выявляемые различия не достигли уровня статистической достоверности. С другой стороны, внутригрупповой анализ в группе контроля показал статистически значимое увеличение значений всех показателей ЛП (табл. 3).

На рисунке 1 графически представлена тенденция увеличения линейного и объемного показателей ЛП у пациентов группы контроля.

Для уточнения изолированного влияния ОАС на процессы анатомического ремоделирования ЛП мы выполнили внутригрупповой анализ динамических показателей эхокардиографических данных у пациентов (n=9), не получающих CPAP терапию, но без рецидивов ФП после катетерного вмешательства. Анализ не выявил статистически достоверных изменений размеров ЛП (табл. 4), что, на наш взгляд, указывает на критическую роль удержания синусового ритма для замедления/остановки процессов ремоделирования.

В основной группе изменения, наблюдаемые в ходе исследования, были незначимы (табл. 5, 6).

Обсуждение

С момента внедрения в клиническую практику методики катетерной абляции ФП прошло около 20 лет. Несмотря на значительное улучшение инструментально-технологического обеспечения процедуры, накопление опыта выполнения процедуры, клиническая эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы ФП остаётся на уровне ~80% вне зависимости от методики изоляции [9]. Лечение сопутствующих заболеваний и коррекция модифицируемых факторов риска остаётся крайне важным для уменьшения частоты возникновения рецидивов, замедления процессов ремоделирования и в целом увеличения частоты свободы от аритмии [10]. ОАС является важным фактором риска возникновения и дальнейшего прогрессирования ФП [11], своевременное выявление и коррекция которого даст возможность улучшить эффективность антиаритмической терапии ФП.

Для более объективного понимания взаимосвязи между проведением/отсутствием CPAP терапии и процессами ремоделирования миокарда ЛП были анализированы данные ТТЭхоКГ. По данным

нашего анализа, несмотря на прослеживающуюся значимую тенденцию увеличения линейного и объемных показателей ЛП в группе контроля без терапии CPAP (в частности, ИОЛП в группе контроля — 35 (29-37) vs 35,5 (32-41,5), p=0,005), межгрупповое различие не достигло уровня статистической достоверности в конце 12-мес. срока наблюдения. Возможной причиной этого наблюдения являются относительно короткий срок наблюдения — процессы электроанатомического ремоделирования ЛП даже в условиях отсутствия корригирующей CPAP терапии у пациентов со средним/тяжелым ОАС могут протекать относительно медленно и не достигнуть статистически значимого уровня доказательности. В исследовании Colish J, et al. [12], в которое были включены 47 пациентов с ОАС (средний возраст 51±10 лет), на фоне регулярного применения CPAP терапии в течение года ИОЛП уменьшилась на 14 мл/м^2 (45±4 vs 31±3, p<0,05), что указывает на возможность обратного ремоделирования предсердия. Для оценки состояния сердца применялись результаты стандартной ТТЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии, что обеспечило хорошее качество визуализации. Однако отсутствие группы контроля является серьезным ограничением данного исследования. Кроме того, обращает на себя внимание исходно большой ИОЛП (45 мл/м^2) в сравнении с нашими данными (35 мл/м^2). Учитывая, что по протоколу исследования все пациенты с артериальной гипертензией, ФП, клапанной патологией, фракцией выброса ЛЖ <50% не были включены в исследование, вероятной причиной выраженной дилатации ЛП являлось именно ОАС, адекватная коррекция которого привела к стремительному сокращению объема ЛП. У больных ФП в основе ремоделирования лежат взаимоусиливающие негативные воздействия аритмии и ОАС. Однако отсутствие прогрессирования расширения ЛП у пациентов без рецидива ФП, даже в условиях отсутствия коррекции ОАС, на наш взгляд, свидетельствует именно о критической роли предупреждения рецидивов ФП для замедления/остановки процессов ремоделирования ЛП. С другой стороны, применение CPAP терапии сопряжено с увеличением клинической эффективности катетерного лечения ФП [7]. Исходя из этого, можно заключить, что ранняя диагностика и коррекция нарушений дыхания во сне у пациентов с ФП является одним из важных звеньев для предупреждения рецидивов ФП, что даёт возможность повернуть назад процессы электроанатомического ремоделирования сердца. На наш взгляд, подобное разделение важно, т.к. позволяет более объективно расставить акценты и сформулировать вопросы для будущих научных исследований.

Ограничения исследования. Это одноцентровое исследование с маленьким объемом выборки, ограниченным сроком наблюдения у пациентов только с пароксизмальной формой ФП.

Заключение

У пациентов с пароксизмальной формой ФП и сопутствующим ОАС средней и тяжелой степени, перенесших катетерное лечение ФП, отсутствие корригирующей CPAP терапии не сопряжено с достоверным увеличением линейного и объемных размеров ЛП в условиях отсутствия возврата рецидива ФП.

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

Литература/References

1. Diagnostics and treatment of atrial fibrillation. In. Clinical guidelines of Russian Scientific Society of Arrhythmology on Clinical Electrophysiology, Catheter Ablation and Cardiac Pacing. 2017, pp. 463-597. (In Russ.) Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. В кн: Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. 2017, сс. 463-597. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. New England Journal of Medicine. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
3. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
4. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. Neurotherapeutics. 2012;9(4):687-701. doi:10.1007/s13311-012-0145-6.
5. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. Am J Cardiol. 2011;108(1):47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
6. Kasai T, Douglas B, Toronto T, et al. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure Pathophysiologic and Therapeutic Implications. Am J Cardiol. 2011;57(2):119-27. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.627.
7. Davtyan KV, Arutyunyan GG, Topchyan AH, Drapkina OM. The effectiveness of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea with/without use of continuous positive airway pressure: results of a 12-month follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2427. (In Russ.) Давтян К.В., Арутюнян Г.Г., Топчян А.Г., Драпкина О.М. Эффективность катетерного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных с сопутствующим обструктивным апноэ сна с проведением и без проведения СИПАП-терапии: результаты 12-месячного наблюдения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2427. doi:10.15829/1728-8800-2020-2427.
8. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/JCSM.6506.
9. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? Europace. 2017;19(1):48-57. doi:10.1093/europace/euw080.
10. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, et al. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. Circulation. 2017;136(6):583-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163.
11. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. Arrhythmia & Electrophysiology Review. 2015:4(1):14-8. doi:10.15420/aer.2015.4.1.14.
12. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive Sleep Apnea: Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Remodeling as Assessed by Cardiac Biomarkers, Echocardiography, and Cardiac MRI. Chest. 2012;141(3):674-81. doi:10.1378/CHEST.11-0615.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5098
doi:10.15829/1560-4071-2022-5098
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной аблации

Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Махинова М. М., Давтян К. В.

Цель. Изучение клинической эффективности и безопасности персонализированной программы физических тренировок (ФТ) в реабилитации пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) после первичной радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен.

Материал и методы. Пациенты (n=48) с пароксизмальной формой ФП, перенесшие РЧА, были рандомизированы в две группы: основную (n=24) — с вовлечением в программу ФТ на фоне стандартной терапии (группа "ФТ"), и контрольную (n=24) — с приемом стандартной терапии (группа "К"). Программа ФТ включала комплексы лечебной гимнастики с расчетом энерготрат каждого упражнения и в целом комплекса, степ-тренировку и дозированную ходьбу. Ее продолжительность составляла 6 мес., наблюдение в исследовании — 12 мес. Со всеми пациентами в исследовании проводилась образовательная индивидуальная беседа.

Результаты. Через 6 мес. ФТ по данным велоэргометрической пробы выросли длительность (на 18,6%, p<0,001) и мощность (на 24,8%, p<0,01) нагрузки при отсутствии их динамики в группе "К". Позитивное последействие ФТ на эти параметры сохранялось и после завершения курса ФТ. Размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка оставались стабильными на фоне ФТ и достоверно увеличились в группе "К". В отличие от группы "К" у тренировавшихся пациентов через 6 мес. достоверно уменьшились индекс массы тела на 2,8% (p<0,05), систолическое артериальное давление на 2,1% (p<0,05), частота сердечных сокращений на 12,1% (p<0,05), концентрации холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности на 18,8% (p<0,001), высокочувствительного С-реактивного белка на 22,9% (p<0,05), N-концевого промозгового натрийуретического пептида на 28,2% (p<0,05), альдостерона на 41,5% (p<0,001) и ангиотензина II на 41,3% (p<0,05), повысились уровень ХС липопротеидов высокой плотности на 20,6% (p<0,05) и уровень физической активности на 23,8% (p=0,001). В то же время в обеих группах отмечено достоверное снижение концентрации фибриногена и трансформирующего фактора роста-β1. Через 6 мес. в группе "ФТ" против группы "К" отмечалось снижение количества регистрируемых наджелудочковых экстрасистол (p<0,01), эпизодов наджелудочковой тахиаритмии (p<0,05), включая рецидивы ФП (p<0,05).

Заключение. Вовлечение пациентов с ФП после катетерной РЧА в программу кардиореабилитации, основу которой составляют аэробные ФТ умеренной интенсивности, способствует повышению переносимости физических нагрузок, улучшает параметры кардиальной функции, корректирует атеротромбогенные факторы и уменьшает вероятность возврата аритмий, включая ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная аблация, физическая активность, физическая тренировка, реабилитация.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: https://clinicaltrials.gov/ (NCT04511520).

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

Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Аронов Д. М. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, г.н.с., ORCID: 0000-0003-0484-9805, Махинова М. М. — к.м.н., м.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-1058-0451, Давтян К. В. — д.м.н., доцент, руководитель отдела нарушений ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mbubnova@gnicpm.ru

АД — артериальное давление, ATII — ангиотензин II, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ВЭМ — велоэргометрическая нагрузочная проба, ИМТ — индекс массы тела, КР — кардиореабилитация, ЛВ — легочные вены, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛФК — лечебная физическая культура, МЕ — метаболические единицы, НЖТ — наджелудочковая тахиаритмия, НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РЧА — радиочастотная аблация, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-β1, ТШХ — тест 6-ти минутной ходьбы, ФА — физическая активность, ФП — фибрилляция предсердий, ФРС — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ХМ-ЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 06.06.2022
Рецензия получена 15.06.2022
Принята к публикации 20.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Махинова М. М., Давтян К. В. Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной аблации. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5098. doi:10.15829/1560-4071-2022-5098. EDN VWKHEI

Clinical efficacy of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation

Bubnova M. G., Aronov D. M., Makhinova M. M., Davtyan K. V.

Aim. To study the clinical efficacy and safety of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF) after primary pulmonary vein radiofrequency ablation (RFA).

Material and methods. Patients (n=48) with paroxysmal AF who underwent RFA were randomized into two groups: main (n=24) — patients involved in the exercise program and received standard therapy; control (n=24) — patients received standard therapy. The program included exercise complexes with the calculation of energy consumption, step training and walking. The program lasted 6 months, while the follow-up period — 12 months. All patients in the study underwent a face-to-face learning interview.

Results. After 6-month exercise program, bicycle ergometer test revealed an increase in duration (by 18,6%, p<0,001) and power (by 24,8%, p<0,01) of the

load, while these changes were not revealed in the control group. The positive aftereffect of training on these parameters persisted even after the completion of program. Left atrial and left ventricular end-diastolic dimension remained stable in exercise program group and significantly increased in the control group. In contrast to the control group, the following parameters significantly decreased in trained patients after 6 months: body mass index by 2,8% (p<0,05), systolic blood pressure by 2,1% (p<0,05), heart rate by 12,1% (p<0,05), low-density lipoprotein cholesterol concentration by 18,8% (p<0,001), high-sensitivity C-reactive protein by 22,9% (p<0,05), N-terminal pro-brain natriuretic peptide by 28,2% (p<0,05), aldosterone by 41,5% (p<0,001) and angiotensin II by 41,3%, p<0,05). In addition, in the exercise program group an increase in high-density lipoprotein cholesterol by 20,6% (p<0,05) and physical activity level by 23,8% (p=0,001) was revealed. At the same time, both groups showed a significant decrease in the concentration of fibrinogen and transforming growth factor-β1. After 6 months, in the exercise program group versus the control group, there was a decrease in the number of registered supraventricular premature beats (p<0,01), episodes of supraventricular tachyarrhythmia (p<0,05), including AF (p<0,05).

Conclusion. Involvement of patients with AF after catheter RFA in a cardiac rehabilitation program based on moderate-intensity aerobic training improves exercise tolerance, cardiac function, corrects thrombogenic factors, and reduces the likelihood of arrhythmia recurrence, including AF.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, physical activity, physical training, rehabilitation.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: https://clinicaltrials.gov/ (NCT04511520).

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

Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Makhinova M. M. ORCID: 0000-0003-1058-0451, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Corresponding author: mbubnova@gnicpm.ru

Received: 06.06.2022 **Revision Received:** 15.06.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Bubnova M. G., Aronov D. M., Makhinova M. M., Davtyan K. V. Clinical efficacy of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5098. doi:10.15829/1560-4071-2022-5098. EDN VWKHEI

Ключевые моменты

Что известно о предмете?

- Фибрилляция предсердий (ФП) — один из самых встречающийся видов нарушения ритма сердца.
- Несмотря на доказанную эффективность интервенций (радиочастотной или криобаллонной аблации), проблема рецидива ФП остается актуальной.
- Многие проблемы пациентов с ФП можно решать через мультидисциплинарные программы кардиореабилитации. Однако до настоящего времени не сформировано консолидированного мнения об оптимальных дозах и формах физических тренировок при ФП.

Что нового?

- Участие пациентов с пароксизмальной формой ФП после первичной катетерной радиочастотной аблации устьев легочных вен в программе кардиореабилитации, основанной на регулярных физических тренировках, улучшает клиническое течение послеоперационного периода и повышает эффективность операционного вмешательства в предупреждении возврата постаблационных нарушений ритма сердца.

Key messages

What is already known about the subject?

- Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of cardiac arrhythmias.
- Despite the proven effectiveness of interventions (radiofrequency or cryoballoon ablation), the problem of AF recurrence remains relevant.
- Many problems in AF patients can be resolved through multidisciplinary cardiac rehabilitation programs. However, to date, there is no consensus on the optimal doses and types of physical training in AF.

What might this study add?

- Participation of patients with paroxysmal AF after primary catheter radiofrequency ablation of the orifices of the pulmonary veins in a cardiorehabilitation program based on regular physical training improves the clinical course of the postoperative period and increases the effectiveness of surgical intervention in preventing the recurrence of postoperative cardiac arrhythmias.

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая встречающаяся аритмия (примерно у 3% взрослого населения), распространенность которой увеличивается с возрастом и/или при сопутствующих заболеваниях [1]. Современное медикаментозное лечение ФП не всегда дает положительные результаты в удержании ритма сердца. После получения доказательств значимости фокусной высокочастотной электрической активности в муфтах легочных вен (ЛВ) в инициации ФП открылись новые возможности для устранения триггерного механизма аритмии посредством радиочастотного воздействия переменным электрическим током высокой частоты — катетерной радиочастотной аблации (РЧА) или введения сжиженного холод-

ного агента в криобаллоне — криобаллонной абляции [2].

Несмотря на доказанную эффективность интервенций, проблема рецидива ФП остается: в течение года — у 25-50% пациентов (чаще у 47-74% пациентов при структурных поражениях сердца) и при трехлетнем наблюдении — у 56% больных [3, 4]. Методики катетерной абляции подразумевают воздействие на большой объем ткани левого предсердия (ЛП), что сопряжено с заметным механическим повреждением миокарда (в т.ч. здорового): повышение уровня тропонина I встречается у 68-93% больных [5]. После катетерной абляции патологические процессы, протекающие при ФП (асептическое воспаление, оксидативный стресс, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), апоптоз, фиброз, дисбаланс функций вегетативной нервной системы), нередко сохраняются [6, 7]. Это может поддерживать и даже усугублять электрическую и структурную перестройку ЛП, увеличивая вероятность возврата ФП.

ФП — мультифакторное заболевание, сочетающееся с разными кардиоваскулярными факторами риска, отрицательно влияющими на удержание синусового ритма через структурное и электрическое моделирование предсердий [1]. Поэтому их модификацию следует рассматривать в качестве актуальной стратегии первичной профилактики ФП и её рецидивов [8].

Многие проблемы пациентов с ФП можно решать через мультидисциплинарные программы кардиореабилитации (КР). Такие программы нуждаются в активной разработке, особенно, физический аспект КР. Сложность составления программ физической реабилитации при ФП связана с методологическими проблемами. Так, доказана J(U)-образная зависимость между уровнем физической активности (ФА) и риском развития ФП, в т.ч. у практически здоровых больных с “изолированной” ФП [9, 10]. Число рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффекты КР при ФП, ограничено. До настоящего времени не сформировано консолидированного мнения об оптимальных дозах и формах физических тренировок (ФТ) при ФП, не изучена их эффективность и безопасность.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность и безопасность разработанной программы физической реабилитации на основе физических упражнений разной энергетической стоимости и дозированной ходьбы у пациентов с пароксизмальной формой ФП после первичной катетерной РЧА устьев ЛВ.

Материал и методы

В рандомизированное клиническое исследование включались пациенты (n=48) с пароксизмальной формой ФП, которым выполнялось плановая изоляция ЛВ методом РЧА. Критерии включения: мужчины в возрасте от 30 до 70 лет, наличие артериальной гипертонии 1 или 2 степени, плановая РЧА устьев ЛВ в связи с пароксизмальной формой ФП, подписание письменного информированного согласия до включения в исследование. Критерии исключения: уровень артериального давления (АД) ⩾180/110 мм рт.ст.; наличие пороков сердца; первые 6 мес. после инсульта, инфаркта миокарда; стенокардия напряжения IV функционального класса; тяжелые сопутствующие заболевания; риск по шкалам CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED >3 баллов; осложнения после процедуры РЧА; фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) <40%; индекс массы тела (ИМТ) ⩾40 кг/м^2; общеизвестные противопоказания для физической реабилитации. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, протокол его был одобрен Этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в международной базе клинических исследований https://clinicaltrials.gov/ (NCT04511520).

После включения в исследования пациенты были рандомизированы (с использованием метода конвертов) в две группы: I группа контроля “К” (n=24), получавшая стандартную терапию; II группа “ФТ” (n=24) — участвующая в программе физической реабилитации и получавшая стандартную терапию. Продолжительность программы ФТ — 6 мес., общая продолжительность наблюдения в исследовании — 12 мес. В исследовании было 5 визитов: визит 0 — до РЧА, визит 1 — первый день после РЧА, рандомизация; визит 2 — через 1 мес., визит 3 — через 3 мес., визит 4 — через 6 мес., окончание курса ФТ; визит 5 — через 12 мес. (наблюдение от 6-го до 12-го мес. с целью оценки последействия ФТ).

Все пациенты в исследовании после операции РЧА принимали антикоагулянты (минимум 3 мес.) и антиаритмические препараты в течение первых 3-х мес. В дальнейшем при отсутствии частых и/или значимых (с выраженной симптоматикой) пароксизмов ФП антиаритмические препараты отменялись.

Методы вмешательства:

— беседа о факторах развития ФП, необходимости постоянного приема лекарственных препаратов, соблюдении принципов здорового питания и профилактики гиподинамии;

— выполнение РЧА изоляцией устьев ЛВ по классической методике с венозным доступом по методике Сельдингера и доступом в ЛП — транссептальной пункцией с применением внутрисердечного эхокардиографического датчика “AcuNav” (Siemens). Антральная изоляция устьев ЛВ выполнялась катетером с открытым ирригационным контуром при параметрах абляции: 44° С, 35 Вт, скорость орошения

17 мл/мин, продолжительность аппликации в каждой точке 40 с. Группы пациентов не различались по параметрам РЧА (продолжительности и мощности радиочастотного воздействия, величине сопротивления в ходе аблации).

Программа физической реабилитации состояла из 2-х этапов: I этап — стационарная КР и II этап — амбулаторная КР, переходящая в самостоятельные упражнения в домашних условиях. Выделялось 3 периода ФТ: подготовительный (3 занятия до выписки из стационара и до 25 занятий после выписки из стационара); основной (до 40 занятий) и поддерживающий (неограниченное количество занятий).

Принципы ФТ: раннее начало (на следующий день после РЧА), постепенное увеличение объёма и интенсивности ФТ, персонализированный подход к подбору физических упражнений в составе комплекса лечебной физической культуры (ЛФК) с расчетом энерготрат каждого упражнения, которые суммировались при составлении базового комплекса ЛФК для конкретного пациента с учетом его энерготрат, и функциональный класс, определяемый по результатам нагрузочных тестов.

Программа ФТ включала: методику "лечение положением"; упражнения для глаз (2 комплекса); дыхательную гимнастику с глубоким диафрагмальным дыханием и воздействием на моторно-висцеральные рефлексы сегментов спинного мозга на уровне C_3-C_4 и T_1-T_8, иннервирующих сердце (3 комплекса); комплексы ЛФК с расчетом энерготрат каждого упражнения (6 комплексов упражнений); комбинированные статико-динамические упражнения (2 комплекса); степ-тренировку и дозированную ходьбу (Патент на изобретение № 2700675 от 18.09.2019). Продолжительность одной ФТ — 45 мин.

Методы исследования: сбор анамнеза, физикальный осмотр; регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях (аппарат фирмы "Shiller", Германия); суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) на трехканальном аппарате фирмы "Astrocard" (Медитек, Россия) с регистрацией пароксизмов ФП длительностью >30 сек; эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике на аппарате фирмы "Agilent" (США); тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), выполняемый в раннем послеоперационном периоде РЧА, и велоэргометрическая нагрузочная (ВЭМ) проба на аппарате фирмы "General Electric" (США) с началом выполнения через 1 мес. после РЧА.

Биохимическое обследование с определением уровней — липидов (ммоль/л): общего холестерина (ХС), триглицеридов и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП; аппарат "Cobas 501" фирмы "Roche", Швейцария) с вычислением ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) по формуле Friedwald WT, et al. (1972); — фибриногена (г/л) на коагулографе ACL ("Instrumentation Laboratory", Италия); — высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ, мг/л) высокочувствительным методом иммунонефелометрии (автоанализатор "Behring Nephelometer Analyser", Германия); — N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, пг/мл) методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (аппарат "Cobas 501" фирмы "Roche", Швейцария); остеопонтина (нг/мл) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β1, нг/мл) на микропланшетном фотометре "Tecansunrise" (Австрия), коммерческие наборы для иммунофлюоресцентного анализа фирмы "Life Technologies-Novex"; альдостерона (пг/мл) методом радиоиммунологического анализа; ангиотензина II (ATII) (пг/мл) иммуноферментным методом наборами "Human Angiotensin II ELISA Kit" (фирма "Assay Pro LLC", США) с определением абсорбции на спектрофотометре при длине волны 450 нм и последующим определением концентрации ATII по калибровочной кривой.

Диагностическое тестирование: — опросник повседневной ФА (ОДА23+), разработанный в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (Патент на изобретение № 2485895 от 27.06.2013): итоговая сумма <62 баллов — низкий уровень ФА, 62-84 балла — средний уровень ФА и >84 баллов — высокий уровень ФА [11]; — дневник пациента для контроля нарушений ритма сердца, способа их купирования, учета выполнения ФТ дома и оценки нежелательных явлений.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (StatisticalAnalysisSystem, США) версия 6.12 — с применением параметрических и непараметрических алгоритмов вариационной статистики, учитывающих тип и шкалу измерений каждого изучаемого показателя. Для бинарных показателей достоверность (Р) различий частоты выявления некоторого фактора в двух сравниваемых группах система SAS оценивала по t-критерию Стьюдента с использованием арксинус-преобразования Фишера. Значимость внутригрупповой динамики ("дельты") количественных показателей к последующим срокам регистрации вычислялась в соответствии с параметрическим t-критерием Стьюдента для парных измерений и с помощью непараметрического знаково-рангового критерия Вилкоксона. Различия, при которых $p<0,05$, считались статистически значимыми.

Результаты

Пациенты двух групп исходно достоверно не различались по основным клинико-функциональным характеристикам (табл. 1). Варфарин получали в группе "К" 33,3% и в группе "ФТ" — 25%, остальные принимали прямые пероральные антикоагулянты. Большинство пациентов в течение первых 3 мес.

Таблица 1

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели, n (%)/M±SD	Группа "К" (n=24)	Группа "ФТ" (n=24)	Достоверность (Р)
Возраст, лет	55,0±9,8	57,0±8,5	нд
Длительность ФП в анамнезе, лет	11,8±11,6	9,3±8,5	нд
Артериальная гипертония, n (%)	24 (100%)	24 (100%)	нд
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	1 (4,16%)	1 (4,16%)	нд
ИМТ, кг/м^2	28,2±3,8	28,4±3,0	нд
Систолическое АД, мм рт.ст.	123,4±10,8	126,6±11,3	нд
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78,2±5,3	80,3±6,9	нд
ЧСС, уд./мин	77,8±9,1	81,2±16,9	нд
CHA_2DS_2-VASc, баллы	1,67±0,64	1,75±0,68	нд
HAS-BLED, баллы	1,25±0,44	1,42±0,65	нд
Уровень ежедневной ФА, баллы	68,7±17,8	67,3±17,1	нд
Прием антикоагулянтов, n (%)	24 (100%)	24 (100%)	нд
Прием антиаритмических препаратов, n (%)	16 (66,7%)	21 (87,5%)	<0,05

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ФА — физическая активность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФТ — физические тренировки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, Р — достоверность.

Таблица 2

Показатели ФРС по данным ТШХ в течение 6 мес. ФТ и наблюдения

Показатели, M±SD	Группа "К"			Группа "ФТ"		
	Исходно (n=24)	3 мес. (n=23)	6 мес. (n=23)	Исходно (n=24)	3 мес. (n=24)	6 мес. (n=24)
Пройденная дистанция, м	580,3±55,5	598,8±68,3	598,0±49,8	606,6±54,8	639,3±57,9***#	662,2±57,9***###
ЧСС исходно, уд./мин	68,9±10,9	69,9±11,3	69,6±10,8	65,2±8,4	62,4±4,9*##	62,1±4,6*##
ЧСС после ТШХ, уд./мин	82,9±15,9	81,9±12,6	79,8±10,2	78,7±10,0	74,2±7,2*#	74,7±7,6*#
Скорость ходьбы, м/мин	96,7±9,2	99,8±11,4	99,7±8,3	101,1±9,1	106,6±9,7***#	110,4±9,7***###
Потребление O_2, мл/кг/мин	13,2±0,9	13,5±1,1	13,5±0,8	13,6±0,9	14,2±0,9***#	14,5±0,9***###
МЕ, усл. ед.	3,8±0,3	3,9±0,3	3,8±0,3	3,9±0,3	4,0±0,3*#	4,2±0,3***###
Энерготраты, ккал/мин	4,7±0,3	4,8±0,4	4,8±0,4	4,9±0,3	5,2±0,3*#	5,4±0,3**##

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность различий внутри групп к визиту "Исходно"; # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 — достоверность различия между группами на визитах.

Сокращения: МЕ — метаболические единицы, ТШХ — тест 6-ти минутной ходьбы, ФТ — физические тренировки, ЧСС — частота сердечных сокращений.

принимали соталол (группа "К" — 20,8% и группа "ФТ" — 25,0%) и бета-адреноблокаторы (33,3% и 41,7%, соответственно). К 6-му и 12-му мес. антиаритмические препараты принимали в группе "К" — 13,1% и 8,7%, соответственно, и в группе "ФТ" — 8,3% (p<0,05 к группе "К") и 4,2% (p<0,05 к группе "К"), соответственно.

Динамика параметров физической работоспособности. Различий в показателях физической работоспособности (ФРС) исходно по данным ТШХ между пациентами двух групп обнаружено не было (табл. 2).

По данным ТШХ у тренировавшихся пациентов отмечалось достоверное удлинение пройденной дистанции через 3 мес. (на 5,4%, p<0,01) и 6 мес. (на 9,2%, p<0,01), рост расчетного показателя потребления O_2 (на 4,5%, p<0,001 и на 6,6%, p<0,001, соответственно), метаболических единиц (на 2,6%, p<0,05 и на 7,7%, p<0,001) и энерготрат в мин (на 6,1%, p<0,05 и на 10,2%, p<0,01) (табл. 2). На фоне ФТ снизилась частота сердечных сокращений (ЧСС) как в покое (перед ТШХ), так и после теста: к 3-му мес. на 4,3% (p<0,05) и 5,7% (p<0,05), соответственно, к 6-му мес. — на 4,7% (p<0,05) и 5,1% (p<0,05). В группе "К" показатели ФРС при ТШХ не изменялись (табл. 2).

К 1-му мес. после РЧА пациенты, включенные в исследование, имели среднюю толерантность к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы (табл. 3). Через 6 мес. длительность и мощность выполняемой нагрузки в группе "ФТ" увеличились на 18,6% (p<0,001) и на 24,8% (p<0,01), соответственно, как и общий объем выполненной физической работы (на 33,1%, p<0,05). В группе "К" эти параметры не изменялись.

После завершения курса ФТ (период с 7 мес. по 12 мес.) его позитивное последействие на показатели ФРС сохранялось: показатели длительности и мощности нагрузки по данным ВЭМ-пробы превыша-

Таблица 3

Показатели ФРС по данным ВЭМ-пробы в течение 12 мес. наблюдения

Показатели, M±SD	Группа "К"			Группа "ФТ"		
	Исходно (n=24)	6 мес. (n=23)	12 мес. (n=23)	Исходно (n=24)	6 мес. (n=24)	12 мес. (n=24)
Длительность ФН, мин	10,6±2,2	10,6±2,4	11,4±2,2	11,3±2,3	13,4±2,1$^{***\#\#\#}$	12,3±2,4$^{*\#}$
Мощность нагрузки, Вт	89,6±16,3	90,9±21,2	91,5±16,8	94,8±22,1	118,3±19,0$^{**\#\#}$	114,7±12,1$^{\#}$
Общий объем выполненной работы, кгм·мин	634,4±220,3	625,0±260,4	706,8±250,0	695,8±264,2	926,2±278,3$^{***\#\#\#}$	785,0±283,8

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность различий внутри групп к визиту "Исходно"; $^{\#}$ — p<0,05, $^{\#\#}$ — p<0,01, $^{\#\#\#}$ — p<0,001 — достоверность различия между группами на визитах.

Сокращения: ФН — физическая нагрузка, ФТ — физические тренировки.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в течение 12 мес. наблюдения

Показатели, M±SD	Группа "К"			Группа "ФТ"		
	Исходно (n=24)	6 мес. (n=23)	12 мес. (n=23)	Исходно (n=24)	6 мес. (n=24)	12 мес. (n=24)
Медиально-латеральный размер ЛП, см	4,46±0,41	4,54±0,41*	4,64±0,34*	4,46±0,38	4,48±0,42	4,52±0,34$^{\#}$
Передне-задний размер ЛП, см	4,34±0,42	4,36±0,45	4,46±0,38*	4,27±0,39	4,28±0,39	4,44±0,41
Верхне-нижний размер ЛП, см	5,74±0,72	5,79±0,63	5,93±0,51	5,79±0,57	5,84±0,46	5,91±0,48
КДР ЛЖ, см	5,06±0,49	5,14±0,46*	5,19±0,37*	5,20±0,36	5,17±0,41	5,24±0,41
КСР ЛЖ, см	3,44±0,47	3,45±0,49	3,49±0,17	3,36±0,32	3,33±0,49	3,29±0,44$^{\#}$
ФВ ЛЖ, %	59,63±7,55	60,87±8,02	60,40±5,01	64,13±5,49$^{\#}$	64,64±8,05	66,51±7,08$^{\#}$
Медиально-латеральный размер ПП, см	4,20±0,38	4,15±0,41	4,20±0,34	4,11±0,26	4,09±0,23	4,16±0,23
Верхне-нижний размер ПП, см	5,38±0,51	5,41±0,51	5,49±0,54	5,31±0,31	5,27±0,29	5,31±0,35$^{\#}$
Передне-задний размер ПЖ в диастолу, см	3,24±0,64	3,23±0,62	3,37±0,26	3,07±0,34	3,16±0,28	3,17±0,29$^{\#}$

Примечание: * — p<0,05 — достоверность различий внутри групп к визиту "Исходно"; $^{\#}$ — p<0,05 — достоверность различия между группами на визитах.

Сокращения: КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФТ — физические тренировки.

ли исходные значения на 8,8% (p<0,05) и на 20,9% (p<0,05), соответственно (табл. 3).

Динамика показателей ЭхоКГ. Пациенты обеих групп имели сохраненную фракцию выброса ЛЖ, хотя в группе "ФТ" она была несколько выше, чем в группе "К" как исходно (на 6,5%, p<0,05), так и через 12 мес. (на 10,1%, p<0,05) (табл. 4). Параметры ЭхоКГ оставались стабильными и в период ФТ, и их прекращения (вплоть до 12 мес.). Напротив, в группе "К" через 6 мес. произошло небольшое, но достоверное (p<0,05 для всех параметров) увеличение размера ЛП и конечно-диастолического размера ЛЖ, сохраняемое до 12 мес. наблюдения (табл. 4). В результате к 12-му мес. у ранее тренировавшихся пациентов при сравнении с группой "К" достоверно меньшими были значения медиально-латерального размера ЛП, конечно-систолического размера ЛЖ, верхне-нижнего размера правого предсердия и передне-заднего размера правого желудочка в диастолу.

Динамика атеротромбогенных факторов риска и маркеров воспаления, кардиальной дисфункции и фиброза. В исследовании все пациенты страдали артериальной гипертонией, но она была в стадии компенсации (табл. 1). В группе "К" через 6 и 12 мес. средние уровни офисного АД и ИМТ не изменились. Напротив, в группе "ФТ" через 6 мес. произошло достоверное снижение систолического АД (на 2,1%, p<0,05) и ИМТ (на 2,8%, p<0,05). В то же время после прекращения регулярных ФТ уровни этих параметров вернулись к первоначальным значениям.

Исходный уровень ежедневной ФА (по данным опросника ОДА23+) у пациентов двух групп соответствовал среднему значению (табл. 1). Однако в группе "К" уже к 3-му мес. он снижался (на 3,9%, p<0,05), тогда как в группе "ФТ" повышался и к 3-му мес. (на 8,9%, p=0,024), и к 6-му мес. (на 23,8%, p=0,001). После прекращения участия пациентов в программе ФТ произошел возврат (к 12-му мес.) уровня ФА к исходной величине.

Липидный спектр крови исходно был сопоставим в обеих группах пациентов и его нарушения характеризовались как гиперхолестеринемия (табл. 5). Под влиянием регулярных шестимесячных ФТ уровни общего ХС и ХС ЛНП снижались (на 11,2%, p<0,001 и на 18,8%, p<0,001, соответственно) при повышении концентрации ХС ЛВП (на 20,6%, p<0,05). Прекращение участия пациентов в программе ФТ привело к нивелированию позитивных изменений в липидном спектре крови (уровни липидов и липопротеидов крови вернулись к исходной величине). В группе "К" уровни липидов не изменялись.

Таблица 5

Уровни липидов и биохимических параметров крови в течение 12 мес. наблюдения

Показатели, M±SD	Группа "К"			Группа "ФТ"		
	Исходно (n=24)	6 мес. (n=23)	12 мес. (n=23)	Исходно (n=24)	6 мес. (n=24)	12 мес. (n=24)
Общий ХС ммоль/л	5,4±1,0	5,5±0,9	5,5±0,5	5,4±1,2	4,8±1,3***#	5,0±1,3
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7±0,9	3,9±1,0	3,9±0,7	3,7±1,2	3,0±1,3***##	3,4±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	0,9±0,3	1,0±0,4	1,0±0,3	1,2±0,2*##	1,1±0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,5	1,3±0,6	1,4±0,7	1,5±0,6	1,3±0,6	1,4±0,6
Фибриноген, г/л	3,5±0,7	3,1±0,5*	3,48±0,5	3,6±0,8	3,20±0,6*	3,58±0,6
вчСРБ, мг/л	3,1±2,0	3,1±1,7	4,2±1,9*	3,5±2,1	2,7±1,2*	3,6±1,6
NT-proBNP, пг/мл	46,5±36,1	42,22±36,3	58,86±37,2*	45,7±45,1	32,36±28,1*	42,83±32,3
Альдостерон, пг/мл	30,6±6,1	28,26±6,6	31,93±6,8	36,10±5,2	19,75±4,3***##	22,48±4,9**#
ATII, пг/мл	72,9±22	81,5±17	---	90,6±12	48,0±5*#	---
Остеопонтин, нг/мл	42,75±26,8	40,0±29,8	---	35,9±20,6	31,3±15,9	---
ТФР-β1, нг/мл	17,4±9,1	12,9±7,0*	---	17,9±10,0	13,1±6,6**	---

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность различий внутри групп к визиту "Исходно"; # — p<0,05, ## — p<0,01 — достоверность различия между группами на визитах, --- — показатель не определяли.

Сокращения: ATII — ангиотензин II, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста-β1, ХС — холестерин, ФТ — физические тренировки, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Исходно у пациентов обеих групп концентрация фибриногена была повышена. После РЧА к 6-му мес. она достоверно снижалась и в группе "ФТ" (на 11,1%, p<0,05) и в группе "К" (на 11,4%, p<0,01) с нивелированием эффекта к 12-му мес. наблюдения.

У пациентов с ФП исходно регистрировался повышенный уровень вчСРБ (маркер воспаления превышал 3,0 мг/л) (табл. 5). Метаанализ Yo C-H, et al. (2014) продемонстрировал, что концентрация вчСРБ в отрезной точке 3 мг/л является предиктором рецидива ФП в раннем периоде РЧА, а 1,9 мг/л — отдаленном сроке РЧА [12]. Через 6 мес. на фоне ФТ уровень вчСРБ благоприятно снижался (на 22,9%, p<0,05) в отличие от группы "К". После прекращения регулярных ФТ содержание вчСРБ возросло до исходного значения, а в группе "К" даже достоверно увеличилось, превышая первоначальный уровень на 35,4% (p<0,05).

Уровни NT-proBNP (маркер кардиальной дисфункции) исходно были сопоставимы в группах (табл. 5). Через 6 мес. содержание NT-proBNP снижалось на фоне ФТ (на 28,2%, p<0,05), но не в группе "К". К 12 мес. у переставших тренироваться пациентов этот параметр вернулся к исходному значению, а у пациентов группы "К" значимо увеличился (на 26,7%, p<0,05), превысив первоначальную концентрацию.

Содержание альдостерона к 6-му мес. снизилось только на фоне ФТ (на 41,5%, p<0,001) с сохранением этого эффекта до 12 мес. (на 35,2%, p<0,01) (табл. 5). В группе "К" через 6 и 12 мес. концентрация альдостерона не изменялась. Уровни ATII у пациентов с ФП, перенесших РЧА, определяли исходно и через 6 мес. (табл. 5). Снижение этого показателя произошло только после систематических ФТ (на 41,3, p<0,05) при отсутствии его динамики в группе "К".

Важную роль в процессах структурного ремоделирования и развития фиброза в сердце играет повышенная выработка остепонтина и ТФР-β1. Уровень остеопонтина в крови оставался стабильным в течение 12 мес. наблюдения в двух группах. Напротив, концентрация ТФР-β1 через 6 мес. сопоставимо снижалась как в группе "ФТ" (на 26,9%, p<0,01), так и в группе "К" (на 23,6%, p<0,05).

Динамика клинического состояния. Клиническое течение ФП у пациентов после процедуры РЧА оценивалось разными методами: посредством дневника пациента, одномоментной регистрации ЭКГ и ХМ-ЭКГ. По данным дневника пациента симптомные рецидивы нарушений ритма сердца в группе "К" фиксировали через 1 мес. у 20,8% пациентов, 3 мес. — у 12,5%, 6 мес. — у 8,3% и 12 мес. — у 4,2%. В группе "ФТ" через 1 мес. после РЧА на симптомные рецидивы нарушений ритма сердца указывало 12,5% пациентов, через 3 и 6 мес. ни один из пациентов, а после прекращения ФТ (в период с 7 по 12 мес.) 8,3% пациентов.

По данным ХМ-ЭКГ исходно ЧСС максимальная и ЧСС средняя за сутки в группе "К" (через 3 дня после РЧА) были сопоставимы с таковыми в группе "ФТ" (табл. 6). В течение всего 12-мес. наблюдения ЧСС максимальная и ЧСС средняя не изменились в группе "К", но достоверно снижалась на фоне систематических ФТ.

Исходно (через 3 дня после РЧА) количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) и эпизодов наджелудочковой тахиаритмии (НЖТ), регистрируемых по ХМ-ЭКГ, было сопоставимо в группах перенесших РЧА (табл. 6). Через 6 мес. систематических ФТ количество регистрируемых НЖЭ достоверно уменьшилось в 9,3 раза (p<0,001) с сохранением этого позитив-

Таблица 6

Динамика показателей ХМ-ЭКГ в течение 12 мес. наблюдения

Показатели, M±SD	Группа “К”				Группа “ФТ”			
	Исходно 3-й день (n=24)	3 мес. (n=23)	6 мес. (n=23)	12 мес. (n=23)	Исходно 3-й день (n=24)	3 мес. (n=24)	6 мес. (n=24)	12 мес. (n=24)
ЧСС за сут., уд./мин								
Максимальная	123,8±19,0	119,2±2,4	124,5±21,1	116,1±13,6	131,6±29,7	115,2±23,1*	118,2±23,2*#	121,5±21,6*
Средняя	77,8±9,1	74,1±12,0	76,8±12,8	75,4±6,9	81,2±16,9	69,8±10,1**#	71,4±11,7*#	71,6±9,2*
Количество нарушений ритма сердца за сут., n								
Наджелудочковые экстрасистолы	1592,3±997,5	1740,8±855,2	988,3±446,3	1019,6±552,5	806,4±405,3	639,5±93,5	86,3±40,7***##	82,8±43,4***##
Эпизоды наджелудочковой тахиаритмии	95,9±60,5	47,6±25,4	36,2±20,2*	17,1±16,3*	60,9±52,3	1,4±0,6**##	6,6±5,6**##	4,2±1,7**#

Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — достоверность различий внутри групп к визиту “Исходно-3 дня”; # — p<0,05, ## — p<0,01 — достоверность различия между группами на визитах.

Сокращения: ЧСС — частота сердечных сокращений, ФТ — физические тренировки.

ного эффекта к 12 мес., тогда как в группе “К” оно достоверно не изменилось за весь период наблюдения.

Количество эпизодов НЖТ, включая рецидивы ФП, после РЧА достоверно уменьшилось (от исходного) как в группе “К” (к 6-му мес. в 2,6 раза, p<0,05, и к 12-му мес. в 5,6 раза, p<0,05), так и в группе “ФТ” уже к 3-му мес. (в 43,5 раза, p<0,01) с сохранением подобного позитивного эффекта до 12 мес. после вмешательства. Следует отметить, что число регистрируемых эпизодов НЖТ в период от 3 до 12 мес. на фоне систематических ФТ было достоверно меньше, чем в группе “К”.

Пароксизмы ФП через 3 дня после одной катетерной изоляции устьев ЛВ (по данным ХМ-ЭКГ) сохранялись у 54,2% пациентов из группы “К” и у 54,1% пациентов из группы “ФТ” (p>0,05 между группами). Эффективность первичной РЧА — отсутствие рецидивов ФП — регистрировалась через 3 мес. в группе “К” у 69,6% пациентов и в группе “ФТ” — у 91,7% пациентов (p<0,01), через 6 мес. у большего числа пациентов — у 82,6% и у 95,7%, соответственно (p<0,01). К 12 мес. рецидивы ФП регистрировались у 37,3% пациентов из группы “К” и у 26,7% пациентов из группы “ФТ” (p<0,05; период с 7-го по 12-й мес. был без ФТ).

Обсуждение

В связи с ростом количества инвазивных процедур, применяемых для контроля ритма сердца, вовлечение пациентов с ФП в программы КР стало наиболее актуальным. В представленном исследовании изучалась клиническая эффективность и безопасность разработанной оригинальной 6-мес. программы физической реабилитации, особенностью которой явилось ее раннее начало (на следующий день после РЧА), применение персонифицированного подхода к подбору физических упражнений (и в целом тренировочного комплекса) с учетом расчета энерготрат пациента на основе результатов нагрузочных тестов (в раннем послеоперационном периоде в качестве “щадящего” метода определения порога переносимости нагрузки после РЧА использовался ТШХ, через 1 мес. после РЧА выполнялась ВЭМ-проба) и переходом на ФТ умеренной интенсивности (в виде степ-нагрузки и дозированной ходьбы).

Программа физической реабилитации пациентов с ФП после РЧА способствовала росту параметров ФРС, что подтверждали результаты ТШХ и ВЭМ-пробы: через 6 мес. после ТШХ пройденная дистанция увеличилась на 9,2% (p<0,01) и МЕ на 7,7% (p<0,001); при ВЭМ-пробе длительность нагрузки возросла на 18,6% (p<0,001) и ее мощность на 24,8% (p<0,01) в отличие от группы сравнения (n=24), в которой оценивался “чистый эффект РЧА” (у них параметры ФРС не изменились). Положительное влияние регулярных ФТ на показатели ФРС сохранялось и после их прекращения.

В исследовании Osbak PS, et al. (2012) у больных (n=49) с ФП после 12-мес. курса ФТ (на велотренажере с интенсивностью 70% от максимальной мощности в течение 30 мин, в виде степ-нагрузки и бега с напряжением 14-16 баллов по шкале Борга) мощность нагрузки при ВЭМ-пробе возрастала на 8,8% (p<0,001) и ЧСС в покое уменьшилась на 9,1% (p=0,049) [13]. В нашем исследовании после 6-мес. курса ФТ ЧСС покоя снизилась на 12,1% (или на -9,8 уд./мин, p<0,01). Известно, что улучшение кардиореспираторных параметров (рост ФРС и МЕ) под воздействием регулярных ФТ нормализует баланс между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы, что важно для регуляции работы сердца, снижения частоты сокращения желудочков и предупреждения появления новых эпизодов ФП.

По данным метаанализа Zhu W, et al. (2016), включавшего 6 исследований, 205094 человек и 15919 эпи-

зодов ФП, на каждую единицу увеличения МЕ риск развития ФП снижался на 9% (p=0,05) [14]. Younis A, et al. (2018) у больных (n=292) с ФП подтвердили, что повышение ФРС (МЕ на >5%) на фоне 6-мес. программы КР приводило к достоверному снижению (на 27%, p=0,04) риска развития всех случаев смерти/госпитализаций по кардиологическим причинам [15].

С ростом параметров ФРС связывают и лучший контроль основных факторов риска у пациентов с ФП при разной стратегии контроля ритма сердца в реабилитационных программах [16]. Это доказывают и результаты нашего исследования: у тренировавшихся пациентов повседневная ФА увеличивалась (против ее снижения в группе "К"), а систолическое АД и ИМТ уменьшались (в группе "К" они не изменились). Повышение ФА (до умеренного уровня) в повседневной жизни пациента после РЧА имеет значение как для снижения вероятности появления ФП, так и для профилактики тромбоэмболических осложнений [9, 16, 17]. В проекте EORP-AF (EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation; 2442 пациента с пароксизмальной ФП, год наблюдения) наименьший индекс CHA_2DS_2-VASc у пациентов с ФП был именно при высоком уровне повседневной ФА [17].

Стабильность размеров ЛП и ЛЖ на фоне регулярных ФТ рассматривается как благоприятный факт и указывает на сдерживание процессов структурного ремоделирования сердца при ФП. Это увеличивает вероятность удержания синусового ритма, что подтвердили и другие исследователи, доказавшие прямую связь уменьшения размера ЛП с успешным поддержанием синусового ритма сердца после РЧА [18]. Напротив, в группе "К" размеры ЛП и конечно-диастолический размер ЛЖ достоверно увеличились в период 12-мес. наблюдения.

На фоне ФТ достоверно снизились уровни общего ХС (на 11,2%, p<0,001) за счет ХС ЛНП (на 18,8%, p<0,001), и значимо повысилась концентрация ХС ЛВП (на 20,6%, p<0,05), чего не наблюдалось в группе "К". Это согласуется с результатами других исследований, изучавших динамику липидов крови под воздействием ФТ у разных категорий кардиологических пациентов. Однако повышение ХС ЛВП у пациентов с ФП вызывает особый интерес, поскольку его высокая концентрация может быть связана с низким риском развития ФП, особенно, у женщин ⩾50 лет, в первую очередь через возможность частиц ЛВП подавлять асептическое воспаление и оксидативный стресс [19, 20].

Согласно данным многочисленных исследований, в основе возникновения ФП лежат процессы воспаления стенки ЛП и ЛВ, которые усиливаются при РЧА из-за механического воздействия и в ответ на временную гипоксию [21]. Вследствие ФТ у пациентов в исследовании после РЧА отмечалось снижение исходно повышенного уровня маркера воспаления — вчСРБ (на 22,9%, p<0,05) в противоположность его роста в группе "К".

Положительным в работе явилось снижение после РЧА у пациентов обеих групп концентрации фибриногена (причем в равной степени). Это важно как для предупреждения развития инсульта у данной категории пациентов, так и для предотвращения процессов ремоделирования ЛП. Известно, что при ФП имеются определенные особенности гемодинамики, например, турбулентность крови в ЛП, и, в частности, в ушке ЛП, что увеличивает риск развития осложнений, связанных с тромбообразованием. Spronk HMH, et al. (2017) установили, что состояние гиперкоагуляции, в первую очередь, тромбин, за счет стимуляции протеаза-активируемых рецепторов провоцирует профибротический и провоспалительный ответы фибробластов ЛП у человека [22].

Нарушенная гемодинамика ЛП при ФП содействует его расширению и ремоделированию. В ответ на эти процессы активируется выработка NT-proBNP и активность РААС с гиперсекрецией АТII и альдостерона. Это, в свою очередь, запускает процессы фиброза — избыточного образования соединительной ткани в ЛП [1]. По данным исследования Carballo D, et al. (2018) у пациентов с рецидивами ФП повышение уровня NT-proBNP с первых дней после РЧА ассоциируется с увеличением вероятности возврата ФП [23]. Также установлено, что повышенный уровень NT-proBNP может сохраняться в течение 6 мес. после РЧА. Известно, что уровень NT-proBNP в крови — отражатель дисфункции предсердий, которая рассматривается в качестве одного из факторов формирования тромбоза при ФП [24].

В нашем исследовании только на фоне регулярных ФТ выявлялось достоверное снижение уровней NT-proBNP (на 28,2%, p<0,05), альдостерона (на 41,5%, p<0,001) и АТII (на 41,3%, p<0,05). Снижение параметров РААС на фоне ФТ рассматривается как благоприятный фактор, поскольку по данным литературы у пациентов с ФП в тканях ЛП повышена экспрессия I типа рецепторов к АТII и уровень ангиотензинпревращающего фермента [25]. У пациентов группы "К", напротив, произошел заметный рост NT-proBNP (на 26,7%, p<0,05) на фоне отсутствия снижения уровней альдостерона и АТII.

У пациентов, перенесших РЧА в связи с ФП, исследовались маркеры миофибробластной генерации и фиброза сердца — уровни ТФР-β1 и остеопонтина. Динамики уровня остеопонтина в крови в обеих группах обнаружено не было, тогда как содержание ТФР-β1 заметно уменьшалось и на фоне ФТ (на 26,9%, p<0,01), и в группе "К" (на 23,6%, p<0,05).

Клинический эффект физической реабилитации (через 6 мес.) выражался в уменьшении количества регистрируемых постаблационных предсердных арит-

мий: НЖЭ (в 9,3 раза vs отсутствия динамики в группе “К”) и эпизодов НЖТ (в 9,2 раза vs 2,6 раз в группе “К”). Снижение эпизодов НЖТ в группе “ФТ” регистрировалось уже к 3-му мес. в отличие от группы “К”.

Установлено, что количество НЖЭ, выявляемых в первые 6 мес. после РЧА, можно рассматривать в качестве предиктора рецидива ФП в более поздние сроки: при ежедневной регистрации на 6 мес. после РЧА НЖЭ в количестве ⩾142 риск позднего возврата ФП повышался в 2,84 раза (p=0,01) [26]. При этом наибольший риск возврата ФП наблюдался при регистрации ⩾783 НЖЭ за сут. в течение “слепого периода” (первых 3 мес. после РЧА) [27]. Рецидивы ФП после РЧА у тренировавшихся больных регистрировалась в 3,8 раза реже через 3 мес. (у 8,3% пациентов vs 30,4% из группы “К”) и в 3,9 раза реже — через 6 мес. (только у 4,5% vs 17,4% пациентов из группы “К”).

Заключение

Участие пациентов с пароксизмальной формой ФП после перенесенной РЧА устьев ЛВ в 6-мес. программе физической реабилитации, которую отличает ранний старт (на 2-е сут. после операции), этапность процесса и персонализированный подход к выбору формы и содержания комплекса физических упражнений, приводит к росту параметров ФРС, улучшает клиническое течение послеоперационного периода и повышает эффективность операционного вмешательства в предупреждении возврата постаблационных нарушений ритма сердца (снижает количество НЖЭ, эпизодов НЖТ, включая пароксизмы ФП).

Среди возможных патофизиологических механизмов действия ФТ у пациентов с ФП следует выделить их способность улучшать работу кардиореспираторной системы, корректировать основные кардиоваскулярные факторов риска, поддерживать сократительную способность сердца и, по-видимому, предупреждать структурное ремоделирование предсердий, снижать уровни биомаркеров патологических процессов (воспаления, фиброза, кардиальной дисфункции, атеро- и тромбообразования), ассоциированных с развитием и прогрессированием ФП.

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

Литература/References

1. 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. 2020;42:373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. Europace. 2018;20:e1-e160. doi:10.1093/europace/eux274.
3. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. Eur. Heart J. 2014;35:2454-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu291.
4. Bottoni N, Bertaglia E, Donateo P, et al. Long-term clinical outcome of patients who failed catheter ablation of atrial fibrillation. Europace. 2015;17:403-38. doi:10.1093/europace/euu229.
5. Reichlin T, Lockwood SJ, Conrad MJ, et al. Early release of high-sensitive cardiac troponin during complex catheter ablation for ventricular tachycardia and atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol. 2016;47(1):69-74. doi:10.1007/s10840.016-0125-6.
6. Harada M, VanWagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. Circulation J. 2015;79(3):495-502. doi:10.1253/circj.CJ-15-0138.
7. Sohns C, Marrouche NF. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis. Eur Heart J. 2020;41:1123-31. doi:10.1093/eurheartj/ehz786.
8. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol. 2014;64:2222-31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028.
9. Morseth B, Graff-Iversen S, Jacobsen BK, et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study. Eur Heart J. 2016;37:2307-13. doi:10.1093/eurheartj/ehw059.
10. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, et al. Emerging risk factors and the dose–response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: a prospective case-control study. Europace. 2015;18:57-63. doi:10.1093/europace/euv216.
11. Krasnitskii VB, Aronov DM, Dzhankhatov SO. Physical activity in patients assessment in coronary heart disease patients: Questinnaire ODA-23+. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(8):90-7. (In Russ.) Красницкий В. Б., Аронов Д. М., Джанхотов С. О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности “ОДА-23+”. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):90-7.
12. Yo C-H, Lee S-H, Chang S-S, et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2014;4:e004418. doi:10.1136/bmjopen-2013-004418.
13. Osbak PS, Mourier M, Henriksen JH, et al. Effect of physical exercise training on muscle strength and body composition, and their association with functional capacity and quality of life in patients with atrial fibrillation: a randomized controlled trial. J. Rehabil Med. 2012;44:975-9. doi:10.2340/16501977-1039.
14. Zhu W, Shen Y, Zhou Q, et al. Association of Physical Fitness With the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin. Cardiol. 2016;39(7):421-8. doi:10.1002/clc.22552.
15. Younis A, Shaviv E, Nof E, et al. The role and outcome of cardiac rehabilitation in patients with atrial fi brillation. Clin Cardiol. 2018;41:1170-6. doi:10.1002/clc.23001.
16. Elliott AD, Mahajan R, Pathak RK, et al. Exercise Training and Atrial Fibrillation Further Evidence for the Importance of Lifestyle Change. Circulation. 2016;133:457-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020800.
17. Proietti M, Boriani G, Laroche C, et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry. Europace. 2017;19(4):535-43. doi:10.1093/europace/euw150.
18. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. Europace. 2018;20:33-42. doi:10.1093/europace/eux013.
19. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N, et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. Circ J. 2011;75(12):2767-74. doi:10.1253/circj.CJ-11-0780.
20. Brandes A, Smit MD, Nguyen BO, et al. Risk Factor Management in Atrial Fibrillation. Arrhythmia & electrophysiology review. 2018;7(2):118-27. doi:10.15420/aer.2018.18.2.
21. Lau DH, Schotten U, Mahajan R, et al. Novel mechanisms in the pathogenesis of atrial fibrillation: practical applications. Eur Heart J. 2016;37:1573-81. doi:10.1093/eurheartj/ehv375.
22. Spronk HMH, De Jong AM, Verheule S, et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation. Eur Heart J. 2017;38:38-50. doi:10.1093/eurheartj/ehw119.
23. Carballo D, Noble S, Carballo S, et al. Biomarkers and arrhythmia recurrence following radiofrequency ablation of atrial fibrillation J. Int. Med. Res. 2018;46(12):5183-94. doi:10.117/03000605518793807.
24. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. Eur Heart J. 2013;34:475-80. doi:10.1093/eurheartj/eht024.
25. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1785-92. doi:10.1016/J.JACC.2004.03.026.
26. Gang UJO, Nalliah CJ, Lim TW, et al. Atrial ectopy predicts late recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. Circ Arrhythm Electrophysiol 2015;8:569-74. doi:10.1161/CIRCEP.114.002052.
27. Alhede C, Johannessen A, Dixen U, et al., Higher burden of supraventricular ectopic complexes early after catheter ablation for atrial fibrillation is associated with increased risk of recurrent atrial fibrillation. Europace. 2018;20:50-7. doi:10.1093/europace/euw329.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5081
doi:10.15829/1560-4071-2022-5081
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий

Богданова Р. С.[1], Щекочихин Д. Ю.[1], Суворов А. Ю.[1], Волель Б. А.[1,4], Фомичева А. В.[1], Белова С. С.[2], Овсянникова В. В.[3], Гогниева Д. Г.[1], Копылов Ф. Ю.[1]

Цель. Определить возможное влияние тревожно-депрессивных расстройств на приверженность пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) к антикоагулянтной терапии (АКТ).

Материал и методы. В исследование включены амбулаторные пациенты с ФП любой формы. После подписания информированного согласия пациенты заполняли опросники и шкалы, определяющие уровень тревожности и личностные предиспозиции (MMAS-8, MMAS-4, SF-36, SHAI, STAI, HADS, NEO-FFI).

Результаты. Включено 117 пациентов, проходящих амбулаторное лечение в связи с ФП. Средний возраст пациентов 74±5 лет, 38% мужчины. На основании результатов опросника MMAS-4 и MMAS-8 были сформированы приверженные и неприверженные когорты пациентов. Установлено, что в группе с низкой приверженностью достоверно выше показатель ситуативной тревожности STAI (45,9±9,9 vs 41,1±10,7, p=0,045) и депрессии HADS (7,9±3,6 vs 5,9±3,5, p=0,018). При анализе результатов опросника SF-36 в группе с низкой приверженностью был более низкий показатель общего здоровья (41,6±12,9 vs 52,2±20,0, p=0,01). Использование пятифакторной модели Big 5 позволило выявить связь между неприверженностью и более низким показателем экстраверсии (21,3±6,6 vs 26,4±7,2, p=0,002).

Фармакокинетические данные о концентрации антикоагулянтного препарата в крови или же его метаболитов во время второго визита были доступны у 76 (67%) пациентов. При соотнесении фармакокинетической и анкетной приверженности выявлена умеренная прямая корреляция со шкалой MMAS (0,345 по Мэтьюс) и слабая прямая корреляция со шкалой MMAS-8 (0,177 по Мэтьюс). Разница в баллах MMAS-4 и MMAS-8 между группами с высокой и низкой фармакокинетической приверженностью была значимой в обеих шкалах (p=0,011 и 0,015, соответственно).

Заключение. Обнаружена связь между ситуативной тревогой, депрессией, низким показателем общего здоровья и низкой приверженностью. Стандартизированные опросники и шкалы (MMAS-4, MMAS-8, STAI, HADS, SF-36, Big 5) могут применяться с целью раннего выявления пациентов с низкой приверженностью к лечению.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, приверженность к терапии, тревожные расстройства, депрессивные расстройства, антикоагулянты, нарушения ритма сердца.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [2]Институт психологии Российской академии наук, Москва; [3]Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, Москва; [4]ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия.

Богданова Р. С.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-5341-9145, Щекочихин Д. Ю. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-8209-2791, Суворов А. Ю. — к.м.н., главный статистик Центра анализа сложных систем Центра "Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения", ORCID: 0000-0002-2224-0019, Волель Б. А. — д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, с.н.с., ORCID: 0000-0003-1667-5355, Фомичева А. В. — аспирант кафедры психиатрии и психосоматики, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-3624-0981, Белова С. С. — к.п.н., н.с., ORCID: 0000-0002-1710-2180, Овсянникова В. В. — к.п.н., с.н.с. лаборатории когнитивных исследований, ORCID: 0000-0002-1887-5732, Гогниева Д. Г. — к.м.н., ассистент, с.н.с. кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0451-2009, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицинской им. Н. В. Склифосовского, директор Института персонализированной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5124-6383.

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

АК — антикоагулянтный, АКТ — антикоагулянтная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, Big 5 — пятифакторная модель личности, CHA_2DS_2-VASc — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий, EHRA — шкала оценки тяжести симптомов, связанных с фибрилляцией предсердий, HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии, MMAS-4 — тест Мориски-Грина, MMAS-8 — 8-ми вопросный тест Мориски-Грина, NEO-FFI — пятифакторный опросник личности, SF-36 — опросник для оценки качества жизни пациента, SHAI — краткий опросник тревоги о здоровье, STAI — шкала тревожности Спилбергера-Ханина.

Рукопись получена 14.06.2022
Рецензия получена 21.06.2022
Принята к публикации 30.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Богданова Р. С., Щекочихин Д. Ю., Суворов А. Ю., Волель Б. А., Фомичева А. В., Белова С. С., Овсянникова В. В., Гогниева Д. Г., Копылов Ф. Ю. Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5081. doi:10.15829/1560-4071-2022-5081. EDN ZLDKSX

Impact of anxiety and depression disorders on adherence to anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation

Bogdanova R. S.[1], Shchekochikhin D. Yu.[1], Suvorov A. Yu.[1], Volel B. A.[1,4], Fomicheva A. V.[1], Belova S. S.[2], Ovsyannikova V. V.[3], Gognieva D. G.[1], Kopylov F. Yu.[1]

Aim. To determine the possible impact of anxiety and depression disorders on the adherence of patients with atrial fibrillation (AF) to anticoagulant therapy.

Material and methods. The study included outpatients with AF of any type. After signing the informed consent, patients filled out questionnaires and scales that determined the level of anxiety and personal predisposition (MMAS-8, MMAS-4, SF-36, SHAI, STAI, HADS, NEO-FFI).

Results. A total of 117 outpatients treated for AF were included. The mean age of patients was 74±5 years (men, 38%). Based on MMAS-4 and MMAS-8 results,

adherent and non-adherent cohorts of patients were formed. Low adherence group had significantly higher situational anxiety according to STAI (45,9±9,9 vs 41,1±10,7, p=0,045) and depression according to HADS (7,9±3,6 vs 5,9±3,5, p=0,018). SF 36 showed that non-adherent patients had a lower general health (41,6±12,9 vs 52,2±20,0, p=0,01). Five-factor model revealed an association between low compliance and low extraversion (21,3±6,6 vs 26,4±7,2, p=0,002). Pharmacokinetic data on blood concentrations of anticoagulants or its metabolites at the second visit were available in 76 (67%) patients. Assessment of pharmacokinetic and compliance data revealed a moderate direct correlation (Matthews correlation coefficient (MCC), 0,345) and a weak direct correlation with the MMAS-8 (MCC, 0,177). The difference in MMAS-4 and MMAS-8 scores between high and low pharmacokinetic adherence groups was significant on both scales (p=0,011 and 0,015, respectively).

Conclusion. The rationale for widespread introduction of standardized questionnaires and scales (MMAS 4, MMAS 8, STAI, HADS, SF 36, Big 5) was shown in order to early identify patients with low adherence to treatment. The results highlight the need for further study of the contribution of psychiatric disorders to low compliance to anticoagulant therapy.

Keywords: atrial fibrillation, compliance, anxiety disorders, depression disorders, anticoagulants, cardiac arrhythmias.

Relationships and Activities: none.

[1]I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; [2]Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Moscow; [3]National Research University Higher School of Economics, Moscow; [4]Mental Health Research Center, Moscow, Russia.

Bogdanova R. S.* ORCID: 0000-0001-5341-9145, Shchekochikhin D. Yu. ORCID: 0000-0002-8209-2791, Suvorov A. Yu. ORCID: 0000-0002-2224-0019, Volel B. A. ORCID: 0000-0003-1667-5355, Fomicheva A. V. ORCID: 0000-0003-3624-0981, Belova S. S. ORCID: 0000-0002-1710-2180, Ovsyannikova V. V. ORCID: 0000-0002-1887-5732, Gognieva D. G. ORCID: 0000-0002-0451-2009, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383.

*Corresponding author:
drbogdanovaradmila@gmail.com

Received: 14.06.2022 **Revision Received:** 21.06.2022 **Accepted:** 30.06.2022

For citation: Bogdanova R. S., Shchekochikhin D. Yu., Suvorov A. Yu., Volel B. A., Fomicheva A. V., Belova S. S., Ovsyannikova V. V., Gognieva D. G., Kopylov F. Yu. Impact of anxiety and depression disorders on adherence to anticoagulant therapy among patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5081. doi:10.15829/1560-4071-2022-5081. EDN ZLDKSX

Фибрилляция предсердий (ФП) — самая распространенная клинически значимая форма аритмий, поражающая от 1 до 4% населения [1, 2]. Наиболее опасным последствием ФП является развитие тромбоэмболических осложнений, вследствие чего большинство пациентов вынуждено пожизненно получать антикоагулянтную терапию (АКТ) [3], эффективность которой во многом определяется приверженностью к лечению [4].

Тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с ФП встречаются чаще, чем в общей популяции и, согласно результатам ряда исследований, могут влиять на приверженность к проводимой терапии, однако имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Отдельной задачей является раннее выявление психиатрической коморбидности у пациентов с ФП, что, возможно, изменит подход к лечению и улучшит приверженность у данной группы больных [5].

Целью настоящей работы является определение возможной взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств и приверженности пациентов с ФП к АКТ.

Материал и методы

Одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование проведено на базе городской поликлиники г. Москвы в период с 10.02.2019 по 30.12.2020.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), выписка из протокола № 03-19.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 18-00-01661(К); КОМФИ 18-00-01659.

Диагноз ФП ставился на основании наличия у пациента зарегистрированного эпизода аритмии с замещением нормальных синусовых зубцов Р быстрыми волнами фибрилляции (f) различных размеров и формы, сопровождающимися неправильными частыми сокращениями желудочков при интактном атриовентрикулярном проведении продолжительностью >30 сек [6]. В исследование включались амбулаторные пациенты с ФП любой формы.

Критерии включения:

— наличие документированной ФП (согласно критериям, описанным выше);

— необходимость назначения АКТ (CHA_2DS_2-VASc ⩾1 балл у мужчин, ⩾2 балла для женщин);

— возраст старше 18 лет;

— возможность регулярного посещения исследовательского центра на протяжении 365 дней после включения в исследование.

Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

Критерии исключения:

— наличие таких психических расстройств, как расстройства шизофренического спектра, пароксизмальные расстройства, употребление психоактивных веществ, биполярное аффективное расстройство, депрессивные расстройства психотического уровня и высокий суицидальный риск;

— наличие противопоказаний к АКТ (индивидуальная непереносимость компонентов препаратов, злокачественные новообразования желудочно-ки-

шечного тракта, тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью), любые коагулопатии, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе с клинически значимым неврологическим дефицитом без проведения нейровизуализации (компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии), позволяющей исключить геморрагическую трансформацию, геморрагический инсульт в анамнезе;

— наличие механических клапанов сердца, умеренно выраженного/тяжелого митрального стеноза, биологических клапанов (если от момента имплантации прошло <3 мес.);

— скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м^2 (CKD-EPI);

— тиреотоксикоз;

— когнитивные нарушения с неспособностью подписать информированное согласие, непонимание значения и возможных последствий клинического исследования;

— беременность и период грудного вскармливания;

— соматическое заболевание в стадии декомпенсации, не позволяющее осуществить адекватную клиническую и психометрическую оценку психического состояния пациента;

— отказ от подписания информированного добровольного согласия.

Протокол исследования

Скрининг и включение в исследование проводились среди пациентов, проходящих амбулаторно-поликлинический прием у врача-кардиолога.

Во время первого визита среди пациентов, соответствующих критериям включения, после подписания информированного согласия проводилось обследование, включающее сбор анамнеза, оценку клинического состояния (измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, аускультация сердца и легких), контроль показателей крови (общий и биохимический анализ — уровень сывороточного креатинина, мочевины, мочевой кислоты, калия, натрия), расчет риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2-VASc, тяжесть симптомов по шкале EHRA, а также регистрация электрокардиограммы.

Включенные в исследование пациента были консультированы смежными специалистами (врачом-психиатром и психологом).

Пациентам были предложены к заполнению следующие опросники и шкалы:

— шкалы Мориски-Грина (MMAS-8 и MMAS-4 [7]) с целью оценки приверженности. Пациент считался приверженным, если сумма баллов была ⩾8;

— опросник SF-36 [8] с целью оценки качества жизни;

— опросник SHAI [9], STAI (тест Спилберга) и опросник HADS [10] с целью оценки уровня тревожности;

— опросник NEO-FFI [11] с целью определения модели личности пациента (Big 5 — нейротизм, экстраверсия, открытость опыту, согласие, сознательность).

В последующем с целью оценки клинического состояния и приверженности к лечению пациенты посещали амбулаторно-поликлиническое исследование через 1 мес. (второй визит), через 3 мес. (третий визит) и через 12 мес. (четвертый визит) от момента включения в исследование. Опросники заполнялись участниками исследования во время каждого визита.

Смежные специалисты (врач-психиатр и психолог) наблюдали пациентов повторно во время второго и третьего визитов, соответственно.

Для более точной оценки приверженности к АКТ помимо заполнения опросников MMAS-8 и MMAS-4 во время второго визита у пациентов также оценивалась концентрация антикоагулянтного (АК) препарата в крови или же его метаболитов. У пациентов, получающих терапию варфарином, оценивалось международное нормализованное отношение (МНО) на каждом визите. Критерием достаточной приверженности выступали значения МНО в диапазоне от 2 до 3 не менее чем в 3 из 4 образцов крови.

Приверженность по всем прочим назначениям, помимо АКТ, в настоящем исследовании не учитывалась.

Конечные точки

— приверженность к АКТ на основании опросников MMAS-4 и MMAS-8;

— приверженность к АКТ на основании результатов фармакокинетического исследования — определения концентрации АК препарата или же его метаболитов в крови.

Статистический анализ. Все количественные переменные проверяли на наличие нормального распределения при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Переменные с нормальным распределением описывались средним значением и стандартным отклонением. Переменные с ненормальным распределением описывались медианой и межквартильным размахом между 25 и 75 перцентилем и сравнивались при помощи непараметрических тестов. Для сравнения групп по количественным переменным использовался t-критерий Стьюдента (при условии нормального распределения) или критерий Манна-Уитни (при ненормальном распределении). Категориальные переменные были представлены в виде абсолютных и относительных значений, для их сравнения, в зависимости от ситуации, использовались критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера.

Для статистического анализа использовались SPSS 22.0 (США). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Различия считались статистически достоверными при значениях $p<0,05$.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов на основании результатов стандартизированных опросников

Показатель	Результаты опросников (баллы)
Ситуативная тревожность (STAI)	43,9±10,03
Личностная тревожность (STAI)	49,25±8,6
Тревога (SHAI)	9,5±4,2
Бдительность (SHAI)	4,9±2,1
Страх (SHAI)	6,2±2,8
Тревога (HADS)	7,15±3,62
Депрессия (HADS)	7,08±3,54
Нейротизм (Big 5)	20,6±7,56
Экстраверсия (Big 5)	23,49±6,9
Открытость (Big 5)	24,23±5,47
Доброжелательность (Big 5)	31,81±6,1
Добросовестность (Big 5)	2,4 [2,2; 5,9]
Физическое функционирование (SF-36)	56,8±23,2
Физическая роль (SF-36)	42 [36,6; 54]
Телесная боль (SF-36)	65,3±26,8
Общее здоровье (SF-36)	47,2±14,5
Жизнестойкость (SF-36)	52,6±20,7
Социальное функционирование (SF-36)	66,2±23,1
Эмоциональная роль	49,4±42,0
Психическое здоровье (SF-36)	64,4±19,4
Физическое здоровье (SF-36)	47,2±6,8
Среднее QL	47,9±6,5

Результаты

Включено 117 пациентов, проходящих амбулаторное лечение в связи с ФП. Средний возраст пациентов 74±5 лет, 38% из них мужчины. Преобладающей формой ФП являлась постоянная — у 57 (49%) пациентов. Пароксизмальная и персистирующая формы встречались у 54 (46%) и 6 (5%) пациентов, соответственно. Средняя продолжительность ФП к моменту включения в исследование составляла 6±1,5 лет. Средняя продолжительность приема АКТ составляла 4±0,75 лет. Ключевыми лекарственными препаратами являлись ривароксабан — у 65 (56%) пациентов, апиксабан — 27 (23%) пациентов, дабигатрана этексилат — 18 (15%) пациентов, варфарин — 7 (6%) пациентов. Пациенты принимали АКТ самостоятельно или под присмотром родственников.

В опросниках, определяющих личностные предиспозиции пациентов, были выделены показатели, позволяющие говорить о наличии тревожных или депрессивных расстройств: в STAI — личностная тревожность, ситуативная тревожность; в SHAI — уровень тревоги, уровень страха; в HADS — уровень тревоги, уровень депрессии; в Big 5 — нейротизм. Общая характеристика пациентов на основании результатов опросников, заполненных при первом визите, дана в таблице 1.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов на основании результатов стандартизированных опросников

Показатель	Группа низкой приверженности (баллы)	Группа высокой приверженности (баллы)	P
Ситуативная тревожность (STAI)	45,9±9,9	41,1±10,7	0,045
Личностная тревожность (STAI)	50,5±8,2	47,7±8,2	0,15
Тревога (SHAI)	9,8±4,3	9,3±4,3	0,66
Бдительность (SHAI)	5,0±2,2	4,7±2,2	0,62
Страх (SHAI)	6,4±2,6	5,8±3,0	0,41
Тревога (HADS)	7,6±3,4	6,1±3,8	0,076
Депрессия (HADS)	7,9±3,6	5,9±3,5	0,018
Нейротизм (Big 5)	21,3±7,7	17,8±8,5	0,05
Экстраверсия (Big 5)	21,3±6,6	26,4±7,2	0,002
Открытость (Big 5)	23,2±5,6	24,3±6,6	0,45
Доброжелательность (Big 5)	31,0±6,1	32,9±8,0	0,27
Добросовестность (Big 5)	2,5±7,4	2,6±8,0	0,03
Физическое функционирование (SF-36)	53,8±28,8	59,5±24,2	0,39
Физическая роль (SF-36)	49,2±40,5	45,0±44,8	0,69
Телесная боль (SF-36)	60,4±26,6	69,8±27,8	0,16
Общее здоровье (SF-36)	41,6±12,9	52,2±20,0	0,01
Жизнестойкость (SF-36)	50,4±20,5	55,7±21,1	0,31
Социальное функционирование (SF-36)	64,5±23,9	67,1±22,9	0,65
Эмоциональная роль	49,4±42,0	59,0±43,6	0,37
Психическое здоровье (SF-36)	57,8±18,3	67,4±20,6	0,05
Физическое здоровье (SF-36)	48,0±7,3	46,8±5,9	0,47
Среднее QL	47,4±6,8	48,7±6,3	0,43

Таблица 3

Соотнесение фармакологической и анкетной приверженности

Шкала	Группа низкой приверженности (баллы)	Группа высокой приверженности (баллы)	p
MMAS	3,0 [2,8; 3,2]	4,0 [3,0; 4,2]	0,011
MMAS-8	3,0 [2,8; 3,2]	8,0 [7,0; 8,2]	0,015

На основании результатов опросника MMAS-4 и MMAS-8 были сформированы приверженные и неприверженные когорты пациентов. Пациенты считались приверженными, если набирали ⩾8 баллов по шкале MMAS-8 или ⩾4 баллов по MMAS-4, и неприверженными при наборе <8 баллов по шкале MMAS-8 или <4 баллов по MMAS-4. В таблице 2 дана сравнительная характеристика пациентов на основании разделения на приверженные и неприверженные когорты.

Было установлено, что в группе с низкой приверженностью достоверно выше показатель ситуативной тревожности STAI (45,9±9,9 vs 41,1±10,7, p=0,045) и депрессии HADS (7,9±3,6 vs 5,9±3,5, p=0,018). При анализе результатов опросника SF-36 в группе с низкой приверженностью был боле низкий показатель общего здоровья (41,6±12,9 vs 52,2±20,0, p=0,01). Использование пятифакторной модели Big 5 позволило выявить связь между неприверженностью и более низким показателем экстраверсии (21,3±6,6 vs 26,4±7,2, p=0,002).

Фармакокинетические данные о концентрации АК препарата в крови или же его метаболитов во время второго визита были доступны у 76 (67%) пациентов. При соотнесении фармакокинетической и анкетной приверженности выявлена умеренная прямая корреляция со шкалой MMAS (0,345 по Мэтью) и слабая прямая корреляция со шкалой MMAS-8 (0,177 по Мэтью). Разница в баллах MMAS-4 и MMAS-8 между группами с высокой и низкой фармакокинетической приверженностью была значимой в обеих шкалах (p=0,011 и 0,015, соответственно) (табл. 3).

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что с помощью опросников и шкал (MMAS-4, MMAS-8, STAI, HADS, SF-36, Big 5) можно уже на этапе первичного амбулаторного обращения к врачу выявить пациентов, предрасположенных к низкой приверженности к АКТ.

Результаты клинических исследований показывают, что депрессивные и тревожные расстройства выявляются как минимум у трети пациентов с ФП [5]. В нашем исследовании результаты опросника STAI [10] показали небольшое, но статистически значимое (p=0,045) преобладание ситуативной тревоги у неприверженных пациентов. Полученные данные подтверждаются в некоторых опубликованных ранее исследованиях, где выявлялась корреляция между реактивными тревожными состояниями и низкой приверженностью к лечению у пациентов с ФП [1]. Согласно другим исследованиям, прямой корреляции между тревожными состояниями и приверженностью пациентов к лечению нет [12]. Существует также гипотеза, согласно которой тревога оказывает положительное влияние на приверженность к лечению у больных кардиологического профиля, т.к. способствует повышению бдительности к собственному здоровью [5]. Считавшаяся положительным фактором, повышающим бдительность пациентов к собственному здоровью, личностная тревога не сыграла важной роли в приверженности. Учитывая обширность баз данных, свидетельствующих как о наличии, так и об отсутствии влияния тревожных расстройств на приверженность к лечению, а также данные нашего исследования, можно сделать вывод о необходимости дополнительной настороженности в отношении пациентов с тревожными расстройствами, принимающими АКТ.

Опросник SF-36 [8] состоит из вопросов, объединенных в разделы, одним из которых является оценка качества жизни. Цель опросника — определение комплексных характеристик физического и психического здоровья. Полученные нами результаты говорят о том, что пациенты с низкой приверженностью склонны более негативно оценивать общее состояние своего здоровья (p=0,01). Дополнительным средством валидизации результатов опросников SF-36 у нас в исследовании служили беседы с психологом.

По данным нашего исследования шкала MMAS-4 [7] лучше, чем MMAS-8, отражает фармакокинетическую приверженность (на основании анализа корреляций концентрации), однако при сравнительном анализе количества баллов в обеих шкалах выявлена разница между приверженными и неприверженными пациентами. Таким образом, применение обеих шкал целесообразно, однако MMAS-4 предпочтительна ввиду большей чувствительности.

Для полноценного анализа связи психических расстройств с приверженностью к АКТ нами также проведен учет отдельных паттернов и расстройств личности на основании опросников NEO-FFI [11]. Была выявлена связь с такими личностными паттернами, как более низкая экстраверсия пациента. Опубликованные ранее данные о влиянии конкретных личностных паттернов на соблюдение рекомен-

даций лечащего врача со стороны пациента крайне разрозненны [12, 13], и наши результаты подчеркивают, что сниженная экстраверсия может являться неблагоприятным прогностическим признаком в отношении приверженности к АКТ.

Ограничения исследования. Ввиду отсутствия стандартизированного протокола лечения решение о дозировках и режимах приема препаратов было оставлено на усмотрение лечащего врача, что могло сказаться на полученных результатах.

Заключение

Обнаружена связь между ситуативной тревогой, депрессией, низким показателем общего здоровья и низкой приверженностью к лечению АК. Личностные предиспозиции, связанные с низкой приверженностью к лечению, определялись с помощью стандартизированных опросников и шкал (MMAS-4, MMAS-8, STAI, HADS, SF-36, Big 5). Показана возможность использования стандартизированных опросников и шкал с целью раннего выявления пациентов с низкой приверженностью к лечению, в т.ч. к АКТ.

Полученные результаты могут быть применены к общей популяции пациентов с ФП.

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

Литература/References

1. Baumgartner C, Fan D, Fang MC, et al. Anxiety, Depression, and Adverse Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation Starting Warfarin: Cardiovascular Research Network WAVE Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(8):e007814. doi:10.1161/JAHA.117.007814.
2. Algalarrondo V, Extramiana F. Épidémiologie et physiopathologie de la fibrillation atriale [Epidemiology and pathophysiology of atrial fibrillation]. Rev Prat. 2020;70(8):894-8. French.
3. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Heart. 2020;106(1):10-7. doi:10.1136/heartjnl-2019-314898.
4. 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.
5. Volel BA, Troshina DV, Fomicheva AV, et al. Impact of mental disorders on adherence to therapy in patients with atrial fibrillation. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020;13(6):530-8. (In Russ.) Волель Б.А., Трошина Д.В., Фомичева А.В. и др. Влияние психических расстройств на приверженность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(6):530-8. doi:10.17116/kardio202013061530.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Hear J. 2021;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):546-7. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(40):4194.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
8. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ. 1992;305(6846):160-4. doi:10.1136/bmj.305.6846.160.
9. Salkovskis PM, Rimes KA, Warwick HM, Clark DM. The Health Anxiety Inventory: development and validation of scales for the measurement of health anxiety and hypochondriasis. Psychol Med. 2002;32(5):843-53. doi:10.1017/s0033291702005822.
10. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:29. doi:10.1186/1477-7525-1-29.
11. Denissen JJA, Geenen R, van Aken MAG, et al. Development and validation of a Dutch translation of the Big Five Inventory (BFI). Journal of personality assessment. 2008;90(2):152-7.
12. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. Am J Cardiol. 2012;109(9):1266-71. doi:10.1016/j.amjcard.2011.12.017.
13. Hart RP, Ball JD, Stutts ML, et al. Correlations for scores on the 180-item version of the MMPI-2 and the Neuroticism scale of the NEO-Personality Inventory. Psychol Rep. 2002;90(1):227-30. doi:10.2466/pr0.2002.90.1.227.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5035
doi:10.15829/1560-4071-2022-5035
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра “СИРЕНА”

Алиева Э.Х.[1,2], Сыромятникова Л.И.[1,3], Эрлих А.Д.[4,5], Шелудько В.С.[1]

Цель. Представить клиническую характеристику и госпитальный прогноз у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. По инициативе рабочей группы врачей разработаны основные принципы наблюдательного проспективного исследования — регистра “СИРЕНА”.

Результаты. Среди включенных в регистр 660 пациентов, ФП диагностирована практически у каждого четвертого пациента — в 22,9% случаев (n=151), что отражает высокую частоту данной аритмии применительно к ТЭЛА. Распространенность ФП соответствовала частоте таких состояний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (23,2%; n=153), сахарный диабет (15,6%; n=103), артериальная гипертензия (АГ) (65,7%; n=400). Диагноз ФП у большинства пациентов основан на данных анамнеза (n=144; 95,4%), впервые зарегистрированный пароксизм ФП верифицирован у 7 пациентов (4,6%). Пациенты с ФП характеризовались более старшим возрастом, значимо более высокой представленностью ХСН (51,2%), АГ (80,8%), хронической болезни почек (18,5%), перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки (23,2%). Важно отметить низкую частоту антикоагулянтной терапии (15,3%) в группе пациентов с ранее диагностированной ФП (n=144). Частота тромболитической терапии в группе пациентов с ФП была значимо ниже 13,9% vs 25,8% среди пациентов без ФП (p=0,026), что обусловлено наличием противопоказаний, гиподиагностикой ТЭЛА. Учитывая преимущественно старческий возраст, высокую коморбидность пациентов с ФП, а также отсутствие амбулаторной антикоагулянтной терапии, госпитальная летальность у пациентов с ТЭЛА и ФП равнялась 31,1% и достоверно отличалась от таковой в группе без ФП 12,6% (p=0,001). В общей группе посмертная диагностика ТЭЛА отмечена в 7,7% случаев (n=51), из них доля пациентов с ФП составила 54,9% (n=28). Возможным объяснением недооценки вероятности ТЭЛА у лиц с ФП было ошибочное объяснение проявлений ТЭЛА (тахипноэ, тахикардия, отеки нижних конечностей) за счет сопутствующей ХСН.

Заключение. Существование настороженности по наличию вероятной ТЭЛА у пожилых пациентов с ФП и проявлениями декомпенсации ХСН, своевременное назначение антикоагулянтной терапии позволят предотвратить как артериальную, так и венозную эмболию.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, регистр “СИРЕНА”, тромбоз глубоких вен, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Пермский государственный университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь; [2]ГБУЗ ПК Клинический кардиологический диспансер, Пермь; [3]ГАУЗ ПК Городская клиническая больница № 4, Пермь; [4]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; [5]ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Алиева Э.Х.* — врач-кардиолог, соискатель, ORCID: 0000-0002-4313-6317, Сыромятникова Л.И. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог высшей квалификационной категории; руководитель сосудистого центра регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8305-1115, Эрлих А.Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Шелудько В.С. — н.с., специалист по статистике, ORCID: 0000-0002-7080-9142.

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

АГ — артериальная гипертензия, ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 24.04.2022
Рецензия получена 23.05.2022
Принята к публикации 20.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Алиева Э.Х., Сыромятникова Л.И., Эрлих А.Д., Шелудько В.С. Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра “СИРЕНА”. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035. EDN ZLWDUR

Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the SIRENA Russian registry

Alieva E.Kh.[1,2], Syromyatnikova L.I.[1,3], Erlikh A.D.[4,5], Sheludko V.S.[1]

Aim. To present the clinical characteristics and in-hospital prognosis in patients with pulmonary embolism (PE) and atrial fibrillation (AF).

Material and methods. On the initiative of a working group of physicians, the basic principles of an observational prospective study (SIRENA registry) have been developed.

Results. Among the 660 patients included in the registry, AF was diagnosed in almost every fourth patient — in 22,9% of cases (n=151), which reflects its high incidence in relation to PE. The prevalence of AF corresponded to such conditions as heart failure (HF) (23,2%; n=153), diabetes (15,6%; n=103), and hypertension (HTN) (65,7% n=400). The diagnosis of AF in most patients is based on the history data (n=144; 95,4%), while the first registered AF episode was verified in 7 patients (4,6%). Patients with AF were characterized by older age, significantly higher prevalence of HF (51,2%), HTN (80,8%), chronic kidney disease (18,5%), stroke or transient ischemic attack (23,2%). It is important to note the low prevalence of anticoagulant therapy (15,3%) in the group of patients with previously diagnosed AF (n=144). The prevalence of thrombolytic therapy in patients with AF was significantly lower than among patients without AF (13,9 vs 25,8% (p=0,026)), which is due to contraindications and underdiagnosis of PE. Given the predominantly senile age, high comorbidity rate in patients with AF, as well as the absence of outpatient anticoagulant therapy, in-hospital mortality in patients with PE and AF was 31,1%, and significantly differed from that in those without AF 12,6% (p=0,001). In the general group, post-mortem diagnosis of PE was noted in 7,7% of cases (n=51), of which the proportion of patients with AF was 54,9% (n=28). A possible explanation for the underestimation of PE in AF patients was an erroneous explanation of its manifestations (tachypnea, tachycardia, lower limb edema) due to concomitant HF.

Conclusion. Suspicion for PE in elderly patients with AF and manifestations of HF decompensation, as well as the timely administration of anticoagulant therapy, will prevent both arterial and venous embolism.

Keywords: pulmonary embolism, SIRENA registry, deep vein thrombosis, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

[1]E. A. Vagner Perm State University, Perm; [2]Clinical Cardiology Dispensary, Perm; [3]City Clinical Hospital № 4, Perm; [4]N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [5]N. E. Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia.

Alieva E. Kh.* ORCID: 0000-0002-4313-6317, Syromyatnikova L. I. ORCID: 0000-0002-8305-1115, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Sheludko V. S. ORCID: 0000-0002-7080-9142.

*Corresponding author: elizabett.alieva@mail.ru

Received: 24.04.2022 **Revision Received:** 23.05.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Alieva E. Kh., Syromyatnikova L. I., Erlikh A. D., Sheludko V. S. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the SIRENA Russian registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035. EDN ZLWDUR

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из наиболее распространенных причин сердечно-сосудистой смертности. В эпидемиологических зарубежных исследованиях ежегодная заболеваемость ТЭЛА составляет до 39-115 человек на 100 тыс. населения [1, 2], что несколько выше в сравнении с отечественными данными 35-40 человек на 100 тыс. [3]. При этом среди всех умерших прижизненный диагноз ТЭЛА установлен в 7% случаев vs 59% встречаемости данного диагноза по данным аутопсии [1, 2], что требует изучения провоцирующих факторов развития ТЭЛА, установления причин, которые определяют гиподиагностику и неблагоприятный прогноз.

В последние годы уделяется повышенное внимание сосуществованию ТЭЛА и фибрилляции предсердий (ФП), т.к. развитие аритмии ассоциировано с двукратным увеличением риска возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а наличие ВТЭО с почти 2-кратным увеличением риска формирования ФП [4, 5]. Распространенность ФП у больных ТЭЛА составляет >18 тыс. на 100 тыс. человек [6]. Доказательства двунаправленной связи между возникновением ФП и ВТЭО получены в когортных исследованиях [6-12]. Оба состояния включают общие факторы риска, такие как пожилой возраст, ожирение, сердечную недостаточность [7, 12-14]. Легочная эмболия определяет развитие ФП за счет перегрузки правых камер давлением на фоне обструкции легочных артерий, а также за счет высвобождения вазоконстрикторных медиаторов и воспалительных цитокинов. ФП, в свою очередь, может привести к тромбообразованию в ушке правого предсердия и как следствие к ТЭЛА [7, 13, 14]. При этом риск развития ФП или ВТЭО максимален в течение первых 5-6 мес. с момента постановки диагноза [7]. Наличие ФП в анамнезе или выявление данной аритмии на момент поступления пациента с ТЭЛА связано с увеличением риска смерти в течение одного и шести месяцев [6, 8].

Изложенное выше определило цель настоящей работы на примере данных регистра больных ТЭЛА “СИРЕНА” представить современную оценку взаимоотношения ТЭЛА и ФП.

Материал и методы

Исследование проведено на основании наблюдательного проспективного исследования — регистра “СИРЕНА”. Продолжительность включения пациентов составила 12 мес. — с 15.02.2018 по 15.04.2019 годов. Принципы организации регистра, критерии включения и невключения, основные анамнестические и клинические характеристики пациентов опубликованы ранее [15]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом участвующих клинических центров. В регистр включались пациенты, госпитализированные с подозрением на ТЭЛА либо на другое заболевание, “маскирующее” ТЭЛА; а также умершие в стационаре, у которых ТЭЛА установлена при проведении патологоанатомического исследования. Основанием для исключения случая из регистра являлась смерть пациента с заключительным клиническим диагнозом “ТЭЛА”, при отсутствии объективных признаков, подтверждающих данный диагноз, и невыполнении патологоанатомического исследования. Прижизненное включение пациента в регистр осуществлялось на основании его письменного добровольного информированного согласия.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью встроенного пакета анализа табличного процессора Excel 2016 MSO, авторского пакета прикладных электронных таблиц “Stat2015”. При оценке статистической достоверности различий (p) в независимых выборках для количественных признаков (при нормальном распределении) применяли сравнение средних (M) с помощью параметрических критериев — двухвыборочный t-критерий, при отсутствии нормального распределения применялся U-критерий Манна-Уитни (U). Для анализа качественных признаков применяли абсолютные частоты встречаемости, показатели распределения (%) и стандартную ошибку относительных долей (m). При оценке статистической достоверности различий (p) использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считались достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Среди включенных в регистр 660 пациентов ФП диагностирована практически у каждого четверто-

Таблица 1

Характеристики пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия/отсутствия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Возраст, Me (Q1; Q3)	63,0 (51,0; 71,0)	73,0 (66,0; 81,0)	0,0001
Женский пол, абс./%	262/52,0%	78/51,7%	0,951
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	39/7,7%	16/10,6%	0,584
Госпитализация с подозрением на ТЭЛА, абс./%	318/62,5%	67/44,4%	0,001
ТГВ в анамнезе, абс./%	94/18,5%	23/15,2%	0,545
Иммобилизация в последние 12 мес., абс./%	66/13,0%	37/24,5%	0,031
Хирургическая операция за последние 12 мес., абс./%	83/16,3%	15/9,9%	0,234
Варикозная болезнь нижних конечностей, абс./%	153/30,0%	48/31,8%	0,842
ХСН в прошлом, абс./%	77/15,1%	77/51,0%	0,0001
Иные ССЗ в анамнезе, абс./%	99/19,4%	68/45,0%	0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, абс./%	37/7,3%	35/23,8%	0,003
АГ в анамнезе, абс./%	314/61,7%	122/80,8%	0,0001
ХБП в анамнезе, абс./%	34/6,7%	28/18,5%	0,027
СД в анамнезе, абс./%	154/30,3%	59/39,0%	0,136
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	36/7,1%	21/13,9%	0,202
ЗНО в анамнезе, абс./%	95/18,7%	25/16,5%	0,594

Примечание: показатели указаны в форме числа пациентов и доли от общего числа в каждой группе.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЗНО — злокачественное новообразование, СД — сахарный диабет, ССЗ — другие сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (стенокардия, стеноз), ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2

Клинические признаки на момент госпитализации в сравниваемых группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Бессимптомно, абс./%	22/4,4%	4/2,7%	0,474
Гипертермия, абс./%	17/3,4%	13/8,7%	0,326
Кровохарканье, абс./%	39/7,8%	12/8,1%	0,962
Кашель, абс./%	83/16,7%	23/15,4%	0,815
Синкопальное/пресинкопальное состояние, абс./%	146/29,4%	38/25,7%	0,494
Боль в груди, абс./%	150/30,1%	32/21,5%	0,109
Одышка, абс./%	436/87,7%	127/85,2%	0,644

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

го пациента — в 22,9% случаев (n=151), что отражает высокую частоту аритмии применительно к ТЭЛА. Распространенность ФП соответствовала частоте таких состояний, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (23,2%; n=153), сахарный диабет (СД) (15,6%; n=103), артериальная гипертензия (АГ) (65,7%; n=400). Диагноз ФП у большинства пациентов основан на данных анамнеза (n=144; 95,4%) и подтверждался на основании исходной электрокардиографии у 10 пациентов с ТЭЛА (6,6%). Впервые зарегистрированный пароксизм ФП, возможно, как осложнение ТЭЛА, верифицирован у 7 пациентов (4,6%) (рис. 1).

В зависимости от наличия/отсутствия ФП сравнение двух групп различий по полу, анамнезу ранее перенесенной ТЭЛА не выявило (табл. 1). При этом пациенты с ФП характеризовались более старшим возрастом 73,0 vs 63,0 лет (p=0,0001), представленностью коморбидной патологии, такой как ХСН, АГ (80,8%), хроническая болезнь почек (ХБП) (18,5%), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) (23,2%), иные атеросклероз ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (21,2%) при сопоставимой частоте СД, хроническая обструктивная болезнь легких, варикозной болезни и хирургических вмешательств. Пациентов с ФП характеризовала более высокая частота иммобилизации в течение последнего года, что может быть проявлением старческой астении у лиц более старшей возрастной категории с высоким процентом коморбидности. Таким образом, высокая частота сочетания ФП и ВТЭО, с одной стороны, отражает патогенез ФП как возраст-ассоциированного состояния, а с другой — возможный вклад аритмии в патогенез ВТЭО.

Таблица 3

Результаты объективного обследования пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Цианоз, абс./%	135/26,5%	52/34,4%	0,174
Асимметрия нижних конечностей, абс./%	49/9,6%	13/8,6%	0,834
Отечность ног, абс./%	170/33,4%	73/47,7%	0,005
Сатурация, %, Me (Q1; Q3)	92,3 (90; 96)	92,2 (90; 96)	0,282
Сатурация <90%, абс./%	112/22%	43/28,5%	0,195
Систолическое АД мм рт.ст., Me (Q1; Q3)	124 (110; 140)	128 (100; 140)	0,143
Систолическое АД ⩽90 мм рт.ст., абс./%	46,0/9%	22/14,6%	0,301
Диастолическое АД мм рт.ст., Me (Q1; Q3)	76,1 (70; 81)	75,0 (70; 80)	0,179
ЧСС уд./мин, Me (Q1; Q3)	93,0 (80,0; 104,0)	100,0 (84,0; 119,3)	0,0001
ЧДД в мин, Me (Q1; Q3)	20,0 (18,0; 24,0)	22,0 (19,0; 24,0)	0,003
Влажные хрипы, абс./%	75/14,7%	45/29,8%	0,005
Набухание шейных вен, абс./%	22/4,3%	15/9,9%	0,295
Вес, кг, Me (Q1; Q3)	87,7 (72; 96)	81 (70,0; 93,5)	0,261

Сокращения: АД — артериальное давление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ЧДД — частота дыхательных движений в минуту, ЧСС — частота сердечных сокращений в минуту.

Таблица 4

Результаты лабораторных исследований у пациентов с ТЭЛА в зависимости от наличия ФП

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Гемоглобин, г/л, Me (Q1; Q3)	133,0 (116,0; 147,0)	131,5 (111; 147)	0,435
Лейкоциты, *10 9/л, Me (Q1; Q3)	9,7 (7,6; 12,3)	10,3 (8,1; 14,3)	0,015
Тромбоциты, *10 9/л, Me (Q1; Q3)	214 (166,5; 268,5)	199 (157; 252)	0,072
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	96,0 (81,0; 119,0)	111,0 (90,0; 138,5)	0,0001
СКФ по Кокрофту-Голту, мл/мин/1,73 м^2, Me (Q1; Q3)	78,0 (55,0; 101,0)	56 (37,8; 73,0)	0,0001
МНО, Me (Q1; Q3)	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,5)	0,030
Положительный тропонин, абс./%	99/33%	22/25,3%	0,275
Повышение D-димера выше критериев нормы, абс./%	232/95,1%	65/91,5%	0,651
D-димер, нг/мл, Me (Q1; Q3)	5000 (2493; 6000)	5000 (2220; 6150)	0,651

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

По клиническим признакам пациенты с ТЭЛА в зависимости от наличия/отсутствия ФП не различались (табл. 2). При объективном обследовании пациенты с аритмией имели проявления, характерные для декомпенсации ХСН, в виде наличия симметричного отека нижних конечностей (p=0,005), тахикардии (p=0,0001), тахипноэ (p=0,03), влажных хрипов в проекции нижних отделов легких (p=0,005) при сопоставимых значениях гемодинамики (табл. 3).

Различий лабораторных показателей по параметрам общего анализа крови не выявлено. Значимый вклад ФП в формирование почечной дисфункции проявился ростом значений креатинина (p=0,001) и медианы скорости клубочковой фильтрации, что соответствовало 3а стадии ХБП (p=0,001) (табл. 4). Сравниваемые группы были сопоставимы по выраженности миокардиального повреждения; доля лиц с повышенным уровнем тропонина не превышала 33%. Гипертромбинемия по показателю D-димера установлена у 9 из 10 пациентов с ТЭЛА вне зависимости от наличия ФП. Однако необходимо отметить, что исследование тропонина и D-димера проведено не во всей группе, а в 57,4 и 47,5% случаев, соответственно.

По данным электрокардиографии нарушения проводимости в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса чаще встречались у пациентов с ФП 11,3% vs 4,1% (p=0,022), как и нарушение процессов реполяризации в виде смещения сегмента ST 23,2% vs 11,2% (p=0,025), при отсутствии различий по полярности зубца Т, а также по доле лиц с деполяризацией желудочков в виде характерного комплекса S_IQ_{III} 20,5% и 25,3% (p=0,37), соответственно.

Анализ ультразвукового исследования, которое выполнено в 85,3% случаев, выявил достоверное снижение фракции выброса левого желудочка у лиц с ФП 53% vs 59% (p=0,0001), более выраженные признаки патологического ремоделирования правых камер сердца в виде атриомегалии, роста среднего

Таблица 5

Данные эхокардиографических исследований в группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
Фракция выброса ЛЖ, %, Me (Q1; Q3)	59,0 (54,0; 63,8)	53,0 (42,0; 60,0)	0,0001
Размер ПЖ, мм, Me (Q1; Q3)	32,0 (28,0; 37,0)	32,0 (29,0; 37,0)	0,902
Размер ПП, мм, Me (Q1; Q3)	45,0 (40,0; 51,0)	51,0 (45,0; 57,0)	0,0001
Размер ПП ⩾40 мм, абс./%	283/55,6%	100/91,7%	0,031
СДЛА, мм рт.ст., Me (Q1; Q3)	48,0 (38,0; 62,0)	54,0 (42,5; 68,0)	0,003
СДЛА ⩾40 мм рт.ст., абс./%	264/51,87%	95/79,8%	0,114
Диаметр лёгочной артерии, мм, Me (Q1; Q3)	27,0 (24,0; 30,0)	28,0 (25,0; 30,0)	0,091
КТ визуализация ТЭЛА, абс./%	423/83,1%	109/72,2%	0,041
Визуализация ТЭЛА (КТ), абс./%	426/83,7%	110/72,8%	0,043

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

Медикаментозная терапия, проводимая в группах

Признак	ТЭЛА без ФП (n=509)	ТЭЛА+ФП (n=151)	P
ТЛТ, абс./%	131/25,8%	21/13,9%	0,026
НФГ, абс./%	223/43,8%	65/43%	0,886
НМГ, абс./%	282/55,5%	82/54,3%	0,822
Варфарин, абс./%	88/17,4%	34/22,5%	0,153
Достижение целевого МНО при приеме варфарина, абс./%	43/48,9%	16/47,1%	0,877
НОАК, абс./%	285/56,2%	81/53,6%	0,631
— Апиксабан, абс./%	37/7,3%	13/8,6%	0,807
— Дабигатран, абс./%	111/21,9%	22/14,6%	0,172
— Ривароксабан, абс./%	148/29,2%	49/32,5%	0,543
Установка кава-фильтра, абс./%	8/1,6%	0	0,768
Тромбэктомия, абс./%	6/1,2%	2/1,3%	0,979
ИВЛ, абс./%	41/8,1%	19/12,6%	0,401
Кислородотерапия в стационаре, абс./%	251/49,5%	95/62,9%	0,012
Антитромбоцитарная или антикоагулянтная терапия при поступлении, абс./%	87/17,1%	51/33,8%	0,002

Сокращения: ИВЛ — искуственная вентиляция легких, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий.

систолического давления в легочной артерии 54,0 vs 48,0 мм рт.ст. (p=0,003) (табл. 5).

В группе ТЭЛА без ФП антитромботическая терапия до поступления в стационар имела место среди 87 человек из 509 пациентов (17,0%). Важно отметить, что антитромботическая терапия из 37 пациентов с перенесенным инсультом/ТИА проводилась в 24,3% случаев (9 человек). Так, прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК) принимал 1 человек, ацетилсалициловую кислоту — 7, клопидогрел — 1. На догоспитальном этапе в группе ТЭЛА и ФП антикоагулянт или антиагрегант принимал 51 пациент из 144 человек с подтвержденной ранее ФП, что соответствовало 35,4%, а применительно к антикоагулянтной терапии — 22 человека (15,3%) (!). В группе с ФП перенесенный инсульт/ТИА диагностированы у 35 больных (23,2%), что повышало вероятность назначения антикоагулянтной поддержки. Однако только 4 человека (14,2%) принимали ПОАК (ривароксабан или дабигатрана этексилат) или парентеральный антикоагулянт (n=1). Ацетилсалициловую кислоту или клопидогрел принимали 7 пациентов с ФП и перенесенными ранее инсультом/ТИА (20%).

При поступлении в стационар частота проведения тромболитической терапии (ТЛТ) в группе пациентов без аритмии равнялась 25,8% (n=131) vs 13,9% (n=21) (p=0,026) в группе с ФП, при более высокой потребности в инсуфляции кислорода 63% vs 50% случаев (p=0,012) (табл. 6). Различие по частоте использования ТЛТ может быть объяснено наличием противопоказаний для ТЛТ у возрастной категории пациентов при наличии коморбидной патологии, а также гиподиагностикой ТЭЛА. За исключением различий по ТЛТ иные варианты антитромботиче-

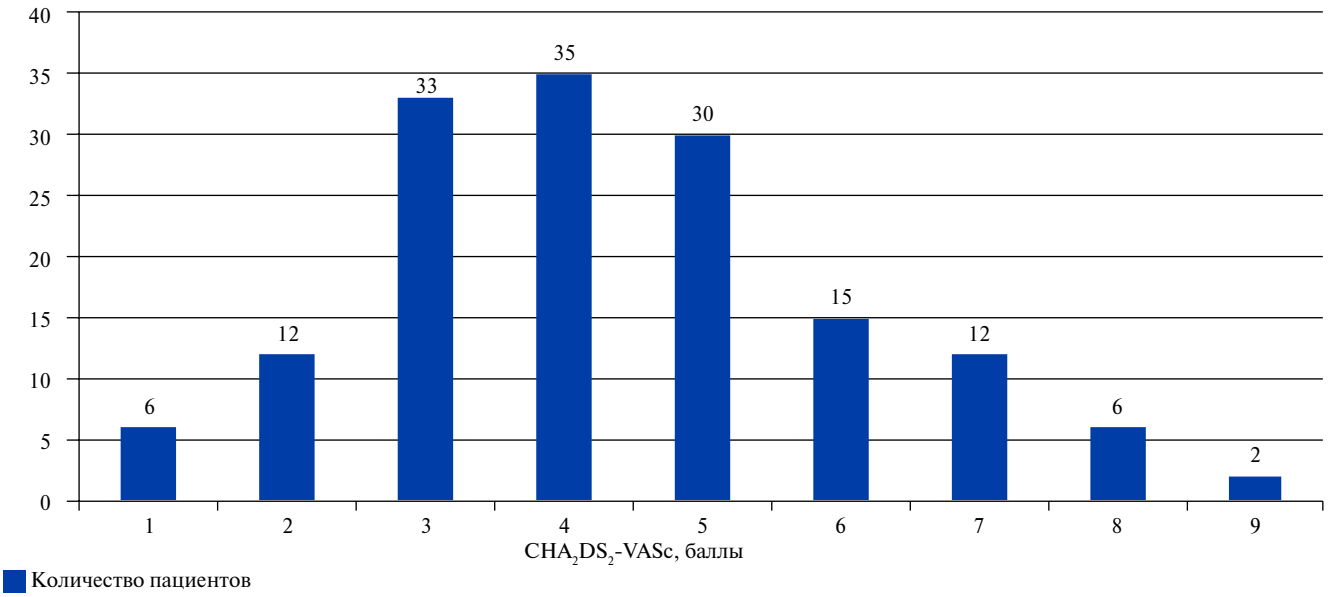


Рис. 1. Распределение пациентов группы ФП в зависимости от количества баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc (абсолютное количество).

Таблица 7

Подекадное распределение частоты ТЭЛА, летальности, посмертной диагностики ТЭЛА в анализируемых группах

Возраст декады, годы	ТЭЛА без ФП (n=509)			ТЭЛА с ФП (n=151)		
	Доля лиц (абс., %)	Летальность (n=64) (абс., %)	Посмертная диагностика (n=23) (абс., %)	Доля лиц (абс, %)	Летальность (n=47) (абс., %)	Посмертная диагностика (n=29) (абс, %)
%	77,1*	12,6**	35,9***	22,9*	31,1**	61,7***
20-29	11 (2,2%)	0	0	1 (0,6%)	0	0
30-39	27 (5,3%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	1 (0,6%)	0	0
40-49	79 (15,5%)	4 (0,8%)	1 (0,2%)	0	0	0
50-59	78 (15,3%)	5 (1%)	2 (0,4%)	14 (9,3%)	2 (1,3%)	1 (0,6%)
60-69	162 (31,8%)	19 (3,7%)	8 (1,6%)	40 (26,5%)	7 (4,6%)	2 (1,3%)
70-79	104 (20,4%)	23 (4,5%)	6 (1,2%)	46 (30,5%)	11 (7,3%)	7 (4,6%)
80-89	38 (7,5%)	8 (1,6%)	4 (0,8%)	41 (27,2%)	21 (13,9%)	14 (9,3%)
90-99	3 (0,6%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	8 (5,3%)	6 (4%)	5 (3,3%)

Примечание: * — доля от общей группы, ** — летальность в исследуемых группах, *** — доля лиц с посмертной диагностикой ТЭЛА среди умерших.

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

ской поддержки (нефракционированный/низкомолекулярный гепарин, варфарин, ПОАК) в рассматриваемых группах были сопоставимы.

Особенностью группы пациентов с ФП была низкая частота прижизненной диагностики ВТЭО. В общей группе посмертная диагностика ТЭЛА имела место в 7,7% случаев (n=51), из них доля пациентов с ФП составила 54,9% (n=28). Умершие пациенты с ТЭЛА и ФП имели старший возраст 81,1±9,5 лет (min-max — 55-94 года) vs 69,8±13,2 лет (min-max — 37-92 года) в группе без аритмии (p=0,006). Возможно утверждать, что гиподиагностика ТЭЛА у лиц с ФП не может быть объяснена атипичным течением заболевания, т.к. по представленности клинических проявлений группы были сопоставимы (табл. 2). С другой стороны, возможным объяснением недооценки вероятности ТЭЛА у лиц с ФП было ошибочное объяснение клинических проявлений ТЭЛА за счет коморбидной патологии, такой как ХСН, АГ. Малую специфичность проявлений ТЭЛА при наличии ФП как маркера коморбидной патологии отражает тот факт, что совпадение заключительного и патологоанатомических диагнозов зафиксировано в 62,5% vs 43,7% случаев (p=0,001) в группе без нарушенного ритма в сравнении с группой с ФП, соответственно.

Учитывая представленные выше характеристики пациентов с ФП, а также отсутствие амбулаторной антикоагулянтной терапии, госпитальная летальность у пациентов с ТЭЛА и ФП была высокой, равняясь 31,1%, достоверно отличалась от таковой

в группе без ФП 12,6% (p=0,001). В зависимости от наличия/отсутствия ФП проведена оценка частоты ТЭЛА по возрастным декадам, а также летальности в группах, доли случаев с посмертной диагностикой ТЭЛА (табл. 7).

Обсуждение

Подтверждение факта двунаправленной взаимосвязи между ТЭЛА и ФП в регистре "СИРЕНА" представлено высокой распространенностью аритмии среди пациентов с ТЭЛА, равной 22,9%, что согласуется с данными других авторов [7, 13]. Частота развития ФП среди больных ТЭЛА значимо выше данного показателя в общей популяции, варьирующего в интервале 0,4-3,0% [5, 6]. В проспективном исследовании в Тромсё в течение 16 лет наблюдения обнаружено, что случай ВТЭО связан с будущим риском ФП (отношение рисков 1,63; 95% доверительный интервал 1,22-2,17) [15], что подтверждает гипотезу о ТЭЛА как драйвере развития ФП с максимально высоким риском возникновения аритмии в первые 6 мес. после индексного события ВТЭО.

Необходимо отметить, что если в общей популяции пациентов с ФП пропорция женщин и мужчин составляет 1,5 к 1, то применительно к популяции больных ТЭЛА данное соотношение равняется 1:1. Ряд клинических признаков, таких как одышка, боль в груди, кровохарканье, синкопальное состояние, десатурация и тахикардия, являются проявлениями как ТЭЛА, так и декомпенсации ХСН на фоне ФП. Схожая клиническая картина определяла гиподиагностику ТЭЛА у больных с ФП, так частота госпитализаций с подозрением на ТЭЛА на 18,1% была выше в группе без сопутствующей ФП (62,5% vs 44,4%). Ошибочное ограничение диагностического поиска у пациента с ФП и проявлениями ХСН ведет к поздней диагностике ТЭЛА. Посмертное включение в регистр чаще отмечалось в группе пациентов при наличии ФП 61,7% vs 35,9%.

Интересно отметить, что имеются данные о более низкой частоте тромбозов глубоких вен у пациентов ФП [7, 11], эти результаты согласуются с представлением о том, что тромбы могут возникать не только в системе глубоких вен, но, возможно, и в правых отделах сердца или образовываться *de novo* в крупных артериях легких. Однако в нашей работе различий по частоте тромбоза глубоких вен в группах в зависимости от наличия/отсутствия ФП не выявлено. Другим заслуживающим внимания предположением, требующим дополнительного исследования, является то, что система оценки CHA_2DS_2-VASc может быть более чувствительной для прогнозирования риска и стратификации ВТЭО у пациентов с ФП [11], а риск ТЭЛА следует учитывать у пациентов с впервые возникшей ФП или с ФП в анамнезе.

Наличие ФП у пациентов с ТЭЛА является независимым предиктором летальности [8]. Данный факт отражает клиническую значимость понимания взаимосвязи между ФП и ТЭЛА. В данной работе продемонстрировано, что наличие ФП при таких сопутствующих факторах, как пожилой и старческий возраст, ХСН, АГ, инсульт и/или ТИА, ХБП, является дополнительным маркером и фактором риска развития ТЭЛА. По данным регистра "СИРЕНА", сочетание ФП и ТЭЛА определяет неблагоприятный жизненный прогноз на госпитальном этапе у каждого третьего пациента (31,3%). Данная ситуация может быть оптимизирована за счет своевременного назначения адекватной антитромботической поддержки. Можно утверждать, что неблагоприятный прогноз у больных с ФП и развившейся ТЭЛА обусловлен крайне низкой частотой амбулаторной антикоагулянтной терапии, равной 15,3%, при наличии к ней абсолютных показаний. Амбулаторная антитромботическая терапия (антиагрегант/ПОАК) у пациентов с перенесенным инсультом/ТИА при отсутствии ФП проводилась только в 24,3% случаев, при наличии ФП в 31,4% случаев. Однако доля лиц с назначенной антикоагулянтной терапией при наличии ФП и инсульта в анамнезе не превышала 15% (!), другая половина пациентов с ФП находилась на неэффективной антиагрегантной терапии.

Ограничения исследования. Регистровый характер исследования с включением разнородной категории пациентов, ограничением периода наблюдения госпитальным этапом. Дополнительными ограничениями являлись отсутствие количественной оценки D-димера и тропонина в 100% случаев, а также облигатной у всех пациентов более развернутой ультразвуковой характеристики дисфункции правых камер (TAPSE, скоростные характеристики кровотока и т.д.), что позволило бы более точно детализировать взаимосвязь патогенеза ТЭЛА и ФП.

Заключение

Причинно-следственная связь между ТЭЛА и ФП обусловлена развитием перегрузки правых камер, высвобождением вазоконстрикторных медиаторов и воспалительных цитокинов, возникновением замедленного кровотока в правом предсердии на фоне аритмии, ведущего к тромбообразованию в правом предсердии с последующей легочной эмболией. Наличие ФП ассоциировано с более старшим возрастом, высоким уровнем коморбидности пациентов, низкой частотой амбулаторной антикоагулянтной терапии, гиподиагностикой ТЭЛА и как следствие неблагоприятным госпитальным исходом в 31,3% случаев. Необходимо формирование настороженности по развитию вероятной ТЭЛА у пожилых пациентов с ФП и проявлениями декомпенсации ХСН, а также усилить работу по своевременному назначению антикоагулянтной терапии при выявлении ФП. У пациентов с ФП своевременное назначение антикоагулянтной терапии и поддержа-

ние высокой приверженности к ней позволит улучшить прогноз по риску развития как артериальной, так и венозной эмболии.

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

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
3. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):103-8. (In Russ.) Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):103-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
4. Bikdeli B, Jiménez D. Atrial fibrillation in the course of pulmonary embolism: just a little smoke, or fuel to the fire? J Intern Med. 2020;287:114-6. doi:10.1111/joim.12999.
5. Waleed KB, Guan X, Li X, et al. Atrial fibrillation is related to lower incidence of deep venous thrombosis in patients with pulmonary embolism. J Thorac Dis. 2018;10(3):1476-82. doi:10.21037/jtd.2018.01.177.
6. Lohani S, Tachamo N, Timilsina B, Nazir S. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: A complicated relationship. Int J Case Rep Images. 2017;8(6):376-9. doi:10.5348%2fijcri-201751-CR-10790.
7. Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16:670-9. doi:10.1111/jth.13974.
8. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: The Tromso study. J Thromb Haemost. 2015;13(1):10-6. doi:10.1111/jth.12762.
9. Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Sobkowicz B. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. Biomed Res Int. 2019;2019:7846291. doi:10.1155/2019/7846291.
10. Bai Y, Yue QM, Sun H, et al. Prevalence and sex- and age-related risk of pulmonary embolism in in-hospital patients with atrial fibrillation: a multicenter retrospective study from China. Ann Transl Med. 2020;8(23):1558. doi:10.21037/atm-20-2718.
11. Liu D, Shi S, Liu X, et al. Retrospective cohort study of new-onset atrial fibrillation in acute pulmonary embolism on prognosis. BMJ Open. 2021;11:e047658. doi:10.1136/bmjopen-2020-047658.
12. Bikdeli B, Abou Ziki MD, Lip GYH. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review. Semin Thromb Hemost. 2017;43:849-63. doi:10.1055/s-0036-1598005.
13. Lin Y-S, Lin M-S, Wu VC-C, et al. Differential Presentations of Arterial Thromboembolic Events Between Venous Thromboembolism and Atrial Fibrillation Patients. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021;8:775564. doi:10.3389%2Ffcvm.2021.775564.
14. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the course of acute pulmonary embolism: clinical significance and impact on prognosis. BioMed Research International. 2017;2017:5049802. doi:10.1155/2017/5049802.
15. Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А. Д., Атаканова А. Н., Дупляков Д. В. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии лёгочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5091
doi:10.15829/1560-4071-2022-5091
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной “Спутник V” (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных COVID-19

Моисеева А. Г.[1], Серова Н. Ю.[2], Шайхутдинова Р. А.[2], Жарова А. С.[2], Коротких А. В.[3], Лидер Р. Ю.[4], Казанцев А. Н.[5]

Цель. Провести анализ частоты развития тромботических осложнений у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной “Спутник V” (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).
Материал и методы. В настоящее проспективное исследование вошло 316 пациентов (группа 1), вакцинированных двумя дозами “Спутником V” (Гам-КОВИД-Вак), госпитализированных в период с 20 ноября 2020г по 1 июня 2021г по причине заражения COVID-19. Во 2 группу вошло 754 невакцинированных больных с положительным результатом полимеразной цепной реакции на наличие SARS-CoV-2.
Результаты. В госпитальном периоде все летальные исходы были зафиксированы у невакцинированных пациентов (группа 1 — 0%; группа 2 — 10,7% (n=87); p<0,0001). Среди невакцинированных статистически чаще наблюдались: тромбоз глубоких вен верхних конечностей (группа 1 — 0,63% (n=2); группа 2 — 5,4% (n=41); p=0,0003), тромбоз глубоких вен нижних конечностей (группа 1 — 2,21% (n=7); группа 2 — 11,4% (n=86); p<0,0001), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (группа 1 — 0%; группа 2 — 3,4% (n=26); p=0,0008), тромбоз артерий нижних конечностей с последующей тромбэктомией (группа 1 — 0,31% (n=1); группа 2 — 12% (n=91); p<0,0001), ретромбоз артерий нижних конечностей после ретромбэктомии (группа 1 — 0,31% (n=1); группа 2 — 8,7% (n=66); p<0,0001), ампутация нижней конечности (группа 1 — 0%; группа 2 — 8,7% (n=66); p<0,0001), комбинированная конечная точка (группа 1 — 3,8% (n=12); группа 2 — 55,2% (n=416); p<0,0001).
В отдаленном периоде наблюдения (125,5±26,5 дней) повторное заражения COVID-19 статистически чаще развивалось у невакцинированных пациентов (группа 1 — 0,63% (n=2); группа 2 — 3,6% (n=24); p=0,007). Все артериальные и венозные тромбозы, ампутации конечности были диагностированы только среди невакцированных пациентов.
Заключение. Вакцинация “Спутником V” (Гам-КОВИД-Вак) предотвращает тяжелое течение COVID-19 с развитием летальных исходов, ТЭЛА, венозных и артериальных тромбозов.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, тромбоз, SARS-CoV-2, спутник V, вакцина, Гам-КОВИД-Вак.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; [2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; [3]Клиника кардиохирургии Амурской государственной медицинской академии Минздрава России, Благовещенск; [4]Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово; [5]Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Моисеева А. Г. — студент, ORCID: 0000-0002-3198-719X, Серова Н. Ю. — студент, ORCID: 0000-0001-5060-3887, Шайхутдинова Р. А. — студент, ORCID: 0000-0001-9089-2505, Жарова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-9474-4972, Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0001-9970-4507, Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

ВСА — внутренняя сонная артерия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОГК — органы грудной клетки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 02.06.2022
Рецензия получена 20.06.2022
Принята к публикации 30.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Моисеева А. Г., Серова Н. Ю., Шайхутдинова Р. А., Жарова А. С., Коротких А. В., Лидер Р. Ю., Казанцев А. Н. Тромбозы у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной “Спутник V” (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5091. doi:10.15829/1560-4071-2022-5091. EDN UUOSVM

Thrombosis in unvaccinated and Gam-COVID-Vac-vaccinated patients with COVID-19

Moiseeva A. G.[1], Serova N. Yu.[2], Shaikhutdinova R. A.[2], Zharova A. S.[2], Korotkikh A. V.[3], Lider R. Yu.[4], Kazantsev A. N.[5]

Aim. To analyze the incidence of thrombotic events in unvaccinated and Gam-COVID-Vac-vaccinated patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).
Material and methods. This prospective study included 316 patients (group 1) vaccinated with two doses of Sputnik V (Gam-COVID-Vac) hospitalized between November 20, 2020 and June 1, 2021 for COVID-19. Group 2 included 754 unvaccinated patients with a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2.
Results. During inhospital period, deaths were recorded only in unvaccinated patients (group 1 — 0%; group 2 — 10,7% (n=87); p<0,0001). Among unvaccinated patients, the following thrombotic events were more common: upper-extremity deep vein thrombosis (group 1 — 0,63% (n=2); group 2 — 5,4% (n=41); p=0,0003), lower-extremity deep vein thrombosis (group 1 — 2,21% (n=7); group 2 — 11,4% (n=86); p<0,0001), pulmonary embolism (PE) (group 1 — 0%; group 2 — 3,4% (n=26); p=0,0008), lower limb arterial thrombosis followed by thrombectomy (group 1 — 0,31% (n=1); group 2 — 12% (n=91); p <0,0001), lower limb arterial retrombosis after retrombectomy (group 1 — 0,31% (n=1); group 2 — 8,7% (n=66); p<0,0001), lower limb amputation (group 1 — 0%; group 2 — 8,7% (n=66); p<0,0001), composite endpoint (group 1 — 3,8% (n=12); group 2 — 55,2% (n=416); p<0,0001).
In the long-term follow-up period (125,5±26,5 days), recurrent COVID-19 developed significantly more often in unvaccinated patients (group 1 — 0,63% (n=2); group 2 — 3,6% (n=24); p=0,007). All arterial and venous thromboses, limb amputations were diagnosed only among unvaccinated patients.
Conclusion. Vaccination with Sputnik V (Gam-COVID-Vak) prevents the severe COVID-19 with the development of deaths, pulmonary embolism, venous and arterial thrombosis.

Keywords: COVID-19, coronavirus disease 2019, thrombosis, SARS-CoV-2, Sputnik V, vaccine, Gam-COVID-Vac.

Relationships and Activities: none.

[1]First Pavlov State Petersburg State Medical University, St. Petersburg; [2]I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; [3]Cardiac Surgery

Clinic, Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; [4]Kemerovo State Medical University, Kemerovo; [5]Aleksandrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russia.

Moiseeva A. G. ORCID: 0000-0002-3198-719X, Serova N. Yu. ORCID: 0000-0001-5060-3887, Shaikhutdinova R. A. ORCID: 0000-0001-9089-2505, Zharova A. S. ORCID: 0000-0001-9474-4972, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0001-9970-4507, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 02.06.2022 **Revision Received:** 20.06.2022 **Accepted:** 30.06.2022

For citation: Moiseeva A. G., Serova N. Yu., Shaikhutdinova R. A., Zharova A. S., Korotkikh A. V., Lider R. Yu. Kazantsev A. N. Thrombosis in unvaccinated and Gam-COVID-Vac-vaccinated patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5091. doi:10.15829/1560-4071-2022-5091. EDN UUOSVM

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) повлияла на все стороны медицины, создав отягощенный прогноз течения известных хронических заболеваний (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.) [1, 2]. Первой и наиболее изученной в мировом масштабе вакциной для профилактики заражения COVID-19 стала вакцина "Спутник V" (Гам-КОВИД-Вак — комбинированная векторная вакцина). Ее эффективность и безопасность была доказана в клинической практике, что позволило сделать вывод о рутинном применении этого препарата для достижения коллективного иммунитета [3, 4]. Однако в отечественной и зарубежной литературе недостаточно работ, посвященных течению COVID-19 у вакцинированных "Спутником V" пациентов.

Целью настоящего проспективного сравнительного исследования стал анализ частоты развития тромботических осложнений у невакцинированных и вакцинированных пациентов вакциной "Спутник V" (Гам-КОВИД-Вак), инфицированных COVID-19.

Материал и методы

В настоящее проспективное исследование вошло 316 пациентов, вакцинированных двумя дозами "Спутником V" (Гам-КОВИД-Вак) в период с 1 ноября 2020г по 1 мая 2021г и госпитализированных в ГБУЗ "Городская Александровская больница", г. Санкт-Петербург в период с 20 ноября 2020г по 1 июня 2021г по поводу заражения COVID-19. Средний период между введением второй дозы вакцины и госпитализацией составил 78,0±23,0 дней. Во всех случаях был получен положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие SARS-CoV-2. Данные пациенты были включены в 1 группу. Средний период госпитализации составил 17,0±4,5 дней. Средний период наблюдения после выписки из стационара составил 125,5±26,5 дней.

В группу сравнения вошло 754 невакцинированных больных с положительным результатом ПЦР на наличие SARS-CoV-2, проходивших лечение в тот же период наблюдения. В рамках исследования производился анализ историй болезни. Отдаленные результаты получались путем телефонного анкетирования пациентов, а также изучения историй болезни повторной госпитализации.

Критерии включения: 1. положительный результат ПЦР на наличие SARS-CoV-2; 2. наличие внебольничной вирусной полисегментарной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК).

Критерий невключения: наличие декомпенсированной коморбидной патологии (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, терминальная стадия онкологического заболевания и т.д.), определяющей тяжесть состояния и требующей лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии с негативным прогнозом течения заболевания.

При развитии тромбоза внутренних сонных артерий (ВСА), артерий нижних конечностей и острой ишемии нижней конечности визуализация поражения осуществлялась при помощи цветного дуплексного сканирования и МСКТ ангиографии. Открытая тромбэктомия из артерий нижних конечностей выполнялась при помощи катетера Фогарти 5F и 3F. Для установки диагноза "тромбоэмболия легочной артерии" (ТЭЛА) пациенту проводилась МСКТ ангиография легких. При развитии венозного тромбоза визуализация поражения осуществлялась при помощи цветного дуплексного сканирования.

При поступлении в стационар всем пациентам с COVID-19 определение схемы лечения (исходная терапия) пациента производилось врачебной подкомиссией на основании актуальной версии "Временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Применялись следующие препараты: фавипировир (с назначением дозировок в зависимости от массы тела), барицитиниб (4 мг 1 раз/сут. в течение 7-14 дней) или тофацитиниб (10 мг 2 раза/сут. в течение 7-14 дней), антикоагулянты (клексан 0,4 мг 2 раза/сут. подкожно), нестероидные противовоспалительные препараты.

При диагностике острого венозного тромбоза и/или ТЭЛА (тромболитическая терапия и открытая тромбэктомия не была показана ни в одном из случаев) назначалась следующая терапия: ривароксабан (1-21 дни 15 мг 2 раза/сут.; после 22 дня 20 мг 1 раз/сут.) + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. + эластичное бинтование нижних конечностей. На амбулаторном этапе настоящие режимы медикаментоз-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика

Показатель	Группа 1 Вакцинированные	Группа 2 Невакцинированные	p	ОШ	95% ДИ
	n=316	n=754			
Возраст, M±m, лет	64,3±5,2	64,6±4,9	0,75		
Мужской пол, n (%)	173 (54,7)	415 (55,0)	0,93	0,98	0,75-1,28
СД, n (%)	52 (16,4)	103 (13,6)	0,23	1,24	0,86-1,79
ХОБЛ, n (%)	27 (8,5)	66 (8,7)	0,91	0,97	0,6-1,55
ХПН, n (%)	39 (12,3)	87 (11,5)	0,71	1,07	0,72-1,61
ЧКВ в анамнезе, n (%)	10 (3,2)	25 (3,3)	0,89	0,95	0,45-2,0
КШ в анамнезе, n (%)	4 (1,3)	7 (0,9)	0,61	1,36	0,39-4,7
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	13 (4,1)	34 (4,5)	0,77	0,9	0,47-1,74
КЭЭ в анамнезе, n (%)	5 (1,6)	9 (1,2)	0,6	1,33	0,44-4,0
Онкологическое заболевание, n (%)	26 (8,2)	57 (7,5)	0,7	1,09	0,67-1,77
Поражение легочной ткани, M±m, %	31,7±12,5	34,1±8,9	0,62		
SpO_2, M±m, %	95,4±2,0	95,0±2,0	0,36		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ной терапии сохранялись со снижением дозировки ривароксабана после 6 мес. лечения до 10 или 20 мг 1 раз/сут. (после осмотра кардиологом/сосудистым хирургом в поликлинике по месту жительства).

При диагностике острого артериального тромбоза и в госпитальном послеоперационном периоде (в первые 3 сут. после тромбэктомии, каротидной эндартерэктомии и т.д.) реализовывалась непрерывная внутривенная инфузия гепарина (15 МЕ/кг массы тела) с коррекцией дозы под контролем активированного частичного тромбопластинвого времени (анализ через каждые 4 ч на базе отделения реанимации и интенсивной терапии, с достижением значения, в 1,5-2,5 раза превышающего норму) с назначением ацетилсалициловой кислоты 100 мг 1 раз/сут. На 4 сут. производился перевод на подкожное введение гепарина в лечебной дозировке (под контролем активированного частичного тромбопластинвого времени) с продолжением реализуемой дезагрегантной терапии. На амбулаторном этапе назначался ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. + ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз/сут. с последующим наблюдением кардиолога и сосудистого хирурга в поликлинике по месту жительства.

Конечными точками, изучаемыми в работе, стали: летальный исход, венозные и артериальные тромбозы (сонные и периферические артерии), ампутация конечности, комбинированная конечная точка (летальный исход + все артериальные и венозные тромбозы + ампутация конечности в результате ретромбоза).

Статистический анализ. Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с помощью критериев Манна-Уитни и хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Анализ динамики поражения легочной ткани проводился с помощью Anova. Анализ выживаемости, свободной от повторного заражения COVID-19 (положительный результат ПЦР на наличие SARS-CoV-2), проводился при помощи теста Каплана-Мейера. Для сравнения кривых выполнялся Logrank test. Для идентификации группы, в которой развитие тех или иных осложнений было наиболее вероятно, рассчитывался коэффициент риска (Hazard ratio). Если коэффициент риска равнялся 1, вероятность манифестации неблагоприятного события в группах одинакова; при значении >1 — неблагоприятное событие с большей вероятностью развивается в 1 группе; при значении <1 — во второй. Различия оценивались как значимые при $p<0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com) и Med Calc 19.2.1 (www.medcalc.org).

Характеристики групп. Группы были полностью сопоставимы по всем клинико-анамнестическим характеристикам (табл. 1).

Больше половины пациентов относились к мужскому полу. У каждого десятого больного определялась следующая хроническая патология: онкологическая, сахарный диабет 2 типа, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца. В единичных случаях в анамнезе пациенты перенесли реваскуляризацию миокарда или головного мозга (табл. 1).

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей пациентов

Показатель	Норма	При поступлении		p	3 сут. после поступления		p	На момент выписки/ летального исхода		p
		Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
АЧТВ, M±m, сек	25-35	29,4±2,7	25,0±1,1	0,27	49,6±2,5	20,2±0,5	0,002	36,6±1,1	18,4±0,7	0,001
Протромбиновое время, M±m, сек	11,5-16,0	12,8±1,2	12,5±0,8	0,59	16,8±1,3	9,8±0,2	0,01	17,1±0,5	9,2±0,6	0,001
D-димер, M±m, нг/мл	<230	363,1±112,3	591,5±163,1	0,02	435,6±112,7	1245,1±136,3	0,001	210,4±36,2	1685,1±361,3	0,0001
Ферритин, M±m, нг/мл	(21,81-274,66)	226,2±85,9	443,8±118,2	0,03	261,2±62,5	794,5±114,2	0,001	131,2±55,3	974,4±63,6	0,0001
СРБ, M±m, мг/л	0-5,0	128,3±48,1	446,0±55,3	0,01	152,6±45,1	584,0±48,3	0,001	64,1±25,2	683,1±82,3	0,0001
Интерлейкин 6, M±m, пг/мл	<7	115,2±71,5	205,4±86,1	0,01	114,1±61,2	244,1±52,6	0,002	24,0±4,0	375,2±32,1	0,0001

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Госпитальные осложнения

Показатель	Группа 1 Вакцинированные	Группа 2 Невакцинированные	p	ОШ	95% ДИ
	n=316	n=754			
Летальный исход, n (%)	0	81 (10,7)	<0,0001	0,01	0,0008-0,21
Тромбоз поверхностных вен верхних конечностей, n (%)	3 (0,94)	10 (1,3)	0,6	0,71	0,19-2,6
Тромбоз глубоких вен верхних конечностей, n (%)	2 (0,63)	41 (5,4)	0,0003	0,11	0,02-0,46
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, n (%)	7 (2,21)	86 (11,4)	<0,0001	0,17	0,08-0,38
Восходящий тромбофлебит большой подкожной вены, n (%)	0	5 (0,6)	0,14	0,21	0,01-3,9
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	0	26 (3,4)	0,0008	0,04	0,002-0,71
Тромбоз ВСА с последующей каротидной эндартерэктомией, n (%)	0	5 (0,6)	0,14	0,21	0,01-3,9
Тромбоз артерий нижних конечностей с последующей тромбэктомией, n (%)	1 (0,31)	91 (12,0)	<0,0001	0,02	0,003-0,16
Тромбоз артерий верхних конечностей с последующей тромбэктомией, n (%)	0	5 (0,66)	0,14	0,21	0,01-3,9
Ретромбоз артерий нижних конечностей после ретромбэктомии, n (%)	1 (0,31)	66 (8,7)	<0,0001	0,03	0,004-0,23
Ампутация нижней конечности, n (%)	0	66 (8,7)	<0,0001	0,01	0,001-0,26
Комбинированная конечная точка, n (%)	12 (3,8)	416 (55,2)	<0,0001	0,03	0,01-0,05

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Результаты

При госпитализации в обеих группах по данным коагулограммы выявлялось повышение D-димера. Отмечалось наличие воспалительного синдрома (повышение ферритина, интерлейкина 6, С-реактивного белка). При этом перечисленные показатели достигли более высоких значений среди невакцинированных больных относительно вакцинированных.

В дальнейшем, на 3 сут. после поступления, среди невакцинированных больных отмечалось значимое снижение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени с сопутствующим ростом вышеперечисленных показателей воспаления. При выписке из стационара D-димер и ферритин в группе вакцинированных, в отличие от второй группы, достиг нормы (табл. 2).

По данным МСКТ ОГК при поступлении в стационар процент вирусного поражения (“матовое стекло”) легких в обеих группах был сопоставим (1 группа: 31,7±12,5%; 2 группа: 34,1±8,9%; p=0,62). По данным контрольной МСКТ ОГК на 7 сут. после госпитализации отмечалась отрицательная динамики увеличения процента поражения легочной ткани в группе невакцинированных больных (1 группа: 28,5±10,7%; 2 группа: 55,6±13,4%; p=0,001). В группе вакцинированных пациентов на всем протяжении госпитального наблюдения регистрировался регресс процентного вовлечения легочной ткани с достижением минимального среднего показателя к моменту выписки (1 группа: 5,4±1,8%; 2 группа: 42,3±14,8%; p=0,003).

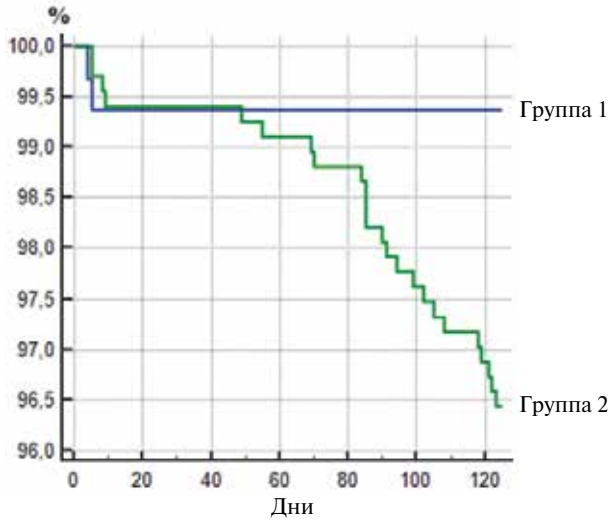
В госпитальном периоде все летальные исходы были зафиксированы у невакцинированных паци-

Таблица 4

Отдаленные осложнения

Показатель	Группа 1 Вакцинированные n=316	Группа 2 Невакцинированные n=673	p	ОШ	95% ДИ
Повторное заражение COVID-19 (положительный результат ПЦР на наличие SARS-CoV-2), n (%)	2 (0,63)	24 (3,6)	0,007	0,17	0,04-0,74
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, n (%)	0	20 (2,9)	0,002	0,05	0,003-0,83
Тромбоз артерий нижних конечностей с последующей тромбэктомией, n (%)	0	16 (2,4)	0,005	0,06	0,003-1,05
Ретромбоз артерий нижних конечностей после ретромбэктомии, n (%)	0	4 (0,6)	0,16	0,23	0,01-4,38
Ампутация нижней конечности, n (%)	0	3 (0,44)	0,23	0,3	0,01-5,88
Комбинированная конечная точка, n (%)	0	44 (6,5)	<0,0001	0,02	0,001-0,36

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.



Пациенты в зоне риска повторного заражения

Группа 1	316	314	314	314	314	314	314
Группа 2	673	669	669	667	665	657	652

Рис. 1. Выживаемость, свободная от повторного заражения COVID-19.

ентов на фоне прогрессирования системной полиорганной недостаточности. Среди них статистически чаще выявлялось больше тромбозов различной локализации. В 18 случаях ТЭЛА сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В других 8 случаях источник ТЭЛА идентифицирован не был.

Как правило, при развитии тромбоза артерий нижних конечностей, в первые сутки после успешно выполненной тромбэктомии у 59 (7,8%) невакцинированных пациентов развился повторный тромбоз с острой необратимой ишемией нижней конечности и последующей ампутацией. В 9 случаях тромбоз артерий нижних конечностей сочетался с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (табл. 3).

Также на фоне нарастания тяжести состояния через 4,5±1,5 дней после госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии было переведено 7 (2,2%) вакцинированных пациентов. Однако после компенсации состояния и регресса интоксикационного синдрома через 2,5±1,5 сут. все больные были переведены в инфекционные отделения. Также в отделение реанимации и интенсивной терапии было переведено 106 (14,05%) невакцинированных пациентов через 2,5±1,0 дней после госпитализации. Из них компенсации состояния с последующим переводом в инфекционное отделение удалось достичь в 43 (5,7%) случаях через 6,5±1,5 дней.

Таблица 5

Риск развития повторного заражения COVID-19 в зависимости от группы

Группы	1	2
1	-	3,0719 95% ДИ 1,3488-6,9962
2	0,3255 95% ДИ 0,1429-0,7414	-

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

В отдаленном периоде наблюдения повторное заражение COVID-19 статистически чаще развивалось у невакцинированных пациентов (табл. 4).

При этом в группе вакцинированных в двух случаях (через 5 дней и через 6 дней, соответственно) реинфекции вероятной причиной стал ложноотрицательный ПЦР тест на госпитальном этапе наблюдения, позволивший выписать больных из стационара (рис. 1).

При сравнении кривых выживаемости посредством Logrank test получены статистические различия (p=0,0075), демонстрирующих большую частоту повторного заражения среди невакцинированных больных.

Согласно анализу Hazard ratio риск повторного инфицирования был также выше среди невакцинированных пациентов (табл. 5).

Повторное заражение в обеих группах не сопровождалась развитием летальных исходов. Однако все артериальные и венозные тромбозы были диагностированы только среди невакцинированных пациентов (табл. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование продемонстрировало, что вакцинация населения "Спутником V" является превентивным фактором тяжелого течения COVID-19. Минимальное количество (n=1) периферических артериальных тромбозов, ТЭЛА в этой когорте больных свидетельствует о менее выраженном воспалительном синдроме и коагулопатии. В единичном случае тромбоз поверхностной бедренной артерии развился на фоне множественных не гемодинамически-значимых (до 60%) стенозов. Выполненная тромбэктомия позволила получить удовлетворительный ретроградный кровоток, однако уже на 2 сут. после вмешательства был диагностирован повторный тромбоз. В этой ситуации было реализовано бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом "Экофлон" с удовлетворительным исходом реваскуляризации и в целом госпитализации. Выбор в пользу аутовенозного кондуита был исключен ввиду наличия у пациента клиники стенокардии, требующей запланированное коронарное шунтирование, что соответствует современным протоколам реваскуляризации в условиях наличия мультифокального атеросклероза [5-10]. Среди же 91 (12,0%) тромбозов артерий нижних конечностей невакцинированных больных 48 (5,4%) развились в "чистых" артериях (без признаков атеросклероза), что демонстрирует основной фактор, предрасполагающий к данному состоянию — инфекционный эндотелиит, оптимальной схемы лечения которого на сегодняшний день до сих пор не разработано [1, 2, 11].

Также нужно отметить, что при госпитализации диагностировался статистически больший уровень концентрации D-димера и воспалительных маркеров у невакцинированных пациентов. В дальнейшем с прогрессивным нарастанием всех лабораторных показателей у невакцинированных, по данным МСКТ ОГК была отмечена отрицательная динамика в нарастании % поражения легких. При вовлечении ⩾80% поражения легочной ткани по результатам МСКТ ОГК у невакцинированных отмечалось формирование артериальных периферических тромбозов различной локализации. Повторный тромбоз после успешно выполненной тромбэктомии в большинстве случаев развивался в 1 сут. после операции, что могло быть связано с поражением дистального микроциркуляторного русла [1, 2, 11, 12]. Таким образом, периферическое сопротивление приводило к стазу и нивелировало эффект от хирургического восстановления магистрального кровотока.

Говоря о наличии венозных тромбозов верхних конечностей среди вакцинированных пациентов, нужно отметить, что генез последних был связан с установкой внутривенного катетера, что исключало связь между инфекционным эндотелиитом и данным состоянием.

Отдельно следует уделить внимание развитию ТЭЛА у пациентов на фоне COVID-19. Как отмечалось выше, в 18 случаях данное осложнение развилось на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей. У других 8 пациентов источник последней дифференцирован не был. Как отмечают Порембская О.Я. и др., в этой ситуации речь идет не о ТЭЛА, а о первичном тромбозе ветвей легочной артерии ввиду развития васкулопатии, обусловленной цитокиновым штормом и вирусным эндотелиитом [13]. По наблюдению авторов, данное состояние является маркером негативного течения COVID-19 и не поддается лечению стандартными схемами антикоагулянтной/дезагрегантной терапии [13].

Также нужно подчеркнуть, что среди вакцинированных пациентов случаев повторного заражения COVID-19 в отдаленном периоде наблюдения диагностировалось статистически меньше, что обусловлено созданием устойчивого иммунитета, обусловленного воздействием вакцины "Спутник V". В свою очередь, у невакцинированных больных реинфекция протекала в средне-тяжелой форме с развитием тромбозов различной локализации в 36 случаях.

Заключение

1. Вакцинация "Спутником V" (Гам-КОВИД-Вак) предотвращает тяжелое течение COVID-19 с развитием летальных исходов, ТЭЛА, венозных и артериальных тромбозов (периферические артерии, ВСА).

2. Вакцинация "Спутником V" (Гам-КОВИД-Вак) эффективно предотвращает повторное заражение COVID-19 на протяжении 125,5±26,5 дней наблюдения после выписки из стационара.

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

Литература/References

1. Petrikov SS, Tyrov IA, Perminov AY, Fomenko NS. Organizational and Informational Support for the Treatment of Patients With COVID-19 in a Multidisciplinary Emergency Hospital. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2020;9(3):308-13. (In Russ.) Петриков С.С., Тыров И.А., Перминов А.Ю., Фоменко Н.С. Организационно-информационная поддержка процессов лечения пациентов с COVID-19 в многопрофильном скоропомощном стационаре. Журнал им. Н.В. Склифосовского "Неотложная медицинская помощь". 2020;9(3):308-13. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-308-313.
2. Kazantsev AN, Chernykh KP, Bagdavadze GS, et al. Rapid popliteal artery release sensu A.N. Kazantsev in acute thrombosis in patients with COVID-19. Russian Journal of

Cardiology. 2021;26(5):4413. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Багдавадзе Г. Ш. и др. Экспресс-выделение подколенной артерии по А. Н. Казанцеву при остром тромбозе на фоне течения COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4413. doi:10.15829/1560-4071-2021-4413.

3. Alkhutova NA, Kovyazina NA, Bardysheva NA, et al. Determination of antibodies of class g to sars-cov-2 after application of the vaccine “Gam-covid-vac” or “Sputnik V” NF Gamaleya Research Center for Electrochemistry, N. A. Medical alphabet. 2021;13:36-41. (In Russ.) Алхутова Н. А., Ковязина Н. А., Бардышева Н. А. и др. Определение антител класса g к sars-cov-2 после применения вакцины “Гам-ковид-вак” или “Спутник V” НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи Н. А. Медицинский алфавит. 2021;13:36-41. doi:10.33667/2078-5631-2021-13-36-40.
4. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung CT, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. Nat Commun. 2021;12(1):4598. doi:10.1038/s41467-021-24909-9.
5. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Novel method for glomus-saving carotid endarterectomy sensu A. N. Kazantsev: cutting the internal carotid artery on the site from external and common carotid artery. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3851. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А. Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3851. doi:10.15829/1560-4071-2020-3851.
6. Tarasov RS, Kazantsev AN, Barbarash LS, et al. The results of an aimed incomplete myocardial revascularization with low invasive and standard technics of coronary bypass. Russian Journal of Cardiology. 2018;(7):47-52. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Барбараш Л. С. и др. Результаты целесообразной неполной реваскуляризации миокарда с использованием миниинвазивной и стандартной техники коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):47-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-47-52.
7. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. Methods of carotid endarterectomy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(9):4445. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Черных К. П. и др. Методы каротидной эндартерэктомии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):4445. doi:10.15829/1560-4071-2021-4445.
8. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, et al. Dynamics of resistant hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with and without carotid body saving. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4253. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А. и др. Динамика резистентной артериальной гипертензии в послеоперационном периоде каротидной эндатерэктомии с сохранением каротидного гломуса и с его отсечением. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4253. doi:10.15829/1560-4071-2021-4253.
9. Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatskaya AD, et al. CarotidSCORE.RU — risk stratification for complications after carotid endarterectomy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А. Н., Хасанова Д. Д., Алпацкая А. Д. и др. CarotidSCORE.RU — стратификация риска осложнений после каротидной эндартерэктомии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031.
10. Belov YuV, Ustinova AS, Yu GK, et al. Long-term outcomes of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):4924. (In Russ.) Белов Ю. В., Устинова А. С., Ю Г. Х. и др. Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):4924. doi:10.15829/1560-4071-2022-4924.
11. Ilonzo N, Judelson D, Al-Jundi W, et al. A review of acute limb ischemia in COVID-positive patients. Semin Vasc Surg. 2021;34(2):8-12. doi:10.1053/j.semvascsurg.2021.04.004.
12. Burley NB, Dy PS, Kalantri S, Razzaq K. Aortic Thrombosis and Acute Limb Ischemia Secondary to COVID Hypercoagulability. Cureus. 2021;13(7):e16171. doi:10.7759/cureus.16171.
13. Porembskaya OYa, Pashovkina OV, Tsaplin SN, et al. Thrombosis in the pulmonary artery system as an important pathomorphological manifestation of new coronavirus infection: results of 7 autopsies and a review of the literature. Surgeon. 2020;9-10:26-38. (In Russ.) Порембская О. Я., Пашовкина О. В., Цаплин С. Н. и др. Тромбоз в системе легочной артерии как важное патоморфологическое проявление новой коронавирусной инфекции: результаты 7 аутопсий и обзор литературы. Хирург. 2020;9-10:26-38. doi:10.33920/med-15-2005-03.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5095
doi:10.15829/1560-4071-2022-5095
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)

Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Шведов И. И., Ванина Д. Д.

Ранняя диагностика предикторов возникновения фибрилляции предсердий (ФП) при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), назначение дополнительной терапии для профилактики аритмии позволят улучшить прогноз пациентов.
Цель. Выявить предикторы возникновения ФП у больных с COVID-19.
Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 1473 пациента, госпитализированных с COVID-19. В зависимости от возникновения ФП пациенты были разделены на 2 группы: в I группу включены 95 больных, у которых во время пребывания в стационаре был диагностирован пароксизм ФП; II группу составили 1378 пациентов, у которых во время пребывания в стационаре ФП не было. Всем больным выполнялись общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиография в 12 отведениях, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, эхокардиография.
Результаты. При проведении КТ органов грудной клетки было обнаружено, что объем поражения лёгочной ткани у больных I группы был достоверно больше, чем у пациентов II группы ($p<0,05$). Число пациентов со значительным поражением легких >50% (КТ-3 и КТ-4) было значительно больше в группе с развитием ФП, чем в группе сравнения. Средние значения сатурации кислорода на воздухе при поступлении в стационар были достоверно ниже у пациентов с диагностированным пароксизмом ФП, чем в группе сравнения ($p<0,05$). При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на развитие ФП у пациентов с COVID-19 были: возраст старше 60 лет, наличие артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, увеличение объема левого предсердия, большой объем поражения легочной ткани и повышение уровня интерлейкина-6.
Заключение. Существуют две группы предикторов, инициирующих ФП при COVID-19: общеизвестные в популяции (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, увеличение объема левого предсердия) и определяющие тяжелое течение COVID-19 (большой объем поражения легких и высокий уровень интерлейкина-6).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, фибрилляция предсердий, предикторы.

Отношения и деятельность: нет.

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

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Тарзиманова А. И.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9536-8307, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Покровская А. Е. — к.м.н., доцент факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-8875-9032, Быкова Е. Е. — ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-4830-624X, Иванников А. А. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-9738-1801, Шведов И. И. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-9722-6097, Ванина Д. Д. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-1959-370X.

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

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — coronavirus disease-19 (новая коронавирусная инфекция 2019), SARS-CoV-2 — severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром).

Рукопись получена 03.06.2022
Рецензия получена 15.06.2022
Принята к публикации 20.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е., Лория И. Ж., Покровская А. Е., Быкова Е. Е., Иванников А. А., Шведов И. И., Ванина Д. Д. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19). *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5095. doi:10.15829/1560-4071-2022-5095. EDN VWXNLB

Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19

Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Loriya I. Zh., Pokrovskaya A. E., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Shvedov I. I., Vanina D. D.

Early diagnosis of atrial fibrillation (AF) predictors in coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the appointment of additional therapy to prevent arrhythmias will improve the prognosis of patients.
Aim. To identify predictors of AF in patients with COVID-19.
Material and methods. This retrospective study included 1473 patients hospitalized with COVID-19. Depending on AF occurrence, the patients were divided into 2 groups as follows: group I included 95 patients with AF episodes during hospitalization; group II consisted of 1378 patients who did not have AF during hospitalization. All patients underwent a complete blood count and urine tests, a biochemical and coagulation blood tests, 12-lead electrocardiography, chest computed tomography (CT), and echocardiography.
Results. Chest CT found that lung tissue involvement in patients of group I was significantly greater than in group II ($p<0,05$). The number of patients with significant lung involvement >50% (CT-3 and CT-4) was significantly higher in the AF group than in the control group. The average room air oxygen saturation upon admission to the hospital were significantly lower in patients with AF than in the comparison group ($p<0,05$). Multivariate analysis showed that following factors have a significant effect on AF development in COVID-19 patients: age >60 years, hypertension, coronary artery disease, heart failure, increased left atrial volume, large lung tissue involvement, and increased interleukin- 6 level.
Conclusion. There are two following groups of predictors initiating AF in COVID-19: generally known (older age, cardiovascular disease, increased left atrial volume) and those that determine the severe COVID-19 course (large lung damage and high interleukin-6 levels).

Keywords: coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2, atrial fibrillation, predictors.

Relationships and Activities: none.

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

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Tarzimanova A. I.* ORCID: 0000-0001-9536-8307, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Loriya I. Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Pokrovskaya A. E. ORCID: 0000-0002-8875-9032, Bykova E. E. ORCID: 0000-0002-4830-624X, Ivannikov A. A. ORCID: 0000-0002-9738-1801, Shvedov I. I. ORCID: 0000-0001-9722-6097, Vanina D. D. ORCID: 0000-0003-1959-370X.

*Corresponding author:
tarzimanova@mail.ru

Received: 03.06.2022 **Revision Received:** 15.06.2022 **Accepted:** 20.06.2022

For citation: Podzolkov V. I., Tarzimanova A. I., Bragina A. E., Loriya I. Zh., Pokrovskaya A. E., Bykova E. E., Ivannikov A. A., Shvedov I. I., Vanina D. D. Predictors of atrial fibrillation in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5095. doi:10.15829/1560-4071-2022-5095. EDN VWXNLB

Коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), остается одной из глобальных проблем современного мирового сообщества[1]. Наряду с поражением органов дыхания, COVID-19 имеет серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы, вызывая повреждение миокарда, тромбоэмболические осложнения и аритмии. Нарушения ритма сердца или проводимости возникают более чем у 20% больных с тяжелым течением COVID-19, наиболее часто диагностируют фибрилляцию предсердий (ФП) [1, 2].

В метаанализе Romiti GF, et al. (2021) при обследовании 187716 пациентов с коронавирусной инфекцией было показано, что распространенность ФП у больных с COVID-19 примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции [3]. В исследовании Bhatia KS, et al. (2021), включавшем 644 пациента с тяжелым течением COVID-19, было выявлено, что у 20 (3,6%) больных на электрокардиограмме впервые был диагностирован эпизод ФП [4].

Появление ФП приводит к росту тромбоэмболических осложнений и ухудшает прогноз больных с COVID-19. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом.

Обсуждается несколько возможных механизмов возникновения ФП при COVID-19: нарушение метаболизма и гипоксия; гипокалиемия, генез которой связан с воздействием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов с развитием вирусного миокардита [1-6].

Остается предметом дискуссий вопрос о предикторах появления ФП у больных с COVID-19. Ранняя диагностика предикторов ФП и назначение дополнительной терапии для профилактики аритмии может улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Изложенные позиции определили цель нашего исследования.

Цель исследования: выявить предикторы возникновения ФП у больных с COVID-19.

[1] Министерство здравоохранения РФ "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" Версия 14 (27.12.2021)".

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 1473 пациента (средний возраст 57,6±3,9 лет) с COVID-19, которые были госпитализированы в УКБ № 4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).

В зависимости от возникновения ФП пациенты были разделены на 2 группы: в I группу включены 95 больных, у которых во время пребывания в стационаре был диагностирован пароксизм ФП; II группу составили 1378 пациентов, у которых во время пребывания в стационаре ФП не было. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 04-21 от 18.02.2021г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Больные I группы были старше, чем пациенты II группы, достоверно чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа. Артериальная гипертензия (АГ) была диагностирована у 88 (92%) больных с ФП и у 772 (56%) пациентов в группе сравнения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 77 (81%) и 358 (26%) больных, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 78 (82%) и 428 (31%) пациентов, соответственно ($p<0,05$). Исследуемые группы были сопоставимы по полу и распространенности ожирения.

Всем больным выполнялись общеклиническое обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма в 12 отведениях, компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA 10.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее среднеквадратического отклонения ±σ. Среднее значение и стандартная ошибка среднего определялись в случае нормальности распределения параметра. В про-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика	I группа	II группа	p
Количество пациентов	95 (100%)	1378 (100%)	-
Средний возраст, лет	75,9±2,3	56,4±3,9	<0,00001
Женщины Мужчины	45 (47%) 50 (53%)	670 (49%) 708 (51%)	0,57709 0,62924
Артериальная гипертензия 1 степени 2 степени 3 степени	88 (92%) 0 (0%) 9 (10%) 79 (90%)	772 (56%) 183 (13%) 195 (14%) 394 (29%)	<0,00001 0,03018 0,44518 <0,00001
ИБС Инфаркт миокарда в анамнезе	77 (81%) 25 (27%)	358 (26%) 104 (8%)	<0,00001 0,00002
ХСН	78 (82%)	428 (31%)	<0,00001
Сахарный диабет 2 типа	34 (36%)	205 (15%)	0,00066
Ожирение	24 (25%)	303 (22%)	0,60119

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 4

Маркеры развития ФП при тяжёлом течении COVID-19

Показатель	RR	95% ДИ	p
Пожилой возраст старше 60 лет	15,172	7,410-31,066	<0,00001
Артериальная гипертензия	8,961	4,179-19,213	<0,00001
ИБС	10,208	6,186-16,843	<0,00001
ХСН	27,429	12,084-62,261	<0,00001
Объём поражения лёгочной ткани >50%	1,694	1,089-2,636	<0,00001
Высокий уровень интерлейкина-6	2,667	1,201-5,921	<0,00001
Увеличение объёма полости ЛП	5,047	2,943-8,656	<0,00001
Снижение ФВ ЛЖ <50%	4,495	2,939-6,875	<0,00001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 2

Маркеры воспаления у больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p
С-реактивный белок, мг/л	90,18 [24,4; 146]	63,47 [12; 93]	0,00023
Интерлейкин-6, пг/мл	144,54 [16,7; 186,6]	129,16 [11,5; 95,7]	<0,00001
Ферритин, ммоль/л	285,4 [105,8; 310,4]	256,2 [93,2; 298,8]	0,06936

Таблица 3

Показатели ЭхоКГ у больных I и II групп

Показатели	I группа	II группа	p
ФВ ЛЖ, %	46,19 [38, 54]	57,54 [55; 62]	<0,00001
КДО ЛЖ, мл	118,32 [98; 129]	110,49 [101; 113]	0,97108
КСО ЛЖ, мл	61,56 [42; 71]	46,99 [41; 49]	0,000006
ТЗС ЛЖ, мм	10,56 [10; 11]	10,1 [10; 11]	0,82301
ТМЖП, мм	11,2 [10; 12]	10,9 [10; 12]	<0,00001
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м^2	104,82 [195; 245]	105,18 [155; 215]	0,00291
Объём ЛП, мл	78,44 [68; 91]	63,5 [58; 69]	<0,00001

Сокращения: КДО — конечный диастолический объём, КСО — конечный систолический объём, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса.

тивном варианте определялся квартильный интервал (25-й, 50-й и 75-й процентили). Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия χ^2. Влияние количественных показателей на развитие аритмии оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p<0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Многофакторный регрессионный логистический анализ применялся с целью определения прогностических маркеров развития событий.

Результаты

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки было обнаружено, что объем поражения лёгочной ткани у больных I группы составил в среднем 44,14±2,15% и был достоверно больше, чем у пациентов II группы — 35,96±2,37% ($p<0,05$). Средние значения сатурации кислорода на воздухе при поступлении в стационар были достоверно ниже у пациентов с диагностированным пароксизмом ФП — 91,93±9,00%, чем в группе сравнения — 94,42±12,50% ($p<0,05$).

Достоверных изменений в параметрах общего анализа крови и общего анализа мочи между группами выявлено не было. При оценке результатов биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19

и пароксизмом ФП наблюдалось достоверное увеличение С-реактивного белка и интерлейкина (ИЛ)-6, чем в группе сравнения (табл. 2). Плазменные концентрации калия находились в пределах нормальных значений и не имели достоверных различий между группами.

При проведении ЭхоКГ было выявлено, что значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у больных I группы были достоверно ниже, чем у пациентов II группы ($p<0,05$). Показатели конечного систолического объёма ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ и объём левого предсердия (ЛП) были достоверно больше у пациентов с ФП, чем у больных без аритмии. Результаты ЭхоКГ представлены в таблице 3.

В нашем исследовании была оценена прогностическая значимость клинических показателей, объема поражения легких, степени гипоксии, уровня плазменных концентраций биохимических маркёров и параметров ЭхоКГ на вероятность возникновения ФП у больных с COVID-19. При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на развитие ФП у пациентов с COVID-19 были: возраст старше 60 лет, наличие АГ, ИБС, ХСН, объем поражения легочной ткани >50%, повышение уровня ИЛ-6, увеличение объема ЛП >70 мл и низкие значения ФВ ЛЖ (<50%). Для каждого маркера были рассчитаны относительный риск и доверительный интервал (табл. 4).

Обсуждение

Появление ФП в большинстве случаев возникает при наличии у больного предрасполагающих факторов, которые приводят к электрофизиологическому и структурному ремоделированию предсердий. Подавляющее большинство больных ФП имеют “вторичную” форму аритмии, возникающую при наличии патологии сердца. В последние годы наиболее частой причиной возникновения ФП считают АГ, при этом отмечается значительное уменьшение пациентов с пороками сердца. В исследовании ALFA было показано, что распространенность ФП значительно увеличивается при появлении выраженной гипертрофии ЛЖ [7, 8]. К наиболее значимым изменениям, способствующим возникновению ФП, относят жировую и амилоидную инфильтрацию предсердной ткани с развитием фиброза и дилатации полости ЛП [7].

Более чем у 20% больных с ФП диагностируют ИБС [9]. До настоящего времени остается предметом для дискуссии вопрос: оказывает ли влияние на течение ФП распространенность атеросклероза коронарных артерий и могут ли неосложненные формы ИБС предрасполагать к появлению аритмии.

ХСН является одной из наиболее частых причин возникновения ФП. У пациентов с ХСН риск развития ФП увеличивает в 5 раз, при этом значительно возрастает риск смерти от тромбоэмболических осложнений. Существует прямая зависимость между стадией недостаточности кровообращения и распространенностью ФП. Так, среди больных с ХСН II-III функционального класса по NYHA ФП диагностируют в 30% случаев, а у пациентов с ХСН IV функционального класса в 30-40% [8].

В нашем исследовании было показано, что возникновение пароксизма ФП во время острого течения COVID-19 достоверно чаще возникало у пациентов пожилого возраста или при наличии сердечно-сосудистых заболеваний — АГ, ИБС или ХСН. Больные с аритмией имели достоверно более низкие значения ФВ ЛЖ и увеличение объема ЛП. Схожие результаты были получены в исследовании Peltzer B, et al. Авторы показали, что наджелудочковые аритмии при COVID-19 возникают достоверно чаще у пациентов пожилого возраста и у больных с АГ [10]. Bhatla A, et al. при исследовании >700 пациентов с COVID-19 выявили взаимосвязь между увеличением возраста пациентов и риском развития ФП [11].

Наряду с общеизвестными предикторами развития ФП в нашем исследовании было установлено, что увеличение объема поражения легких и возрастание воспалительных показателей крови также способствует увеличению риска развития аритмии. В настоящее время доказано, что COVID-19 проявляется развитием системного воспаления [12-14]. В ряде случаев при COVID-19 возникает усиленная активация иммунных клеток, что приводит к “цитокиновому шторму” и повышению в плазме крови уровня цитокинов, таких как ИЛ-1β, ИЛ-2, 6 и 7; интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-α, моноцитарный хемоаттрактантный белок и макрофагальный воспалительный белок [13].

Возрастание уровня воспалительных цитокинов может сопровождаться развитием апоптоза кардиомиоцитов, изменением реполяризации и нарушением проводимости. Некоторые цитокины, такие как ИЛ-6, способствуют возникновению дисфункции эндотелия и активации тромбоцитов, что приводит к острому повреждению миокарда и повышает восприимчивость к аритмиям [14]. Вирус SARS-CoV-2 также индуцирует образование семейства Nod-подобных рецепторов, которые могут значительно изменить функцию ионных каналов, повысить возбудимость предсердной ткани и способствуют развитию ФП.

Заключение

Таким образом, существуют две группы предикторов, инициирующих ФП при COVID-19: общеизвестные в популяции (пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, увеличение объема

ЛП) и определяющие тяжелое течение COVID-19 (высокий уровень ИЛ-6 и объем поражения легких >50%).

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

Литература/References

1. Chazova IE, Mironova OYu. COVID-19 and cardiovascular diseases. Therapeutic Archive. 2020;92(9):4-7. (In Russ.) Чазова И. Е., Миронова О. Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020;92(9):4-7. doi:10.26442/00403660.2020.09.000742.
2. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(5):1003-8. doi:10.1111/jce.14479.
3. Romiti GF, Corica B, Lip GYH, Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2021;10(11):2490. doi:10.3390/jcm10112490.
4. Bhatia KS, Sritharan HP, Chia J, et al. Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia. Heart Lung Circ. 2021;30(12):1834-1840. doi:10.1016/j.hlc.2021.08.001.
5. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
6. Shlyakhto EV, Parmon EV, Berngardt ER, Zhabina ES. Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):4019. (In Russ.) Шляхто Е. В., Пармон Е. В., Бернгардт Э. Р., Жабина Е. С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):4019. doi:10.15829/1560-4071-2020-4019.
7. Rav-Acha M, Orlev A, Itzhaki I, et al. Cardiac arrhythmias among hospitalized Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: prevalence, characterization, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. Int J ClinPract. 2020:e13788. doi:10.1111/ijcp.13788.
8. Zylla MM, Merle U, Vey JA, et al. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19. J. Clin. Med. 2021;10:133. doi:10.3390/jcm10010133.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
10. Kirchhof P, Schotten U. Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. Eur Heart J. 2006;27(24):2919-20. doi:10.1093/eurheartj/ehl374.
11. Murakami N, Tanno M, Kokubu N, et al. Distinct risk factors of atrial fibrillation in patients with and without coronary artery disease: a cross-sectional analysis of the BOREAS-CAG Registry data. Open Heart. 2017;4(1):e000573. doi:10.1136/openhrt-2016-000573.
12. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31(12):3077-85. doi:10.1111/jce.14770.
13. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm. 2020;17(9):1439-44. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
14. Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, et al. COVID-19 Associated Atrial Fibrillation: Incidence, Putative Mechanisms and Potential Clinical Implications. Int J Cardiol Heart Vasc. 2020;30:100631. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100631.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):4810
doi:10.15829/1560-4071-2022-4810
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19

Митрофанова Л. Б.[1], Макаров И. А.[1], Рунов А. Л.[1,2], Вонский М. С.[1,2], Данилова И. А.[1], Сидорин В. С.[1], Моисеева О. М.[1], Конради А. О.[1]

Наличие коронавирусного миокардита остается спорным, несмотря на повышение сердечного тропонина и натрийуретического пептида у многих пациентов.
Цель. Оценить морфологические изменения миокарда у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), и сопоставить их с прижизненным уровнем сердечных биомаркеров.
Материал и методы. Проанализировано 420 историй болезни и 77 аутопсий умерших от COVID-19. В 15 из 77 случаев (19%) с гистологически заподозренным миокардитом выполнялось иммуногистохимическое исследование миокарда с антителами к CD3, CD45, CD8, CD68, CD34, Ang1, VWF, VEGF, HLA-DR, MHC1, C1q, VP1 энтеровирусов, а у 8 пациентов с иммуногистохимически подтвержденным миокардитом (10% от 77) — полимеразная цепная реакция на SARS-CoV-2.
Результаты. Кровоизлияния, тромбоз интрамуральных артерий, некоронарогенные некрозы, инфаркт миокарда и лимфоцитарный миокардит были выявлены в 43, 10, 17, 19 и 10% случаев, соответственно, без присутствия последовательностей генов *N* и *E* коронавируса в миокарде. Определялись дисплазия, гиперплазия и гипертрофия эндотелия сосудов, экспрессия Ang1, VWF, VEGF, MHC1, C1q, VP1 энтеровирусов в 100, 100, 87, 100, 75 и 62% случаев миокардита, соответственно. Не было выявлено значимых корреляций между воспалительными биомаркерами и миокардитом.
Заключение. Основным морфологическим проявлением COVID-19 в миокарде является так называемый эндотелиит с дисплазией и активацией эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу интрамуральных артерий и некрозам. Убедительные доказательства непосредственного участия коронавируса в индукции миокардита отсутствуют.

Ключевые слова: COVID-19, миокард, эндотелиит, иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое исследование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

[1]ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГУП ВНИИМ им. Д. И. Менделеева Росстандарта, Санкт-Петербург, Россия.

Митрофанова Л. Б.* — г.н.с. НИЛ патоморфологии, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ИМО, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Макаров И. А. — врач-патологоанатом, клинический ординатор кафедры патологической анатомии ИМО, ORCID: 0000-0001-6175-8403, Рунов А. Л. — инженер 1 категории НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, ORCID: 0000-0001-9496-4414, Вонский М. С. — и.о. руководителя НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, ORCID: 0000-0003-4061-7411, Данилова И. А. — д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ИМО, ORCID: 0000-0003-0865-5936, Сидорин В. С. — д.м.н., в.н.с. НИЛ патоморфологии нервной системы, ORCID: 0000-0001-5116-1291, Моисеева О. М. — д.м.н., директор Института сердца и сосудов, руководитель, г.н.с. отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Конради А. О. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., зам. генерального директора по научной работе, зав. НИО артериальной гипертензии, зав. кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования Центра Алмазова, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2 типа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОТ-цПЦР — обратная транскрипция цифровой полимеразной цепной реакции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 10.01.2022
Рецензия получена 09.02.2022
Принята к публикации 23.02.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л., Вонский М. С., Данилова И. А., Сидорин В. С., Моисеева О. М., Конради А. О. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810. EDN UXSPMD

Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients

Mitrofanova L. B.[1], Makarov I. A.[1], Runov A. L.[1,2], Vonsky M. S.[1,2], Danilova I. A.[1], Sidorin V. S.[1], Moiseva O. M.[1], Conradi A. O.[1]

The presence of coronavirus-associated myocarditis remains controversial despite elevations in cardiac troponin and natriuretic peptide in many patients.
Aim. To assess the morphological changes in the myocardium of patients who died due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) and compare them with the intravital level of cardiac biomarkers.
Material and methods. A total of 420 hospital charts and 77 autopsies of those who died from COVID-19 were analyzed. In 15 of 77 cases (19%) with histologically suspected myocarditis, an immunohistochemical examination of the myocardium with antibodies to CD3, CD45, CD8, CD68, CD34, Ang1, VWF, VEGF, HLA-DR, MHC1, C1q, VP1 of enteroviruses was performed, and in 8 patients with immunohistochemically confirmed myocarditis (10%) — polymerase chain reaction for SARS-CoV-2.
Results. Hemorrhage, intramural thrombosis, necrosis of non-coronary origin, myocardial infarction and lymphocytic myocarditis were detected in 43%, 10%, 17%, 19% and 10% of cases, respectively, without coronavirus *N* and *E* gene sequences in the myocardium. Dysplasia, hyperplasia and hypertrophy of the vascular endothelium, expression of Ang1, VWF, VEGF, MHC1, C1q, VP1 of enteroviruses were determined in 100, 100, 87, 100, 75 and 62% of cases of myocarditis, respectively. There were no significant correlations between inflammatory biomarkers and myocarditis.
Conclusion. The main morphological manifestation of COVID-19 in the myocardium is the so-called endotheliitis with dysplasia and endothelial activation, leading to hemorrhages, intramural thrombosis and necrosis. There is no convincing evidence of a direct involvement of coronavirus in myocarditis induction.

Keywords: COVID-19, myocardium, endothelitis, immunohistochemical and molecular biological study.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-901 dated November 13, 2020).

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]D. I. Mendeleev Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia.

Mitrofanova L. B.* ORCID: 0000-0003-0735-7822, Makarov I. A. ORCID: 0000-0001-6175-8403, Runov A. L. ORCID: 0000-0001-9496-4414, Vonsky M. S. ORCID: 0000-0003-4061-7411, Danilova I. A. ORCID: 0000-0003-0865-5936, Sidorin V. S. ORCID: 0000-0001-5116-1291, Moiseva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Conradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author: lubamitr@yandex.ru

Received: 10.01.2022 **Revision Received:** 09.02.2022 **Accepted:** 23.02.2022

For citation: Mitrofanova L. B., Makarov I. A., Runov A. L., Vonsky M. S., Danilova I. A., Sidorin V. S., Moiseva O. M., Conradi A. O. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810. EDN UXSPMD

С первых дней пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) появились сообщения об увеличении уровня сердечных биомаркеров (сердечного тропонина и натрийуретических пептидов) у госпитализированных пациентов. Со временем стало очевидным, что повреждение миокарда, оцениваемое на основании анализа биомаркеров, а именно на основании повышения концентрации сердечного тропонина, связано с тяжелым течением инфекции и неблагоприятным прогнозом [1]. В то время как ранние рекомендации различных кардиологических обществ [2, 3] предлагали ограничить тестирование сердечных биомаркеров пациентам с COVID-19 и симптомами острого коронарного синдрома или сердечной недостаточности, многие медицинские учреждения продолжали использовать биомаркеры повреждения миокарда как простой и недорогой инструмент для стратификации риска.

Частота повреждения миокарда среди госпитализированных пациентов с COVID-19 варьирует в широких пределах от 13 до 41%, что обуславливает высокую смертность от сердечно-сосудистых осложнений [4]. Тем не менее частота развития миокардитов по данным текущих публикаций по-прежнему остается весьма неопределенной [5]. При этом дифференциальный диагноз причины повышения уровня тропонина при COVID-19 не всегда очевиден. Наличие миокардита не всегда может быть подтверждено прижизненными исследованиями, даже магнитно-резонансной томографией, что делает крайне актуальным вопрос морфологической диагностики для оценки истинных механизмов поражения сердца.

Цель исследования: оценить морфологические изменения миокарда у пациентов, умерших от COVID-19, и сопоставить их с прижизненным уровнем сердечных биомаркеров.

Материал и методы

В анализ включено 420 историй болезни пациентов с COVID-19, лечившихся в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" летом 2020г, и 77 аутопсийных исследований умерших от COVID-19 в тот же период. У всех больных вирусная инфекция была подтверждена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мазке из носа и зева при жизни и в тканях трахеи, бронха и легких посмертно (нативный материал). Всем пациентам была проведена компьютерная томография (на томографе Somatom Defenition 128 срезов Siemens) и стандартное лабораторное обследование с оценкой клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, Д-димера, ферритина и тропонина I. Также проводились электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования. Среди умерших пациентов было 34 женщины и 43 мужчины в возрасте от 41 до 90 лет. Все больные умерли от острого респираторного дистресс-синдрома на фоне двусторонней сливной вирусной бронхопневмонии на сроке от 1 до 57 сут. после госпитализации. В каждом случае забирался миокард из стенок 4 камер сердца и межжелудочковой перегородки. Проводилось традиционное гистологическое исследование миокарда с окраской гематоксилином и эозином, а в случаях выявления негнойной воспалительной инфильтрации миокарда (в 15 из 77) — иммуногистохимический анализ с антителами к CD3, CD45, CD8, CD68, CD34, Ang1, фактору фон Виллебранда (VWF), VEGF, HLA-DR, MHC1, C1q, VP1 энтеровирусов. Морфометрический анализ включал подсчет среднего количества клеток воспалительного инфильтрата на 1 мм^2 и оценку экспрессии HLA-DR, MHC1, C1q, Ang1, VWF и VEGF в баллах (1 — экспрессия на единичных клетках и сосудах, 2 — на 1/3 клеток, 3 — на 1/2-2/3 площади препарата, 4 — на всех исследуемых клетках).

В случаях вирусного миокардита, подтвержденных иммуногистохимическим анализом (в 8 случаях), содержание геномной рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса SARS-CoV-2 в образцах оценивали, используя двухшаговый метод цифровой ПЦР после обратной транскрипции (ОТ-цПЦР) в соответствии с рекомендациями CDC центра Китая для гена *N* и клиники Charite для гена *E* [6, 7]. Препараты РНК выделяли из пяти последовательных срезов FFPE блоков ткани миокарда левого желудочка, используя наборы AllPrep DNA/RNA FFPE Kit (QiaGen, 80234). Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoScientific, K1632) со специфическими праймерами и случайными олигогексамерами. Реакцию цифровой капельной ПЦР проводили с использованием смеси ddPCR Supermix for Probes (Bio-Rad, #1863026). В качестве положительного

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели пациентов с COVID-19 и у пациентов с подтвержденным иммуногистохимическим диагнозом миокардита

	Все пациенты	Умершие	Выписанные	Пациенты с миокардитом
Средний возраст (лет)	66,7±1,1	71,1±1,2	61,9±1,1	65,2±6,6
Средняя продолжительность госпитализации (дни)	19,0±0,9	16,7±1,2	18,7±1,3	17,6±6,7
С-реактивный белок (мг/л)	84,6±0,2	121,5±7,6	54,4±4,5	173,4±22,7
D-димер (нг/мл)	3,1±0,2	4,0±0,3	2,4±0,2	2,3±0,8
Тропонин (нг/мл)	3,6±0,5	3,8±0,5	3,9±0,6	1,9±0,6
Ферритин (мкг/л)	940,2±63,9	1361,1±83,9	608,9±39,7	1473±138
Прокальцитонин (нг/мл)	3,2±0,4	4,6±0,5	2,6±0,4	1,8±0,6
Лимфоциты (x10^9/л)	1,7±0,1	2,0±0,2	1,6±0,1	0,7±0,4
Поражения легких при КТ при поступлении (в %)	44,7±2,0	52,0±2,1	40,8±1,8	71,1±12,3
Средняя ФВ ЛЖ при поступлении (в %)	53,1±1,0	52,8±1,1	53,0±1,0	52,8±8,6
SpO_2 (в %)	92,1±1,0	88,1±0,8	92,8±0,9	89,6±2,4

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

контроля выделения применяли ОТ-цПЦР мРНК гена β-актина.

Статистический анализ проводился с помощью Statistica v.10 software (StatSoft, Россия). Для нормальных распределений значимость различий в количественных характеристиках интерпретировали с использованием t-критерия Стьюдента при требуемом уровне значимости $p<0,05$. Корреляционный анализ был выполнен с помощью U-критерия Манна-Уитни и последующей оценки достоверности с помощью таблицы критических значений U-критерия при требуемом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, лечившихся в Центре от коронавирусной инфекции, составил 66,7±1,1 лет, умершие пациенты были на 10 лет старше выживших (табл. 1). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет.

При анализе анамнестических данных ИБС документирована у 43 умерших пациентов (56%), у 49 (64%) выявлена артериальная гипертензия, у 20 (26%) — сахарный диабет, у 9 (12%) — хроническая цереброваскулярная болезнь с острым нарушением мозгового кровообращения, у 12 (16%) — онкологические заболевания, у 3 (4%) — хроническая обструктивная болезнь легких, у 1 — хроническая ревматическая болезнь сердца (2%), у 1 (2%) — ВИЧ-инфекция. Среднее количество койко-дней у умерших пациентов было 14,7±2,5.

У умерших и выживших пациентов отмечены значимые различия по следующим показателям:

Таблица 2

Клинико-лабораторные показатели умерших пациентов с гистологическим диагнозом миокардита

	Пол, возраст	Ведущие жалобы	Лабораторные данные	Тропонин	ФВ	КТ	Сопутствующая патология	Нарушения ритма
1	М, 56	Кашель, заложенность в грудной клетке Поступил на 11-ый день от появления симптомов	Ферритин 2854 (мкг/л) СРБ 255 (мг/л) Лимфоциты 1,0 x10^9/л D-димер 4920 (нг/мл) Прокальцитонин 0,5 (нг/мл)	0,27	ЭхоКГ не проводилось	70%	ГБ Ожирение 3	ПВЛНПГ
2	Ж, 62	Кашель, одышка, заложенность в грудной клетке, аносмия Поступил на 4-ый день от появления симптомов	СРБ 50 (мг/л) Лимфоциты 0,56 x10^9/л D-димер 4900 (нг/мл) Прокальцитонин 0,072 (нг/мл)	0,39	ЭхоКГ не проводилось	90%	СД ГБ	ПВЛНПГ
3	Ж, 53	Нет из-за крайне тяжелого состояния	СРБ 178 (мг/л) Лимфоциты 2,1 x10^9/л D-димер 4070 (нг/мл) Прокальцитонин 0,38 (нг/мл)	Не измеряли	ЭхоКГ не проводилось	90%	Ожирение 3 Пневмоторакс	ЭКГ нет
4	М, 71	Сухой кашель, диарея, слабость Поступил на 4-ый день от появления симптомов	Ферритин 3175 (мкг/л) СРБ 155 (мг/л) Лимфоциты 0,6 x10^9/л D-димер 1475 (нг/мл) Прокальцитонин 0,45 (нг/мл)	1,5	47%	85%	Ожирение 3 ИБС: ПИКС ГБ СД 2 типа	Предсердная экстрасистолия

Таблица 2. Продолжение

	Пол, возраст	Ведущие жалобы	Лабораторные данные	Тропонин	ФВ	КТ	Сопутствующая патология	Нарушения ритма
5	М, 61	Одышка Тяжесть в грудной клетке	Ферритин 2000 (мкг/л) СРБ 250 (мг/л) Лимфоциты 0,7 x10^9/л D-димер 1160 (нг/мл) Прокальцитонин 0,94 (нг/мл)	0,74	ЭхоКГ не проводилось	80%	ГБ, ИБС, ХСН 2а СД 2 типа Гидронефроз справа Анемия тяжелой степени	ФП, желудочковая экстрасистолия
6	Ж, 82	Заторможена, нарушена ориентация в пространстве и времени	Ферритин 378 (мкг/л) СРБ 94 (мг/л) Лимфоциты 0,8 x10^9/л D-димер 700 (нг/мл) Прокальцитонин 0,7 (нг/мл)	2,37	30%	10%	ИБС: ПИКС ГБ, ХСН 2а Энцефалопатия смешанного генеза	Нет нарушений ритма
7	М, 55	Сухой кашель, одышка Заложенность в грудной клетке Поступил на 2-ой день от появления симптомов	Ферритин 600 (мкг/л) СРБ 76 (мг/л) Лимфоциты 0,77 x10^9/л D-димер 722 (нг/мл) Прокальцитонин 0,45 (нг/мл)	2,63	62%	50%	СД 2 типа Ожирение 3	Нет нарушений ритма
8	Ж, 86	Слабость Горечь во рту Поступила на 7-ой день от появления симптомов	Ферритин 420 (мкг/л) СРБ 280 (мг/л) Лимфоциты 0,68 x10^9/л D-димер 1280 (нг/мл) Прокальцитонин 0,43 (нг/мл)	0,03	68%	25%	ИБС, ГБ, ХСН 2б Энцефалопатия смешанного генеза	ФП
9	М, 62	Нет из-за крайне тяжелого состояния Поступил на 5-ый день от появления симптомов	-	-	ЭхоКГ не проводилось	75%	ИБС, ГБ, ХСН 2а	Нет нарушений ритма
10	М, 59	Сухой кашель, одышка Заложенность в грудной клетке Потливость Поступил на 3-ий день от появления симптомов	Ферритин 420 (мкг/л) СРБ 390 (мг/л) Лимфоциты 0,03 x10^9/л D-димер 1550 (нг/мл) Прокальцитонин 0,05 (нг/мл)	0,02	ЭхоКГ не проводилось	85%	ГБ Саркоидоз лёгких Трёхростковая цитопения	НБПНПГ
11	Ж, 82	Нет из-за крайне тяжелого состояния	Ферритин 2000 (мкг/л) СРБ 313 (мг/л) Лимфоциты 0,01 x10^9/л D-димер 1317 (нг/мл) Прокальцитонин 0,49 (нг/мл)	0,82	ЭхоКГ не проводилось	90%	ГБ, ИБС, ХСН 2а СД 2 типа ФП Анемия тяжелой степени	Нет нарушений ритма
12	М, 62	Сухой кашель Слабость	Ферритин 2000 (мкг/л) СРБ 81,4 (мг/л) Лимфоциты 1,58 x10^9/л D-димер 1470 (нг/мл) Прокальцитонин 0,42 (нг/мл)	1,21	ЭхоКГ не проводилось	70%	ГБ, ИБС, ХСН 2а	НБПНПГ
13	Ж, 68	Заторможена, нарушена ориентация в пространстве и времени	СРБ 161 (мг/л) Лимфоциты 0,57 x10^9/л D-димер 1300 (нг/мл) Прокальцитонин 0,35 (нг/мл)	0,12	ЭхоКГ не проводилось	64%	ГБ, ИБС, ХСН 2а ЦВБ Ожирение	НБПНПГ ФП
14	Ж, 59	Сухой кашель Слабость Головная боль Одышка Поступила на 12-ый день от появления симптомов	Ферритин 492 (мкг/л) СРБ 41 (мг/л) Лимфоциты 0,43 x10^9/л D-димер 3060 (нг/мл) Прокальцитонин 1,25 (нг/мл)	0,00	70%	90%	Бронхиальная астма СД ГБ	НБПНПГ ФП
15	М, 60	Сухой кашель Слабость Головная боль Одышка Поступил на 10-ый день от появления симптомов	Ферритин 2000 (мкг/л) СРБ 103 (мг/л) Лимфоциты 0,3 x10^9/л D-димер 1317 (нг/мл) Прокальцитонин 4,7 (нг/мл)	0,09	40%	92%	ОПН Нефрэктомия в анамнезе ИБС, ГБ, ХСН 2а	Нет нарушений ритма

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, ОПН — острая почечная недостаточность, ПВЛНПГ — полная блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

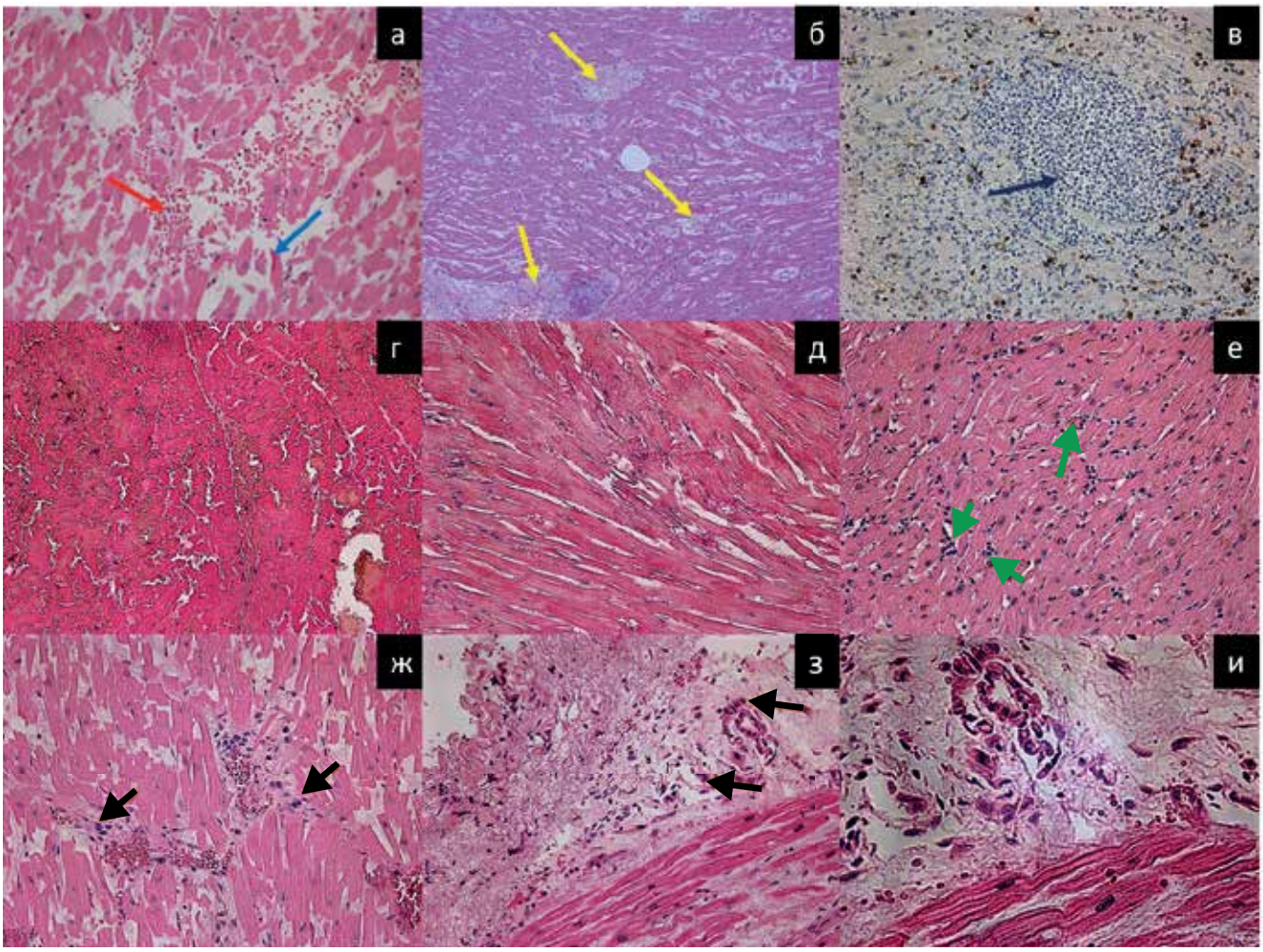


Рис. 1. Морфологическое исследование миокарда пациентов с COVID-19. (**а**) кровоизлияние в строму (указаны красной стрелкой), фрагментация мышечных волокон (указана синей стрелкой); гематоксилин и эозин, х200. (**б**) отек стромы миокарда с выпотом фибрина (указано жёлтыми стрелками); гематоксилин и эозин, х100. (**в**) гнойничковый миокардит с инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами (указано синей стрелкой), окруженными Т-активированными лимфоцитами (коричневое окрашивание CD3 по периферии гнойничка); х200. (**г**) геморрагический ИМ с полным кариолизисом; гематоксилин и эозин, х100. (**д**) ишемический ИМ; гематоксилин и эозин, х100. (**е**) лимфоцитарный миокардит. Агрессивное вклинение лимфоцитов в кардиомиоциты (указано зелёными стрелками); гематоксилин и эозин, х200. (**ж**, **з**, **и**) крупные, полиморфные клетки в зоне сосудов в миокарде (указаны черными стрелками) с фрагментацией мышечных волокон (**ж**) и перикарде (**з**, **и**); гематоксилин и эозин, х200; х400.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

С-реактивный белок, D-димер, ферритин, прокальцитонин, процент поражения лёгочной паренхимы при компьютерной томографии (t-критерий Стьюдента при требуемом уровне значимости $p<0,05$). У большинства больных наблюдалась лимфопения, как среди выписанных, так и среди умерших.

У большинства больных с миокардитами (75%), подтвержденными иммуногистохимическим анализом, выявлено повышение тропонина I. Эхокардиографическое исследование проводилось только в 25% случаев. Лимфопению мы наблюдали в 7 из 8 случаев вирусного миокардита. Статистически достоверно процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов с миокардитом был выше, чем у всех пациентов ($71,1\pm12,3\%$ vs $44,7\pm2,0\%$ при $p<0,05\%$).

При гистологическом исследовании сердца у 33 (43%) больных наблюдались множественные кровоизлияния в миокард (рис. 1 а), у 8 (10%) — тромбы в интрамуральных артериях, у 13 (17%) — некоронарогенные некрозы, у 7 (9%) — выраженный отек стромы с отложением фибрина в интерстиции (рис. 1 б), у 11 (14%) — скопления макрофагов в строме, у 3 (4%) — гнойничковый миокардит (рис. 1 в), у 4 (5%) — инфильтративный васкулит, у 1 (1%) — лимфоцитарный перикардит, у 7 (9%) — фрагментация мышечных волокон, у 4 (5%) — лейкоцитарные стазы, у 8 (10%) — очаговое плазматическое пропитывание стенок интрамуральных артерий, у 20 (26%) — выраженная гипертрофия миокарда, у 2 (3%) — липоматоз, у 14 (18%) — постинфарктные рубцы, у 5 (6%) — геморрагический инфаркт миокарда (ИМ) (рис. 1 г),

Таблица 3

Морфологические показатели пациентов с иммуногистохимическим диагнозом вирусного миокардита

	Изменения в миокарде	CD3	CD68	MHC1	HLA-DR	C1q	VP1 энтеровирусов	VEGF	Ang1	VWF
1	Лимфоцитарный миокардит	15	1	4	2	0	0	0	На эндотелии 2, в КМЦ 4	3
2	Лимфоцитарный миоперикардит	20	8	4	2	2	На эндотелии сосудов и в 50% КМЦ	На эндотелии 4, в КМЦ 0	На эндотелии 4, в КМЦ 4	3
3	Некоронарогенные некрозы, тромбы в МИМА, лимфоцитарный миокардит	11	6	3	0	1	0	На эндотелии 4, в КМЦ 2	На эндотелии 4, в КМЦ 4	1
4	Лимфоцитарный миокардит	8	14	4	1	2	Только на эндотелии	На эндотелии 4, в КМЦ 0	На эндотелии 4, в КМЦ 2	4
5	ОИМ, лимфоцитарный миокардит	15	32	3	0	2	Только на эндотелии	На эндотелии 2, в КМЦ 2	На эндотелии 4, в КМЦ 3	4
6	Некрозы, тромбы в артериях, лимфоцитарный миокардит	37	2	4	3	3	На эндотелии и в 70% КМЦ	На эндотелии 4, в КМЦ 2	На эндотелии 2, в КМЦ 4	1
7	Лимфоцитарный миокардит	21	0	4	4	0	0	На эндотелии 3, в КМЦ 1	На эндотелии 4, в КМЦ 4	1
8	Лимфоцитарный миокардит	16	20	4	0	3	Только на эндотелии	На эндотелии 3, в КМЦ 0	На эндотелии 4, в КМЦ 4	4

Сокращения: КМЦ — кардиомиоцит, МИМА — мелкие интрамиокардиальные артерии, ОИМ — острый инфаркт миокарда, Ang — angiopoietin, CD — cluster of differentiation, HLA-DR — Human Leukocyte Antigen — DR isotype, MHC1 — major histocompatibility complex, VEGF — vascular endothelial growth factor, VWF — von Willebrand factor.

Таблица 4

Корреляционный анализ между воспалительными биомаркерами и наличием или отсутствием иммуногистохимически подтвержденного миокардита

U-критерий	Ферритин	СРБ	Лимфоциты	Прокальцитонин	D-димер	Тропонин
$U_{выборки\ с\ миокардитом}$	20	28	22	28,5	30,5	31
$U_{выборки\ без\ миокардита}$	19	31	37	30,5	28,5	18
$U_{критическое}$	1	7	7	7	7	4

Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

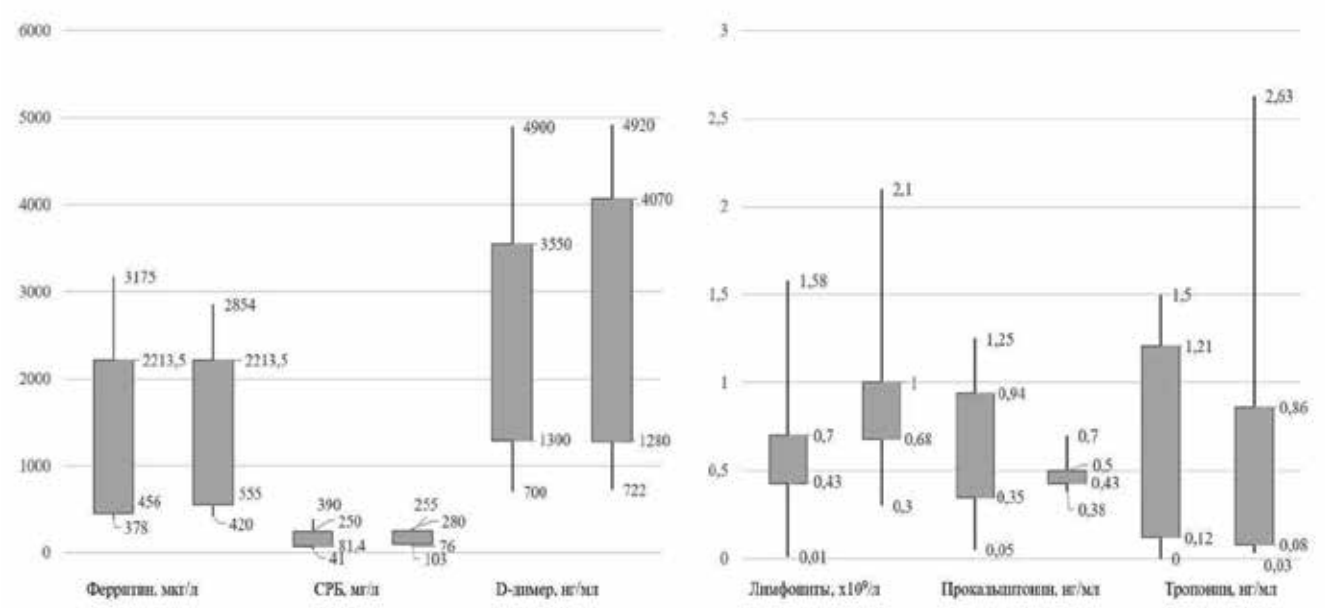


Рис. 2. Основные статистические показатели клинико-лабораторных изменений у пациентов с гистологическим подозрением на лимфоцитарный миокардит.
Примечание: столбцы диаграммы слева в парах отражают характеристики выборки биомаркеров у пациентов с иммуногистохимически подтверждённым миокардитом, столбцы справа — характеристики выборки неподтвержденного иммуногистохимическим исследованием миокардита. Цифры над верхними вертикальными линиями отображают максимальные значения данных выборок, цифры под нижними вертикальными линиями — минимальные значения. Верхние цифры справа у широких столбцов отображают верхний квартиль выборки, нижние цифры справа у широких столбцов — нижний квартиль выборки.
Сокращение: СРБ — С-реактивный белок.

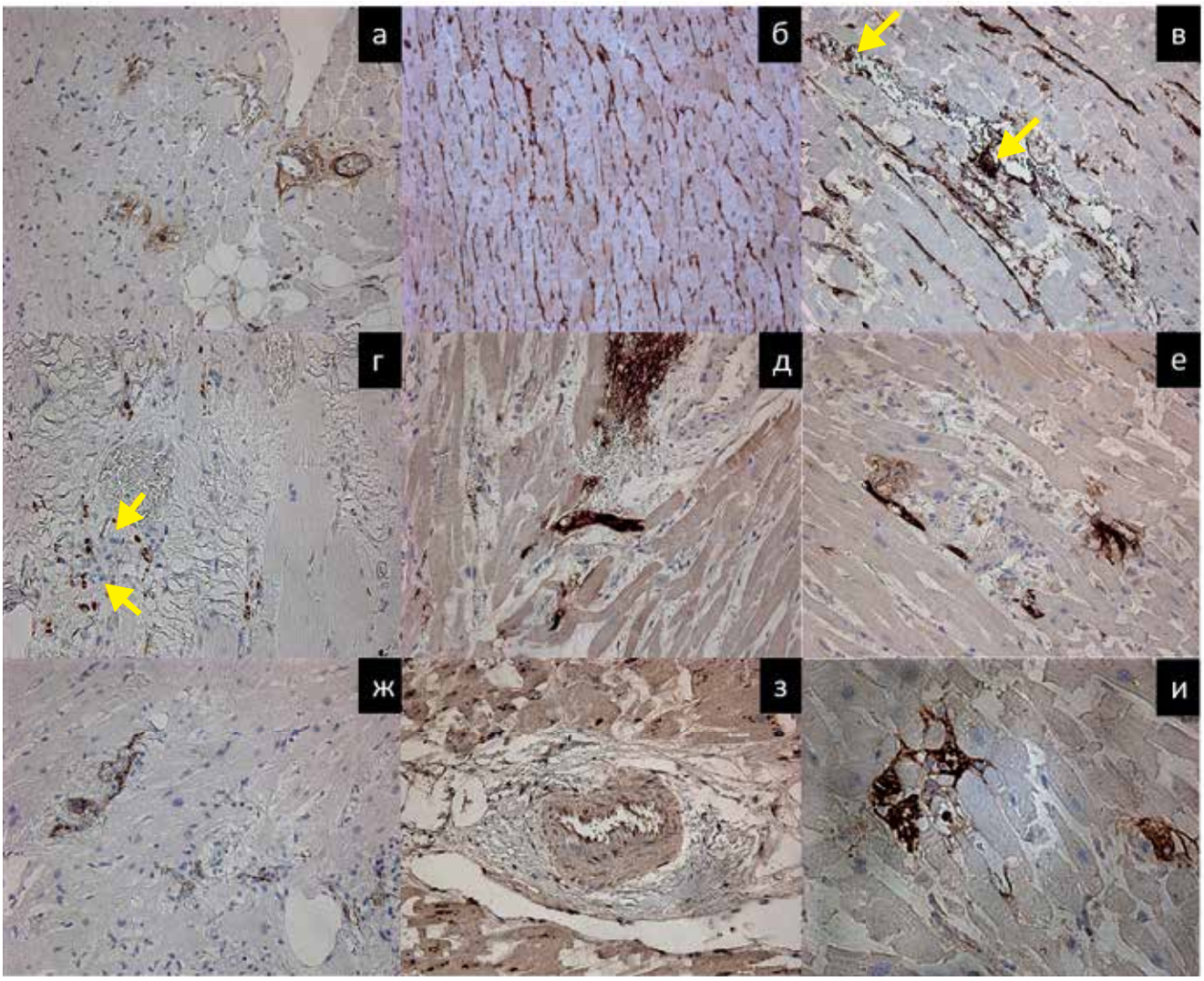


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентов с COVID-19. (**а**) экспрессия C1q — компонента комплемента на сосудах и клетках инфильтрата. (**б**) выраженная экспрессия VP1 энтеровирусов на сосудах и умеренная — в саркоплазме кардиомиоцитов. (**в**) экспрессия CD34 на эндотелии, в т.ч. на гипертрофированных клетках (указаны желтыми стрелками). (**г**) экспрессия CD68 на макрофагах. При этом преобладают CD68"-" эндотелиоциты (указаны желтыми стрелками). (**д**, **е**) экспрессия VEGF на эндотелии, его гипертрофированных клетках и в мышечном волокне. (**ж**) экспрессия фактора фон Виллебранда (VWF) на клетках эндотелия. (**з**, **и**) экспрессия Ang1 в эндотелии сосудов; гранулярная экспрессия в саркоплазме кардиомиоцитов; (коричневое окрашивание) x200; x400.
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

у 10 (13%) — ишемический ИМ (рис. 1 д; в 1 случае замедленной организации). Лимфоцитарный активный миокардит был заподозрен в 15 (19%) случаях (рис. 1 е).

При этом в 9 из 15 случаев наблюдались нарушения ритма и проводимости (фибрилляция предсердий в 4 случаях, предсердная экстрасистолия в 1 случае, желудочковая экстрасистолия в 1 случае, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — в 4, полная блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса — в 2). У 1 пациента электрокардиографическое исследование не успели выполнить (табл. 2).

В 43 случаях (56%) в миокарде и перикарде были выявлены крупные полиморфные клетки, располагающиеся в зоне сосудов (рис. 1 ж, з, и).

При иммуногистохимическом исследовании лимфоцитарный активный миокардит в соответствии с международными критериями [8] был подтвержден только в 8 (53%) из 15 случаев, что составило 10% от общего числа умерших пациентов (табл. 3).

При этом в 7 из 8 случаев доказанного миокардита наблюдались нарушения ритма и проводимости.

В группе пациентов с подозрением на лимфоцитарный миокардит не было выявлено значимых корреляций между воспалительными биомаркерами и наличием или отсутствием иммуногистохимически подтвержденного миокардита (табл. 4, рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании в 6 из 8 случаев была выявлена реакция гуморального иммунитета с экспрессией C1q-компонента ком-

плимента (рис. 3 а), а в 5 из 8 — наличие капсидного VP1-антигена энтеровирусов преимущественно в стенках сосудов (рис. 3 б). На крупных полиморфных клетках в зоне сосудов определялась экспрессия CD34 (рис. 3 в). Только часть из этих клеток была макрофагами с экспрессией CD68 (рис. 3 г). Повышенное количество их ($\geqslant$14/мм^2) определялось в 3 из 8 случаев. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании мы не обнаружили выраженной диффузной лимфоцитарной инфильтрации миокарда. Максимальные очаговые инфильтраты насчитывали 21-37 CD3+Т-лимфоцитов/мм^2. Ни в одном случае миокардита не было выявлено CD8+Т-лимфоцитов. Во всех 8 случаях лимфоцитарного миокардита наблюдалась экспрессия фактора фон Виллебранда (VWF) на эндотелии сосудов (рис. 3 ж), ангиопоэтина Ang1 — на эндотелии и в саркоплазме кардиомиоцитов (рис. 3 з, и). Экспрессия сосудистого ростового фактора VEGF на эндотелии и в мышечных волокнах наблюдалась в 4 случаях, только на эндотелии — в 3 и отсутствовала в 1 случае (рис. 3 д, е).

В целом у умерших больных с коронавирусной инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия миокардита мы выявили экспрессию Ang1, VEGF, VWF. Причем Ang1 и VEGF в некоторых случаях экспрессировались не только в эндотелии, но и кардиомиоцитах.

Таким образом, наиболее частыми находками в сердце были активированный, пролиферирующий, гипертрофированный эндотелий сосудов и кровоизлияния в миокард. Лимфоцитарный миокардит был выявлен всего в 10% случаев (из 77). В 7 из 8 случаев он сопровождался нарушениями ритма и повышением уровня тропонина.

Ранее ФГУП “ВНИИМ им. Д. И. Менделеева” было принято участие в пилотных сличениях на высшем уровне точности Консультативного комитета по количеству вещества: метрология для химии и биологии CCQM-P199b “Измерения числа копий РНК SARS-CoV-2” [9]. Результаты этих сличений подтвердили, что реализованная нами методика цифровой капельной ПЦР после обратной транскрипции обеспечивает возможность достоверного измерения концентрации копий последовательностей в составе генома SARS-CoV-2 на уровне 10 мкл$^{-1}$. Однако в результате исследований препаратов РНК, выделенных из FFPE препаратов ткани миокарда левого желудочка, нами не было обнаружено присутствия последовательностей генов *N* и *E* коронавируса.

Обсуждение

Анализируя данные аутопсийного исследования, нами показано, что самыми частыми изменениями при COVID-19 в миокарде являются дисэндотелиоз или эндотелиит сосудов (гипертрофия, гиперплазия, дисплазия и повреждение эндотелия) с последующими кровоизлияниями. Varga Z, et al. [10] также описывают признаки эндотелиита в таких органах, как легкие, сердце, почки и кишечник, считая его прямым следствием вирусного поражения и воспалительной реакции в организме хозяина. По мнению авторов, COVID-19-эндотелиит может объяснить системные микроциркуляторные нарушения, возникающие в различных органах. На сегодняшний день известно, что SARS-CoV-2 — это вирус одноцепочечной РНК, чей S-белок внешней мембраны связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [11]. АПФ2 служит главным регулятором ренин-ангиотензиновой системы, метаболизируя сосудосуживающий и провоспалительный ангиотензин II (Ang II) до сосудорасширяющего пептида ангиотензина. Попав внутрь клетки, вирус использует механизм хозяина для трансляции РНК в полипептиды, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, которую вирус использует для репликации своей собственной РНК. После синтеза структурных белков и сборки частиц новый вирус высвобождается из клетки путем экзоцитоза. В рамках активации врожденного иммунного ответа пораженные клетки-хозяева могут повреждаться [12]. АПФ2 экспрессируется в ряде тканей, включая сердце, легкие, гладкие мышцы кишечника, печень, почки и иммунные клетки. Вызванное вирусом подавление АПФ2 приводит к ослаблению его противовоспалительной функции и усилению провоспалительного эффекта ангиотензина II, что особенно негативно влияет на пациентов с артериальной гипертензией, ИБС и сахарным диабетом, которые в основном представлены в нашей выборке. Однако рецепторы АПФ2, наряду с легкими, в первую очередь экспрессируются эндотелиальными клетками, чем и обусловлена высокая тропность вируса к эндотелию. Интересно, что SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать сконструированные органоиды кровеносных сосудов человека *in vitro* [13].

Ранее в исследовании аутопсийного материала пациентов, умерших от тяжелого острого респираторного синдрома, показано, что 7 (35%) из 20 сердец являются носителями коронавируса SARS-CoV [14, 15]. Тем не менее на сегодняшний день существует лишь несколько работ, в которых выполнена идентификация геномной РНК SARS-CoV-2 в ткани миокарда [14, 16].

Деградация одноцепочечной РНК при формалиновой фиксации тканей обычно более выражена, чем деградация дезоксирибонуклеиновой кислоты, что может приводить к ложноотрицательным результатам при поиске низкокопийных РНК-мишеней в подобных препаратах. Кроме того, исследование содержания нуклеиновых кислот в FFPE образцах было лимитировано ограниченным количеством материала. Для оценки количе-

ства материала, выделенного из FFPE блоков и пригодного для цПЦР (в т.ч. ОТ-цПЦР), выполняли измерения концентрации копий последовательности в составе однокопийного гена β-глобина и в составе мРНК гена β-актина. Концентрация копий последовательности гена β-глобина в исследованных образцах составила 70±40 мкл$^{-1}$, мРНК β-актина — 3500±1400 мкл$^{-1}$.

Учитывая, что среднее содержание РНК на клетку составляет 20 пг (пикограмм), и принимая во внимание результаты оценки числа копий геномов, содержание пригодной для измерений методом цПЦР РНК в выделенном материале составляет 700±400 пг/мкл. Согласно результатам Lindner D, et al. [17], в 33% аутопсийных образцах от пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 вирусная нагрузка составила <1 тыс. копий на микрограмм выделенной тотальной РНК, тогда как нагрузка >80 тыс. копий на микрограмм РНК была обнаружена только для 20% образцов, т.е. типичное содержание РНК коронавируса в препарате составляет порядка 0,001 копий на пикограмм выделенной тотальной РНК. В 4 из 8 исследованных нами методом ОТ-цПЦР препаратах амплификацию наблюдали только в одной микрокапле из 15-20 тыс., что не позволило вынести заключение о присутствии РНК коронавируса. Однако данный результат может расцениваться как ложноотрицательный вследствие недостаточного количества РНК, доступного для проведения исследования.

В то же время в отчете о 104 пациентах с инфекцией COVID-19, у которых развилась острая сердечная недостаточность и которым была проведена эндомиокардиальная биопсия, только у 5 был положительный результат на геном SARS-CoV-2 в ткани миокарда на фоне типичных признаков миокардита, включая выраженное воспаление, микрососудистые изменения, тромбоз и некроз миокарда [18].

В результате нашего исследования миокардит с помощью иммуногистохимического анализа был подтвержден только у 10% пациентов (из 77), однако ОТ-цПЦР исследование не подтвердило достоверного присутствия РНК вируса SARS-CoV-2, которое бы свидетельствовало о том, что миокардит вызван именно коронавирусной инфекцией. К тому же в упомянутых выше 4 случаях была определена выраженная экспрессия VP1 энтеровирусов, преобладающая в сосудистых стенках (в течение 15 лет в ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” используется методика иммуногистохимического исследования миокарда с антителом к VP1-энтеровирусов (DAKO), которая была отработана параллельно с ПЦР в биоптатах миокарда). На наш взгляд, возможна активация латентной энтеровирусной инфекции, описанной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, с ИБС [19], как вследствие SARS-CoV-2 инфекции либо опосредовано за счет нарушения иммунного ответа. Кроме того, доказано, что эндогенные протеазы коронавирусов и энтеровирусов имеют сходство по своей структуре и функциям. Эти протеазы обрабатывают свои вирусные полипротеины, и, таким образом, лекарственные средства, которые связываются с активным сайтом, потенциально могут воздействовать на обе вирусные группы [20].

Weckbach LT, et al. [5] не обнаружили РНК SARS-CoV-2 ни в одной эндомиокардиальной биопсии с помощью количественной ПЦР в реальном времени, но выявили повышенное количество макрофагов.

Макрофаги являются ключевым компонентом врожденной иммунной системы и основным источником провоспалительных цитокинов. Их активация осуществляется дезинтегрином и доменом металлопротеиназы 17 (ADAM-17), трансмембранной протеазой, которая также отвечает за протеолиз и отщепление эктодомена ACE2 [21]. Наше исследование показало повышенное количество макрофагов при миокардите только в 3 из 8 случаев.

Ни в одном случае миокардита мы не выявили выраженную диффузную лимфоцитарную инфильтрацию, а CD8+Т-киллеры вовсе отсутствовали в миокарде в отличие от описаний других авторов [22]. Возможно, это связано с лимфопенией, которая была диагностирована у большинства пациентов. Известно, что лимфопения возникает на ранней стадии заболевания и является плохим прогностическим фактором. Она потенциально связана с уменьшением количества CD4+ и некоторых CD8+Т-клеток, что приводит к дисбалансу врожденного/приобретенного иммунного ответа, задержке выведения вируса и гиперстимуляции макрофагов и нейтрофилов. Соответствующая активация пути интерферона I типа имеет решающее значение для ослабления вируса и сбалансированного иммунного ответа. Устойчивая активация иммунной системы у предрасположенных пациентов, таких как пожилые люди и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, может привести к гемофагоцитозоподобному синдрому с неконтролируемым усилением продукции цитокинов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти.

На наш взгляд, характерным морфологическим признаком COVID-19 является дисплазия эндотелиальных клеток, которая, очевидно, обусловлена нахождением в них вирусных частиц. Действительно, электронная микроскопия показала частицы, соответствующие вирусу SARS-CoV-2 в сердечной эндотелиальной клетке, но не в кардиомиоцитах [23]. Кровоизлияния, тромбозы и некрозы миокарда представляют последствия дисфункции эндотелия.

У больных с коронавирусной инфекцией вне зависимости от наличия или отсутствия миокардита

мы выявили экспрессию Ang1, VEGF, VWF. Причем Ang1 и VEGF в некоторых случаях экспрессировались не только в эндотелии, но и кардиомиоцитах. VEGF и Ang1 являются двумя основными ангиогенными факторами, которые исследуются для лечения ИМ. Известно, что кардиоспецифическая, вызванная гипоксией, коэкспрессия VEGF и Ang1 улучшает перфузию и функцию сердца за счет индукции ангиогенеза и пролиферации кардиомиоцитов, активации путей выживания и уменьшения апоптоза клеток [24]. Причем эта гипоксия может быть как следствием ишемии [25], так и быть гипоксемической [26].

Известно, что у мышей, подвергшихся гипоксии, повышение экспрессии VWF сопровождается наличием тромбов в сердце и легких [27], как и при COVID-19. VWF играет ключевую роль в адгезии и агрегации тромбоцитов в коронарных артериях со стенозирующими и нестабильными атеросклеротическими бляшками. Многочисленные исследования показали, что VWF является значимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий, включая смерть. Он повышается во время острого коронарного синдрома и служит не только маркером, но и фактически важным эффектором в патогенезе ИМ. Центральная роль VWF в тромбообразовании сделала его многообещающей целью для исследований новых антитромбозных методов лечения [28].

ADAMTS13 — фермент, расщепляющий VWF, снижает рекрутирование лейкоцитов и тромбоцитов и, таким образом, снижает тромбообразование и интенсивность воспалительной реакции. Рекомбинантный человеческий ADAMTS13 (rhADAMTS13) является новым кандидатом лекарственного препарата от ишемии/реперфузионного повреждения и показал краткосрочные преимущества на мышиных моделях повреждения миокарда, но долгосрочные результаты не исследовались [29].

У большинства пациентов с доказанными миокардитами мы наблюдали нарушения сердечного ритма в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса, полной блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, фибрилляции или экстрасистолии предсердий, у одного — желудочковую экстрасистолию (в ассоциации с острым ИМ). На наш взгляд, эти нарушения ритма нельзя объяснить только наличием миокардита. Описаны несколько причин: 1) гипокалиемия или гипомагниемия в результате самого заболевания (например, диареи), особенно, у тяжелобольных, либо при определенных видах лечения, таких как мочегонные средства; 2) фармакотерапевтические препараты, перепрофилированные для лечения COVID-19 с риском удлинения интервала QT и torsades de pointes; 3) за счет прямого электрофизиологического воздействия цитокинов на миокард [30]; 4) быстрое ухудшение функции почек и электролитные нарушения [31].

Теперь мы знаем, что люди с наибольшим риском смерти — это пожилые люди (в нашем исследовании средний возраст умерших был 71 год), с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Острые коронарные события, как в наших 19% случаев, могут быть результатом резкого увеличения потребности миокарда в кислороде, вызванного инфекцией, аналогично ИМ 2 типа. С другой стороны, циркулирующие цитокины, высвобождаемые во время тяжелого системного воспалительного стресса, могут привести к нестабильности и разрыву атеросклеротической бляшки. Точно так же пациенты с сердечной недостаточностью склонны к декомпенсации гемодинамики во время стресса от тяжелых инфекционных заболеваний [32].

Клеточные и экспериментальные модели инфекции SARS-CoV-2 на животных, в дополнение к транскрипционному и сывороточному профилированию пациентов с COVID-19, неизменно выявляли уникальный и несоответствующий воспалительный ответ. Этот ответ определяется низкими уровнями интерферонов I и III типов в сравнении с повышенными хемокинами и высокой экспрессией IL-6. Предполагается, что снижение врожденной противовирусной защиты в сочетании с обильной выработкой воспалительных цитокинов являются определяющими и движущими чертами COVID-19 [33].

Заключение

Наше исследование показало, что основным морфологическим проявлением COVID-19 в миокарде является так называемый эндотелиит с дисплазией и активацией эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу интрамуральных артерий и некрозам. Убедительные доказательства непосредственного участия коронавируса в индукции миокардита отсутствуют, что в целом подтверждает теорию патогенеза тяжёлого течения коронавирусной инфекции, основанную на преимущественно иммунном поражении эндотелия и микротромбозах. У большинства пациентов с доказанными миокардитами мы наблюдали нарушения сердечного ритма в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса, полной блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, фибрилляции или экстрасистолии предсердий, у одного — желудочковую экстрасистолию (в ассоциации с острым ИМ). Не было выявлено значимых корреляций между воспалительными биомаркерами и морфологически подтвержденным миокардитом.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Литература/References

1. Bularga A, Chapman AR, Mills NL. Mechanisms of Myocardial Injury in COVID-19. Clin Chem. 2021;67(8):1044-6. doi:10.1093/clinchem/hvab111.
2. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic. Last updated June 2020. https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ESC-Guidance-for-the-Diagnosis-and-Management-of-Heart-Disease-during-COVID-19
3. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. Circulation. 2020;141(22):1733-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008.
4. Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. Eur Heart J. 2021;42(19):1879-82. doi:10.1093/eurheartj/ehab145.
5. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, et al. Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. Circ Cardiovasc Imaging. 2021;14(1):e012220. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.011713.
6. Suo T, Liu X, Feng J, et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1259-68. doi:10.1080/22221751.2020.1772678.
7. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
8. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
9. BIPM. National Measurement Institutes demonstrate high accuracy reference measurement system for SARS-CoV-2 testing. https://www.bipm.org/en/-/2020-nmi-covid (15.11.2021).
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
11. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. Circ Res. 2020;126(10):1456-74. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
12. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation. 2020;142(1):68-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
13. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
14. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2020;22(5):911-5. doi:10.1002/ejhf.1828.
15. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. Cardiovasc Res. 2020;116(10):1661-3. doi:10.1093/cvr/cvaa160.
16. Kim IC, Kim JY, Kim HA, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. Eur Heart J. 2020;41(19):1859. doi:10.1093/eurheartj/ehaa288.
17. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1281-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
18. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011-23. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.059.
19. Andréoletti L, Bourlet T, Moukassa D, et al. Enteroviruses can persist with or without active viral replication in cardiac tissue of patients with end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy. J Infect Dis. 2000;182(4):1222-7. doi:10.1086/315818.
20. Marjomäki V, Kalander K, Hellman M, et al. Enteroviruses and coronaviruses: similarities and therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets. 2021;25(6):479-89. doi:10.1080/14728222.2021.1952985.
21. Scott AJ, O'Dea KP, O'Callaghan D, et al. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor α-converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes. J Biol Chem. 2011;286(41):35466-76. doi:10.1074/jbc.M111.277434.
22. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. Eur Heart J. 2020;41(39):3827-35. doi:10.1093/eurheartj/ehaa664.
23. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, et al. Unexpected Features of Cardiac Pathology in COVID-19 Infection. Circulation. 2020;142(11):1123-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465.
24. Tao Z, Chen B, Tan X, et al. Coexpression of VEGF and angiopoietin-1 promotes angiogenesis and cardiomyocyte proliferation reduces apoptosis in porcine myocardial infarction (MI) heart. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(5):2064-9. doi:10.1073/pnas.1018925108.
25. Dallabrida SM, Ismail N, Oberle JR, et al. Angiopoietin-1 promotes cardiac and skeletal myocyte survival through integrins. Circ Res. 2005;96(4):e8-24. doi:10.1161/01.RES.0000158285.57191.60.
26. Ray PS, Estrada-Hernandez T, Sasaki H, et al. Early effects of hypoxia/reoxygenation on VEGF, ang-1, ang-2 and their receptors in the rat myocardium: implications for myocardial angiogenesis. Mol Cell Biochem. 2000;213(1-2):145-53. doi:10.1023/a:1007180518474.
27. Mojiri A, Alavi P, Lorenzana Carrillo MA, et al. Endothelial cells of different organs exhibit heterogeneity in von Willebrand factor expression in response to hypoxia. Atherosclerosis. 2019;282:1-10. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.002.
28. Spiel AO, Gilbert JC, Jilma B. von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes. Circulation. 2008;117(11):1449-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.722827.
29. Witsch T, Martinod K, Sorvillo N, et al. Recombinant Human ADAMTS13 Treatment Improves Myocardial Remodeling and Functionality After Pressure Overload Injury in Mice. J Am Heart Assoc. 2018;7(3):e007004. doi:10.1161/JAHA.117.007004.
30. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med. 2004;351(25):2611-8. doi:10.1056/NEJMoa041747.
31. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98(1):209-18. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006.
32. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. JAMA Cardiol. 2020;5(7):751-3. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.
33. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020;181(5):1036-45.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5117
doi:10.15829/1560-4071-2022-5117
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей

Алексеева К. Б.[1], Кручина Т. К.[1,2], Малярова М. Ш.[1,3], Новик Г. А.[2]

Цель. Оценить эффективность бета-адреноблокаторов (β-АБ) в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) у детей.

Материал и методы. β-АБ были назначены 27 детям с идиопатической ЖЭС, у 3 (11,1%) получены побочные эффекты (гипотония, бронхообструкция) в начале терапии, в дальнейшее исследование включено 24 ребенка: 15 мальчиков (62,5%), 9 девочек (37,5%). Средний возраст — 8,3±5,4 лет (6 дней жизни — 15 лет). Проанализированы данные анамнеза, электрокардиограммы, суточного мониторирования электрокардиограммы, эхокардиография.

Результаты. Суточная представленность ЖЭС составила 33,2±17,7 тыс./сут. или 26,6±13,2%. У 14 (58,3%) детей регистрировалась парная ЖЭС, у 3 (12,5%) — полиморфная, у 10 (41,7%) — пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии. Жалобы имелись у 7 (29,2%) детей. Длительность наблюдения составила 369,8±119,1 дней. Пропранолол получали 17 (70,8%) пациентов, метопролол — 7 (29,2%). Терапия была эффективна у 11 (45,8%) пациентов, неэффективна у 13 (54,2%), среди которых у 5 (20,8%) отмечалось увеличение числа ЖЭС. Эффективность β-АБ была выше у детей в возрасте до 1 года (p=0,043). Пропранолол показал большую эффективность, чем метопролол (p=0,047). Меньшая эффективность прослеживалась у пациентов женского пола и имеющих патологические параметры турбулентности ритма сердца (p=0,04).

Заключение. Эффективность β-АБ у детей с идиопатической ЖЭС составляет 45,8%, выше у детей первого года жизни и уменьшается с возрастом, снижаясь у подростков до 25%. Применение β-АБ ограничено побочными экстракардиальными эффектами у 11,1% детей. Пропранолол имеет большую эффективность, чем метопролол.

Ключевые слова: дети, желудочковая экстрасистолия, антиаритмическая терапия, β-адреноблокаторы.

Отношения и деятельность: нет.

[1]СПб ГБУЗ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Алексеева К. Б.* — врач отделения ФД, ORCID: 0000-0002-3763-1709, Кручина Т. К. — д.м.н., профессор кафедры детских болезней им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО, руководитель Центра детской кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6865-0136, Малярова М. Ш. — к.м.н., зав. отделением ФД, ORCID: 0000-0003-3901-0698, Новик Г. А. — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО, ORCID: 0000-0002-7571-5460.

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

ААТ — антиаритмическая терапия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушения ритма сердца, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Рукопись получена 14.06.2022
Рецензия получена 05.07.2022
Принята к публикации 07.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Алексеева К. Б., Кручина Т. К., Малярова М. Ш., Новик Г. А. Эффективность бета-адреноблокаторов в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии у детей. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5117. doi:10.15829/1560-4071-2022-5117. EDN UMFYJE

Effectiveness of beta-blockers in the treatment of idiopathic premature ventricular contractions in children

Alekseeva K. B.[1], Kruchina T. K.[1,2], Malyarova M. Sh.[1,3], Novik G. A.[2]

Aim. To evaluate the effectiveness of beta-blockers (BB) in the treatment of idiopathic premature ventricular contractions (PVCs) in children.

Material and methods. BBs were prescribed to 27 children with idiopathic PVCs. In 3 (11,1%) patients, side effects (hypotension, bronchial obstruction) was revealed at the beginning of therapy. A total of 24 children were included in the further study (15 boys (62,5%), 9 girls (37,5%). The mean age was 8,3±5,4 years. Data from anamnesis, electrocardiography (ECG), 24-hour ECG monitoring, and echocardiography were analyzed.

Results. The 24-hour PVC rate was 33,2±17,7 thousand/day or 26,6±13,2%. In 14 (58,3%) children, we recorded paired PVCs, in 3 (12,5%) — multiform, in 10 (41,7%) — runs of non-sustained VT. There were complaints in 7 (29,2%) children. The follow-up period lasted 369,8±119,1 days. Propranolol was received by 17 (70,8%) patients, metoprolol — by 7 (29,2%). The therapy was effective in 11 (45,8%) patients, while ineffective in 13 (54,2%), among which 5 (20,8%) had an increase in the number of PVCs. The effectiveness of BBs was higher in children under the age of 1 year (p=0,043). Propranolol showed greater efficacy than metoprolol (p=0,047). Less efficiency was observed in female patients and those with pathological heart rate turbulence parameters (p=0,04).

Conclusion. The effectiveness of BBs in children with idiopathic PVCs is 45,8%, higher in children aged <1 year and declines with age, decreasing in adolescents to 25%. The use of BBs is limited by non-cardiac side effects in 11,1% of children. Propranolol is more effective than metoprolol.

Keywords: children, premature ventricular contractions, antiarrhythmic therapy, beta-blockers.

Relationships and Activities: none.

[1]Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies, St. Petersburg; [2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; [3]I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Alekseeva K. B.* ORCID: 0000-0002-3763-1709, Kruchina T. K. ORCID: 0000-0002-6865-0136, Malyarova M. Sh. ORCID: 0000-0003-3901-0698, Novik G. A. ORCID: 0000-0002-7571-5460.

*Corresponding author:
alekseeva_kb@mail.ru

Received: 14.06.2022 **Revision Received:** 05.07.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Alekseeva K. B., Kruchina T. K., Malyarova M. Sh., Novik G. A. Effectiveness of beta-blockers in the treatment of idiopathic premature ventricular contractions in children. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5117. doi:10.15829/1560-4071-2022-5117. EDN UMFYJE

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Желудочковая экстрасистолия — частое нарушение ритма сердца у детей с благоприятным прогнозом, требующее лечения в редких случаях.
- Антиаритмическими препаратами первой линии в лечении желудочковой экстрасистолии у детей являются β-адреноблокаторы.

Что нового?

- β-адреноблокаторы имеют невысокую эффективность в лечении идиопатической желудочковой экстрасистолии, за исключением детей 1 года жизни.

Возможный вклад в клиническую практику

- Оценка эффективности антиаритмической терапии у детей с идиопатической желудочковой экстрасистолией является необходимой для повышения доказательной базы из-за ограниченного количества исследований в этой области.

Key messages

What is already known about the subject?

- Premature ventricular contractions (PVCs) are a common type of arrhythmia in children with a favorable prognosis, requiring treatment in rare cases.
- First-line antiarrhythmic drugs in the treatment of PVCs in children are beta-blockers.

What might this study add?

- Beta-blockers are not very effective in the treatment of idiopathic PVCs, except for children of 1 year of age.

Potential contribution to clinical practice

- Evaluation of the effectiveness of antiarrhythmic therapy in children with idiopathic PVCs is necessary to improve the evidence base due to the limited number of studies in this area.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) является распространенным нарушением ритма сердца (НРС) в детской популяции [1-5]. Ее встречаемость зависит от возраста ребенка. Так, у детей первых лет жизни частота встречаемости ЖЭС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) (СМЭКГ) составляет 18%, а у здоровых подростков уже 30%, однако частая ЖЭС и неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) регистрируются значительно реже, в 2-5% случаев [4, 5]. Прогноз у детей с частой идиопатической ЖЭС считается благоприятным, поэтому немногим из них назначается антиаритмическая терапия (ААТ), показаниями для которой являются жалобы пациента и риск развития аритмогенной дисфункции миокарда [5]. Согласно клиническим рекомендациям, препаратами первого ряда в лечении желудочковых аритмий у детей являются бета-адреноблокаторы (β-АБ) [3, 5]. Наиболее часто в детской практике применяются пропранолол, атенолол и метопролол. β-АБ обладают отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием, а благодаря их способности подавлять автоматизм гетеротопных очагов возбуждения в миокарде, они широко применяются в качестве ААТ [6].

Проблема ААТ у детей с ЖЭС является актуальной в практике детского кардиолога, в т.ч. из-за возрастных ограничений проведения радиочастотной абляции. В литературе существует ограниченное количество исследований, посвященных ААТ у детей с ЖЭС, которые включают небольшие выборки пациентов и демонстрируют противоречивые результаты [7, 8]. Целью данного исследования стала оценка эффективности β-АБ в терапии идиопатической ЖЭС у детей.

Материал и методы

Исследование проведено в СПб ГБУЗ “Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий” (Санкт-Петербург) в период с 2018 по 2022гг.

В исследование было включено 27 детей с идиопатической ЖЭС. При подборе эффективной дозы β-АБ у 2 подростков 15 и 16 лет отмечалась гипотония, сопровождавшаяся головокружением, у одного ребенка 5 лет было отмечено развитие бронхообструкции, в связи с чем у данных пациентов терапия была отменена. Эти трое пациентов были исключены из анализа, эффективность ААТ оценивалась у оставшихся 24 человек.

Критериями включения являлись: возраст до 18 лет, ЖЭС, требующая ААТ, отсутствие органических и воспалительных заболеваний сердца, отсутствие электролитных и гормональных нарушений, отсутствие противопоказаний для назначения β-АБ (бра-

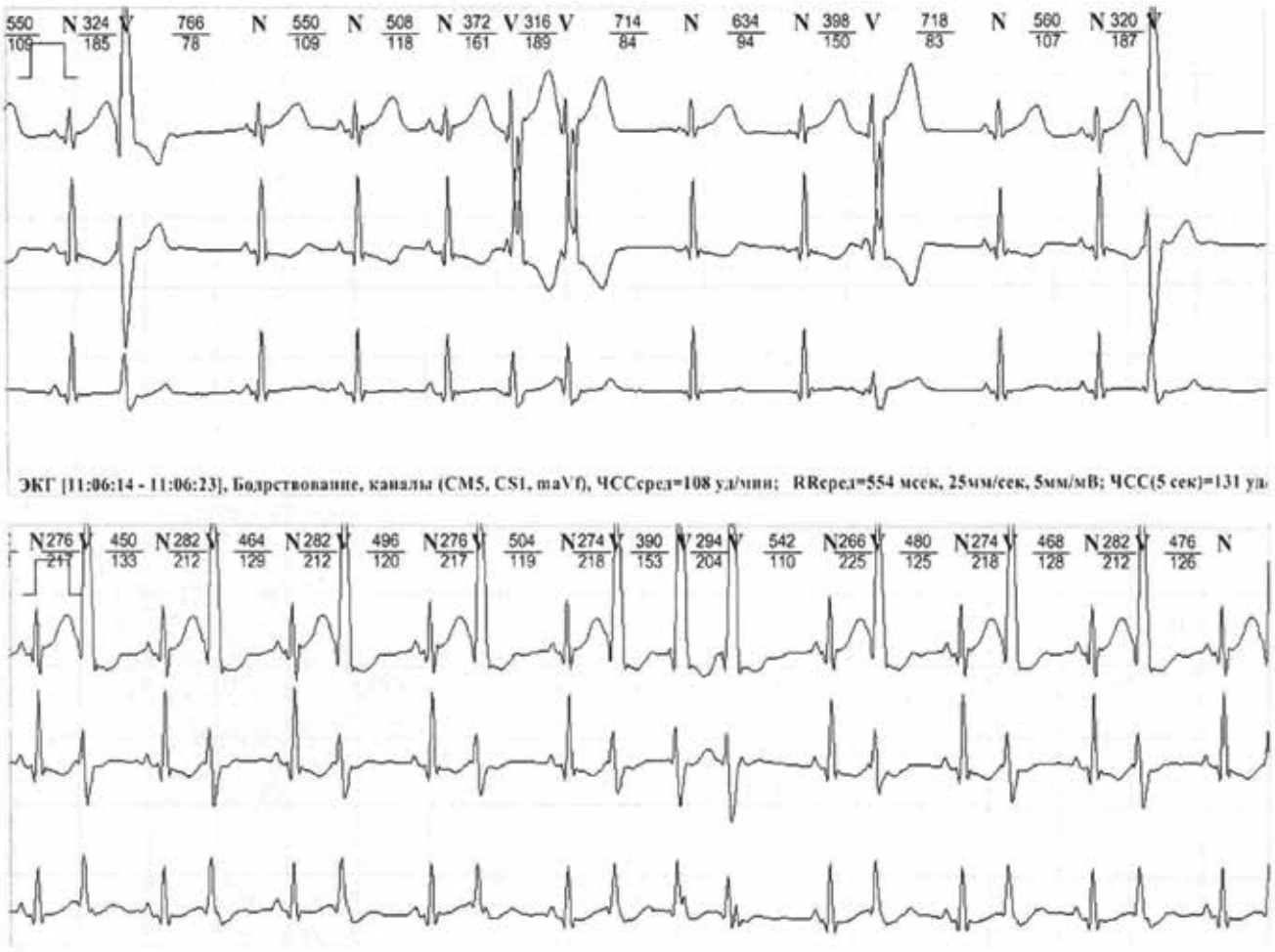


Рис. 1. Фрагменты СМЭКГ девочки Ч., 14 дней жизни. Частая полиморфная ЖЭС, неустойчивые пробежки ЖТ.

дикардия, нарушения атриовентрикулярного проведения, бронхообструктивные заболевания легких и т.д.), длительность наблюдения после назначения ААТ (β-АБ) >6 мес.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Минздрава России. ААТ назначалась согласно национальным рекомендациям [5]. Препараты, использующиеся в детском возрасте off-label, назначались после проведения врачебной комиссии и подписания добровольного информированного согласия законным представителем ребенка.

Всем детям были выполнены общий и биохимический анализ крови с оценкой маркеров воспаления, электролитного и гормонального статуса, ЭКГ в 12 отведениях, СМЭКГ, эхокардиографическое исследование. Были исключены врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца. Размер левого желудочка (ЛЖ) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ оценивались по стандартному протоколу методом Teichholz, измеренные на нормальном сокращении сердца, и индексировались по площади поверхности тела и шкале Z-score Boston Children's Hospital (https://zscore.chboston.org/).

В качестве ААТ использовались β-АБ: пропранолол или метопролол. Начальная доза пропранолола составляла 0,5-0,7 мг/кг/сут. с кратностью приема 3-4 раза/сут., максимальная доза — 2,5 мг/кг/сут. (40 мг 3 раза/сут. у подростков). Начальная доза метопролола составляла 0,5 мг/кг/сут. с кратностью приема 2 раза/сут. (12,5 мг 2 раза/сут. у подростков), максимальная доза 2 мг/кг/сут. (50 мг 2 раза/сут. у подростков). β-АБ назначались после СМЭКГ, под ежедневным клиническим и ЭКГ-контролем в период подбора дозы препарата. Терапия считалась эффективной, если количество ЖЭС уменьшалось более чем на 50% в сут., число парных ЖЭС уменьшалось не менее, чем на 90% и полностью отсутствовали пробежки ЖТ.

Статистическая обработка данных исследования проводилась с помощью модулей "Анализ данных"

редактора Microsoft Excel и программы STATISTICA 10. В описании использованы: среднее значение данных (M) и стандартное отклонение (M±SD). Качественные показатели представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) единиц. Для сравнения качественных признаков рассчитывался критерий χ^2. Уровнем статистической значимости принято p<0,05.

Результаты

Среди 24 детей с ЖЭС было 15 (62,5%) мальчиков и 9 (37,5%) девочек. Средний возраст составил 8,3±5,4 лет (6 дней жизни (дн.ж.) — 15 лет). В группу детей до 1 года (средний возраст 31,5±22,1 дн.ж. (6-60 дн.ж.)) вошло 8 (33,3%) детей, в группу дошкольников (средний возраст 5,7±0,9 лет (5,0-7,0 лет)) — 4 (16,7%) человека, школьники (средний возраст 12,2±1,8 лет (9-15 лет)) составили 12 (50,0%) человек.

По данным СМЭКГ, суточная представленность ЖЭС составила 33,2±17,7 (5,3-66,0) тыс./сут. или 26,6±13,2% (6,0-52,3%). У 14 (58,3%) детей регистрировалась парная ЖЭС, среди них у 10 (41,7%) также регистрировались пробежки неустойчивой ЖТ, у 3 (12,5%) детей имелась полиморфная ЖЭС. На основании морфологии эктопических комплексов была определена локализация очага ЖЭС: у 18 (75,0%) детей — правый желудочек, у 6 (25,0%) детей — ЛЖ.

Показаниями для назначения ААТ являлись: частая ЖЭС (>25% от суточного ритма) и/или “сложные формы” ЖЭС (длительная бигеминия, парная, полиморфная ЖЭС, неустойчивые пробежки ЖТ) (рис. 1).

В группе детей до 1 года по данным эхокардиографии конечный диастолический размер ЛЖ исходно составил 20,5±2,6 мм (16,7-22,5), что соответствовало параметрам Z-score 1,0±0,85 (-0,44-1,7). У одного ребенка из этой группы регистрировалась небольшая дилатация ЛЖ без снижения ФВ (73,9%) с уменьшением размера ЛЖ на фоне эффективной ААТ (22,4 мм, Zscore 1,77 vs 21,0 мм Zscore 1,13). В группе детей дошкольного возраста размер ЛЖ составил 35,9±2,0 мм (33,6-37,5), что соответствовало средним показателям Z-score -0,6±0,8 (-1,53-1,63). В группе детей школьного возраста средний размер ЛЖ составил 43,6±5,7 (36,4-56,0), Zscore -0,85±0,9 (-3,44-0,43). Значимое отклонение от нормы (Z-score -3,44) в сторону меньшего значения отмечалось у мальчика 14 лет с ожирением (индекс массы тела 34,2, площадь поверхности тела 2,23 м^2), что не расценивалось как патологическое в структуре имеющегося НРС. Достоверной значимости в размере ЛЖ в группах детей с эффективной и неэффективной терапией выявлено не было (p=0,73), так же, как и в параметрах Z-score (p=0,47).

Жалобы имелись у 7 (29,2%) детей. Наиболее частые жалобы (у 5 (20,8%) пациентов) — это перебои, ощущения сердцебиения, покалывания в области сердца. Жалобы на синкопальные и пресинкопальные состояния предъявляли 3 (12,5%) ребенка, однако они носили вегетативный или ситуационный характер (в душном помещении и на фоне высокой температуры). Снижение толерантности к физической нагрузке и повышенную утомляемость отмечали 3 (12,5%) ребенка. При этом у них не было выявлено никаких признаков дисфункции ЛЖ. В группе детей до 1 года гемодинамическое влияние ЖЭС оценивалось с учетом темповых прибавок в весе. Медианная прибавка в весе составила 765±303 граммов в месяц. Достоверных различий не было получено в группах эффективной и неэффективной терапии в зависимости от наличия или отсутствия жалоб (p=0,48).

Длительность наблюдения составила 369,8±119,1 дней. Хороший эффект ААТ был достигнут у 11 (45,8%) пациентов. На фоне эффективной терапии снижение числа ЖЭС составило 76,4±16,8% (56,6-100%). Только в одном случае у девочки с правожелудочковой ЖЭС по данным СМЭКГ экстрасистолия полностью отсутствовала. Неэффективной ААТ терапия была признана у 13 (54,2%) пациентов из-за недостаточного снижения числа ЖЭС (<50%) по данным СМЭКГ. Также в этой группе у 5 (20,8%) детей отмечалось увеличение числа ЖЭС на фоне ААТ в среднем на 20,5±4,9% (16,4-27,7%).

В группе детей до 1 года (n=8) терапия была эффективна у 6 (75,0%) детей, в группе дошкольников (n=4) у 2 (50,0%) детей, в группе школьников (n=12) лишь у 3 (25,0%) пациентов. Таким образом, эффективность ААТ была выше у детей в возрасте до 1 года (75% vs 31,3% у детей старше года; p=0,043).

Пропранолол получали 17 (70,8%) пациентов. Стартовая доза составила 0,7±0,2 мг/кг/сут. с повышением до 1,4±0,3 мг/кг/сут. (1,2-2,5 мг/кг/сут.). Средний возраст детей составил 5,2±3,5 (6 дн.ж. — 13,9 лет). Положительный эффект пропранолола регистрировался у 10 (58,8%) человек, недостаточный — у 5 (29,4%), у 2 (11,8%) отмечалось увеличение количества ЖЭС.

Метопролол получали 7 (29,2%) детей. Средний возраст детей составил 11,0±3,2 (5-15 лет). Эффективность ААТ регистрировалась у 1 (14,3%) ребенка, неэффективность — у 6 (85,7%) детей. Из 5 детей, у которых отмечалось повышение числа ЖЭС на фоне приема β-АБ, трое получали метопролол. Таким образом, эффективность пропранолола была значимо выше таковой метопролола (58,8% vs 14,3%, p=0,047).

Не было обнаружено достоверных различий в ЭКГ-параметрах среди детей с эффективной и неэффективной терапией. Оценивались: ширина комплексов QRS (p=0,72), средний интервал сцепления ЖЭС (p=0,82), средняя частота сердечных сокращений по данным СМЭКГ (p=0,28).

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с ЖЭС, получавших β-АБ, в зависимости от эффективности терапии

Параметры		Всего/среднее значение	Эффективная терапия, n=11 (45,8%)	Неэффективная терапия, n=13 (54,2%)	p-values
Представленность ЖЭС, тыс. (%)		33,2±17,7 (26,6±13,2%)	29,8±17,4 (25,7±14,6%)	38,6±17,9 (27,9±11,5%)	0,28
Мальчики, n (%)		15	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,07
Возраст	до 1 года	8	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0,043
	старше 1 года	16	5 (31,3%)	11 (68,7%)	
Наличие “сложных” форм ЖЭС (пробежки ЖТ, парная ЖЭС), n (%)		14	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,24
Правожелудочковая ЖЭС, n (%)		18	8 (44,4%)	10 (55,6%)	0,59
Патологические параметры турбулентности, n (%)		10	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0,04
Интервал сцепления ЖЭС, мс		446,9±99,8 (250-648)	442,2±82,0	454,4±129,7	0,82
Ширина комплекса QRS ЖЭС, мс		140,1±24,1 (107-184)	143,78±29,5	139,2±24,7	0,72
КДР ЛЖ, мм		36,4±10,7 (16,7-56,0)	35,4±10,8	37,1±11,0	0,73
КДР ЛЖ, Z-score		-0,4±1,1 (-3,44-1,77)	-0,18±1,0	-0,54±1,2	0,47
Пропранолол, n (%)		17	10 (58,8%)	7 (41,2%)	0,047
Метопролол, n (%)		7	1 (14,3%)	6 (85,7%)	

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек.

Эффективность β-АБ отмечалась чаще у мальчиков (9 мал. vs 2 дев.), хотя без достоверных различий (p=0,07) (табл. 1).

В большинстве случаев, у 15 (62,5%) детей имелся смешанный тип циркадности ЖЭС, среди них у 7 (46,7%) детей терапия оказалась эффективна, у 8 (53,3%) — неэффективна. В группе детей с дневным типом циркадности ЖЭС (7 человек) у 4 (44,4%) — терапия была эффективна. У 2 пациентов с ночным типом циркадности терапия β-АБ оказалась неэффективна, отмечалось увеличение числа ЖЭС.

У 10 (41,7%) детей регистрировались патологические параметры турбулентности (начало и/или наклон турбулентности), среди них только у 2 (20%) детей терапия была эффективна. В то же время в группе детей с нормальными параметрами турбулентности (9 (37,5%) человек) β-АБ были неэффективны у 3 (33,3%) детей, эффективны — у 6 (66,7%). Оценка турбулентности была невозможна у 5 детей.

При сравнительной оценке детей дошкольного возраста (0-7 лет) и школьников (7-15 лет) были получены достоверные различия в оцениваемых параметрах: ширина QRS ЖЭС (p=0,003), интервал сцепления ЖЭС (p=0,002), средняя частота сердечных сокращений по данным СМЭКГ (p=0,004), что согласуется с возрастными различиями ЭКГ-параметров.

Обсуждение

β-АБ имеют более чем 60-летнюю историю применения, с тех пор как в 1962г впервые был синтезирован пропранолол. β-АБ включены в российские и международные протоколы лечения многих кардиологических заболеваний у детей и взрослых: артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии, НРС, каналопатий и т.д. [5, 6, 9]. В то же время спектр их влияния не ограничивается только сердечно-сосудистой патологией [6]. β-АБ доказали свою эффективность в терапии инфантильных гемангиом, мигрени, глаукомы и ряда других заболеваний. β-АБ оказывают отрицательный хронотропный, дромотропный и инотропный эффекты, которые обусловлены уменьшением взаимодействия эндогенных катехоламинов с рецепторами, а их антиаритмический эффект, помимо ограничения нервно-симпатического воздействия на сердце, обусловлен снижением скорости спонтанной диастолической деполяризации в гетеротопных очагах миокарда и удлинением эффективного рефрактерного периода в клетках желудочков [6, 10].

Эффективность β-АБ в терапии ЖЭС наиболее часто оценивалась у взрослых пациентов на фоне ишемической болезни сердца, после перенесенного инфаркта миокарда. По данным крупных рандомизированных исследований, β-АБ снижают риск ВСС у пациентов после инфаркта миокарда, но по эффективности в лечении ЖЭС уступают другим ААП, приводя к клинически значимому уменьшению симптоматической аритмии только в 12-24% случаев [9]. По данным Дощицина В.Л. и др. (2008) у взрослых пациентов с ишемической болезнью сердца и ЖЭС эффективность пропафенона составила 65%, амиодарона 62%, а метопролола лишь 38,2% [11].

В литературе встречается мало информации об ААТ ЖЭС в детском возрасте. Чаще такие исследования относятся к терапии ЖТ и "сложных" форм ЖЭС (парная, бигеминия и т.д.). Так, в наиболее крупном ретроспективном исследовании детей с ЖТ (73 ребенка) было показано, что эффективность β-АБ и соталола составляет 35% и 62%, соответственно, тогда как пропафенон и флекаинид имели эффективность 65% [12]. Другие исследования, основанные на небольших группах детей с желудочковыми аритмиями, также подтверждают хорошую эффективность флекаинида [7, 13]. Результаты использования β-АБ у детей с ЖЭС разнятся, есть данные о неплохой эффективности атенолола, но в большинстве случаев β-АБ не позволяют длительно и устойчиво контролировать желудочковую аритмию, хотя и назначаются чаще всего [7, 13].

В нашем исследовании эффективность β-АБ составила 45,8%, но в основном благодаря группе детей первого года жизни. Эффективность β-АБ у детей старше года была ниже — 31,3%, а у детей школьного возраста — всего 25%. Нельзя исключить, что это связано с более хорошим прогнозом в отношении различных НРС у детей раннего возраста, у которых при дальнейшем формировании структуры сердца, в т.ч. проводящей системы сердца, часто происходит спонтанное исчезновение аритмии [3, 14]. Чем старше ребенок, тем устойчивее аритмия и ниже эффективность ААТ [14].

Кроме того, наше исследование показало, что различные β-АБ отличаются по своей эффективности. У детей, получающих пропранолол, результаты лечения оказались лучше, а метопролол показал крайне низкую эффективность — 14,3%. Кроме того, из 5 детей у которых отмечалось повышение числа ЖЭС на фоне приема β-АБ, трое получали метопролол. Все дети первого года жизни получали пропранолол, следует отметить, что это единственный ААП, разрешенный к применению у детей, остальные средства назначаются off-label. Известно, что пропранолол — неселективный β-АБ, обладающий в большей степени, чем метопролол, мембраностабилизирующей активностью, заключающейся в уменьшении проницаемости мембраны для ионов натрия и калия, не связанной с блокированием β-адренорецепторов, что характерно для блокаторов Na-каналов [6].

Имеются сведения о большей эффективности β-АБ в лечении детей с идиопатической ЖТ из выводного тракта правого желудочка [8]. Однако в нашем исследовании, несмотря на преобладание пациентов с ЖЭС из правых отделов (75,0%), локализация источника аритмии не влияла на эффективность ААТ.

Наименьшую эффективность β-АБ демонстрируют у пациентов с ночным типом циркадности ЖЭС [15]. Несмотря на то, что в нашем исследовании ночная циркадность была только у 2 пациентов, у обоих отмечалось увеличение числа ЖЭС на фоне приема β-АБ. Кроме этого, отмечалась меньшая эффективность β-АБ у детей с патологическими параметрами турбулентности ритма. Все это свидетельствует о важной роли вегетативной нервной системы в поддержании ЖЭС и в ответе на применение β-АБ. Возможно, что особенности вегетативного статуса детей до 1 года являются одним из ключевых моментов в большей эффективности терапии β-АБ.

Заключение

β-АБ являются препаратами первой линии в лечении желудочковых аритмий, но имеют невысокую эффективность, которая снижается с возрастом ребенка, а у школьников составляет лишь 25%. Наибольшая эффективность β-АБ имеется у детей в возрасте до 1 года. Меньшая эффективность прослеживается у пациентов женского пола и имеющих патологические параметры турбулентности ритма сердца. Пропранолол показывает большую эффективность, чем метопролол. У 11,1% детей отмечались нежелательные эффекты β-АБ — симптоматичная гипотония и бронхообструкция.

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

Литература/References

1. Treshkur TV, Tulintseva TE, Tatarinova AA, et al. Ventricular arrhythmias and holter monitoring: guideline on creating reports. Journal of Arrhythmology. 2018;93:53-63. (In Russ.) Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э., Татаринова А. А. и др. Желудочковые аритмии и холтеровское мониторирование — принципы формирования заключения по результатам исследования. Вестник аритмологии. 2018; 93:53-63. doi:10.25760/VA-2018-93-53-63.
2. Makarov LM. Holterovskoe monitorirovanie (4rd ed.). Medpraktika-M, 2017. p.504. (In Russ.) Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование (4-е издание). Медпрактика-М; 2017. 504 с. ISBN: 978-5-98803-362-2.
3. Kruchina TK, Vasichkina ES, Alekseeva KB, et al. Premature ventricular contractions in children: classification, principles of observation and treatment. Lechashchij vrach, 2018;1:35-7. (In Russ.) Кручина Т. К., Васичкина Е. С., Алексеева К. Б. и др. Желудочковая экстрасистолия у детей: классификация, принципы наблюдения и лечения. Лечащий врач. 2018;1:35-7.
4. Eliseeva OV, Shkolnikova MA, Bereznickaja VV, et al. An algorithm for topical electrocardiographic diagnosis of ventricular arrhythmias in children. Ros vestn perinatol i pediatr. 2017;62(1):60-8. (In Russ.) Елисеева О. В., Школьникова М. А., Березницкая В. В. и др. Алгоритм топической электрокардиографической диагностики желудочковых аритмий у детей. Рос вестн перинатол и педиатр. 2017;62(1):60-8.
5. Lebedev DS, Mihajlov EN, Neminushchij NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4600. (In Russ.) Лебедев Д. С., Михайлов Е. Н., Неминущий Н. М. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600. doi:10.15829/1560-4071-2021-4600.
6. Mihajlov IB. Clinical pharmacology — the basis of rational pharmacotherapy: A guide for physicians. SPb: Izdatel'stvo Foliant, 2013. p. 960. (In Russ.) Михайлов И. Б. Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей. СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2013. 960 с. ISBN: 978-5-93929-229-0.
7. Kakavand B, Ballard HO, Disessa TG. Frequent ventricular premature beats in children with a structurally normal heart: a cause for reversible left ventricular dysfunction? Pediatr Cardiol. 2010;31:986-90. doi:10.1007/s00246-010-9740-7.

8. Iwamoto M, Niimura I, Shibata T, et al. Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening. Circ J. 2005;69:273-6. doi:10.1253/circj.69.273.
9. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes Circulation. 2020;141:1404-18. doi:10.1161/circulationaha.119.042434.
10. Kushakovskij MS, Grishkin YN. Cardiac arrhythmias (Heart rhythm disorders and conduction disorders. Causes, mechanisms, electrocardiographic and electrophysiological diagnostics, clinic, treatment): A guide for physicians. 4th ed. SPb: Izdatel'stvo Foliant, 2020. p.720. (In Russ.) Кушаковский М. С., Гришкин Ю. Н. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): Руководство для врачей. 4-е изд., испр. и доп. М. С. Кушаковский, Ю. Н. Гришкин. СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2020. 720 с. ISBN: 978-5-93929-245-0.
11. Doshchicin VL, Kramynina OA, Chernova EV, et al. Antiarrhythmic therapy effects on quality of life among patients with extrasystoles. Russian Journal of Cardiology. 2008;(5):46-52. (In Russ.) Дощицин В. Л., Крамынина О. А., Чернова Е. В. и др. Влияние терапии антиаритмическими препаратами на качество жизни больных с экстрасистолией. Российский кардиологический журнал. 2008;(5):46-52.
12. Pfammatter JP, Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. J Am Coll Cardiol. 1999;33:2067-72. doi:10.1016/S0735-1097(99)00105-9.
13. Bertels RA, Kammeraad JAE, Zeelenberg AM, et al. The Efficacy of Anti-Arrhythmic Drugs in Children with Idiopathic Frequent Symptomatic or Asymptomatic Premature Ventricular Complexes With or Without Asymptomatic Ventricular Tachycardia: A Retrospective Multi-Center Study. Pediatr. Cardiol. 2021:1-8. doi:10.1007/s00246-021-02556-7.
14. Svincova LI, Dzhaffarova OY, Plotnikova IV. Predicting the effectiveness of antiarrhythmic therapy in children. Russian Journal of Cardiology. 2019;(7):75-82. (in Russ.) Свинцова Л. И., Джаффарова О. Ю., Плотникова И. В. Прогнозирование эффективности антиаритмической терапии у детей. Российский кардиологический журнал. 2019;(7):75-82. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-75-82.
15. Hamon D, Swid MA, Rajendran PS, et al. Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and beta-blocker responses. J Cardiovasc Electrophysiol. 2019;30(6):836-43. doi:10.1111/jce.13944.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5132
doi:10.15829/1560-4071-2022-5132
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии

Горохова Т. В.[1], Перепеч Н. Б.[2]

В настоящей статье представлен обзор имеющихся данных о роли артериальной гипертензии и дислипидемии как ведущих факторов, определяющих характер клинического течения заболеваний, связанных с атеросклерозом. Отмечена необходимость многофакторного подхода к терапии пациентов, имеющих множество факторов риска прогрессирования таких заболеваний. В статье описаны результаты проведенных крупных международных исследований, свидетельствующих о клинической пользе комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии. С точки зрения действующих клинических рекомендаций и имеющейся доказательной базы представлены возможности улучшения приверженности лечению за счет применения комбинации антигипертензивных и гиполипидемического лекарственных средств. В статье рассматриваются перспективы оптимизации терапии коморбидных пациентов с помощью тройной фиксированной комбинации лекарственных средств, включающей амлодипин, аторвастатин и периндоприл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, фиксированные комбинации, приверженность лечению.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО Сервье.

[1]Компания АО Сервье, Москва; [2]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Горохова Т. В. — к.м.н., медицинский менеджер, ORCID: 0000-0003-3086-0493, Перепеч Н. Б.* — профессор, д.м.н., руководитель научно-клинического и образовательного центра “Кардиология”, ORCID: 0000-0003-4057-5813.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 22.06.2022
Рецензия получена 29.06.2022
Принята к публикации 07.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Горохова Т. В., Перепеч Н. Б. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132. EDN ULBZBZ

Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia

Gorokhova T. V.[1], Perepech N. B.[2]

This article provides an overview of data on the role of hypertension and dyslipidemia as the leading factors determining the clinical course of atherosclerotic diseases. The need for a multifactorial approach to the treatment of patients with multiple risk factors for the progression of such diseases is noted. The article describes the results of large-scale international studies confirming the clinical benefits of combined antihypertensive and lipid-lowering therapy. From the point of view of current clinical guidelines and the available evidence base, the potential for improving adherence to treatment using a combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs are presented. The article discusses the prospects for optimizing the therapy of comorbid patients using a triple fixed-dose combination, including amlodipine, atorvastatin and perindopril.

Keywords: hypertension, coronary artery disease, dyslipidemia, fixed-dose combination, compliance.

Relationships and Activities. The material was prepared with the support of JSC Servier.

[1]JSC Servier, Moscow; [2]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Gorokhova T. V. ORCID: 0000-0003-3086-0493, Perepech N. B.* ORCID: 0000-0003-4057-5813.

*Corresponding author:
nikita_perepech@mail.ru

Received: 22.06.2022 **Revision Received:** 29.06.2022 **Accepted:** 07.07.2022

For citation: Gorokhova T. V., Perepech N. B. Potential of combination therapy in patients with hypertension and dyslipidemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5132. doi:10.15829/1560-4071-2022-5132. EDN ULBZBZ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важнейших факторов риска (ФР) прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и играет решающую роль в клиническом течении ишемической болезни сердца (ИБС), заболеваний периферических артерий, инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. По результатам Фрамингемского исследования (Framingham

Heart Study) >80% пациентов с АГ имеют дополнительные ФР. Нарушения липидного обмена играют ключевую роль в развитии атеросклероза и являются важнейшими предикторами сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [1]. Дислипидемия, сопровождающаяся АГ, характеризуется ранним развитием окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и приводит к прогрессированию атеросклероза [2, 3]. Распространенность сочетания дислипидемии и АГ составляет от 15% до 31% [4, 5]. По сообщению Johnson ML, et al., сочетание дислипидемии и АГ, изолированная АГ и изолированная гиперхолестеринемия определяются, соответственно, у 30%, 47% и 18% лиц в общей популяции [6]. По результатам исследования EUROASPIRE III, включавшего >9 тыс. участников с ИБС из 22 стран, в т.ч. из России, гиперхолестеринемия (⩾4,5 ммоль/л) была выявлена в 51% всех случаев [7]. Kannel WB отмечает, что ~40% пациентов с АГ имеют гиперхолестеринемию. Сопутствующее значительное повышение систолического артериального давления (АД) и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) связано с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий в 10-летней перспективе [1]. Было четко показано, что у пациентов с сочетанием дислипидемии и АГ снижение уровня общего холестерина и АД на 10% приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений на 45% [8].

В исследовании INTERHEART показана прогноз-модифицирующая роль таких ФР у больных АГ, как гипергликемия и гиперлипидемия, выражающаяся в двух-трехкратном увеличении сердечно-сосудистого риска (ССР) при наличии одного из дополнительных факторов, а наличие нескольких ФР у одного пациента приводило к более чем 20-кратному увеличению дополнительного риска ССЗ [9].

Комбинированная терапия пациента с сочетанием АГ и дислипидемии

Действующие российские и европейские рекомендации по лечению АГ определили целесообразным применение комбинированной антигипертензивной терапии уже со старта лечения для большинства пациентов с АГ (исключение составили пациенты низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., больные в возрасте 80 лет и старше, пациенты с синдромом старческой астении). В качестве базовой терапии для большинства больных предложены комбинации одного из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II — с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [10, 11].

С целью подавления гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клинической практике наиболее широко применяются иАПФ. Улучшение прогноза больных АГ, которое достигается путем применения препаратов этого класса, обусловлено не только снижением уровня АД, но и защитой органов-мишеней. Органопротективный эффект иАПФ связан, прежде всего, с ослаблением прямого повреждающего действия нейрогормонов за счет уменьшения содержания ангиотензина II в тканях и плазме, торможения синтеза альдостерона, снижения активности симпатоадреналовой системы. Дополнительным следствием блокады ангиотензинпревращающего фермента является торможение деградации брадикинина [12]. Воздействуя на клетки эндотелия, брадикинин способствует усилению синтеза оксида азота, простациклина, фактора гиперполяризации, что вызывает вазодилатацию, предотвращает агрегацию тромбоцитов, препятствует активации моноцитов и их трансформации в макрофаги, а также тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Улучшение функции эндотелия, которое происходит в связи с накоплением брадикинина, рассматривается как главный компонент антиатеросклеротического действия иАПФ.

В метаанализе 26 рандомизированных клинических исследований с участием 146838 пациентов было показано, что риск развития сердечно-сосудистых событий у больных АГ на фоне терапии иАПФ снижается независимо от степени снижения АД [13].

Клинические преимущества комбинации иАПФ и БКК были продемонстрированы в исследовании ACCOMPLISH, в котором сравнивался эффект комбинации беназеприл/амлодипин с комбинацией беназеприл/гидрохлортиазид у 11506 пациентов с высоким ССР. Назначение комбинированной терапии иАПФ и БКК (беназеприл/амлодипин) привело к снижению риска на композитной первичной конечной точке, включавшей сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт, госпитализацию по поводу стенокардии и реваскуляризации, на 19,6% по сравнению с терапией беназеприлом и гидрохлортиазидом (отношение шансов 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-0,90, p=0,001).

Преимущество комбинированной терапии иАПФ и БКК по сравнению с другой сочетанной антигипертензивной терапией было показано в метаанализе, включавшем 20451 пациента с АГ [14]. Полученные результаты подтверждают, что несмотря на достижение схожих цифр АД на фоне применения различных схем антигипертензивной терапии, именно комбинация иАПФ и БКК ассоциирована со снижением на 20% относительного риска композитной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смертность, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт (p=0,0007) и снижение риска развития серьезных нежелательных явлений на 15% (p=0,03) по сравнению с другими схемами терапии.

Результаты крупного англо-скандинавского исследования ASCOT показали, что у больных АГ и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений антигипертензивная терапия амлодипином в комбинации с периндоприлом имеет значимые преимущества по сравнению с "традиционным" подходом, предполагавшим назначение атенолола и присоединение при необходимости тиазидного диуретика (бендрофлюметиазида). У пациентов, рандомизированных в группу лечения амлодипин + периндоприл, отмечена тенденция к снижению частоты развития нефатального ИМ и фатальной ИБС на 10% (отношение рисков (ОР) 0,90, 95% ДИ 0,78-1,03, p=0,12) и статистически значимое снижение следующих показателей: уровня общей смертности на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78-0,96, p=0,005), всех коронарных событий на 14% (ОР 0,86, p=0,0048), всех сердечно-сосудистых событий и процедур на 16% (ОР 0,84, p<0,0001), инсульта на 23% (ОР 0,77, p=0,0007) и сердечно-сосудистой смертности на 24% (ОР 0,76, p=0,0017) [15].

Выгода от назначения статинов в дополнение к антигипертензивной терапии была продемонстрирована в ветви исследования ASCOT — ASCOT-LLA [16]. Пациентам с АГ и не менее чем тремя факторами ССР (при уровне общего холестерина в крови ⩽6,5 ммоль/л) в дополнение к комбинированной антигипертензивной терапии назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут. или плацебо. Средняя продолжительность наблюдения составляла 3,3 года. В группе больных, получавших аторвастатин, отмечалось статистически значимое снижение частоты событий первичной конечной точки (нефатальный ИМ и смерть от ИБС) на 36% (p=0,0005), всех сердечно-сосудистых событий на 21% (p=0,0005), всех коронарных событий на 29% (p=0,0005), фатальных и нефатальных инсультов на 27% (p=0,02). При анализе результатов между группами исходной рандомизации в зависимости от стратегии антигипертензивной терапии было показано, что у пациентов, которым аторвастатин назначался в дополнение к комбинации амлодипина и периндоприла, относительный риск развития событий первичной конечной точки статистически значимо снижался на 53% (ОР 0,47, 95% ДИ 0,32-0,69), чего не наблюдалось при включении в схему терапии аторвастатина у пациентов в рукаве атенолола с тиазидным диуретиком. Также, добавление аторвастатина к комбинации амлодипина с периндоприлом сопровождалось статистически и клинически значимым снижением относительного риска развития всех сердечно-сосудистых событий и вмешательств по поводу сердечно-сосудистых событий на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,60-0,88), в то время как терапия аторвастатином в комбинации с атенололом и тиазидным диуретиком не сопровождалась значимым снижением указанного риска (ОР 0,85, 95% ДИ 0,71-1,02) [17]. Кроме того, в ветви исследования ASCOT — ASCOT LLA были получены интересные данные относительно репортируемой частоты нежелательных явлений, часто ассоциируемых со статинотерапией. Так, оказалось, что пациенты и лечащие врачи сообщают о появлении мышечных симптомов значимо чаще в тех случаях, когда они знали о наличии статина в составе комбинированной терапии, т.е. отмечался так называемый ноцебо эффект [18].

Доказательства клинической целесообразности комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии были получены и в других исследованиях. Так, в исследовании HOPE-3 [19] оценивалось влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на прогноз пациентов умеренного риска без клинически выраженных ССЗ. На момент включения в исследование среднее АД у рандомизированных пациентов составляло 138,1/81,9 мм рт.ст., средний уровень ХС ЛНП в крови — 3,3 ммоль/л. Антигипертензивная терапия была представлена комбинацией кандесартана 16 мг/сут. и гидрохлортиазида 12,5 мг/сут., липидснижающая терапия — розувастатином 10 мг/сут. Средняя продолжительность наблюдения за участниками исследования составляла 5,6 года. Сопоставление результатов, полученных в группах вмешательства и плацебо, показало, что применение розувастатина значимо снижает риск сердечно-сосудистых событий, входящих в состав двух комбинированных первичных конечных точек, на 24% (p=0,002) и на 25% (p<0,001), в то время как терапия комбинацией кандесартана и гидрохлоротиазида не сопровождалась значимым влиянием на риск развития указанных событий обеих комбинированных первичных конечных точек [19]. Однако у пациентов с исходным систолическим АД >143 мм рт.ст., доля которых составляла ~38% в каждой из выделенных групп, влияние гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых событий было статистически значимым и сопоставимым с эффектом липидснижающей терапии. Наилучшие результаты были получены у пациентов, которым назначалась одновременно как антигипертензивная, так и липидснижающая терапия.

Результаты *post hoc* анализа исследования EUROPA подтвердили, что добавление к терапии БКК и статином периндоприла приводит к снижению совокупной вероятности сердечно-сосудистой смерти, ИМ и остановки сердца у пациентов с ИБС на 46% по сравнению с монотерапией периндоприлом (p=0,023). Кроме того, отмечено значимое снижение относительного риска общей (58%, p=0,027) и сердечно-сосудистой смертности (71%, p=0,028) и тенденция к снижению относительного риска ИМ (28%, p=0,28) и сердечной недостаточности (41%, p=0,66) [20].

В исследовании GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation изучалось назначение аторва-

статина 1600 пациентам с ИБС и гиперхолестеринемией. Было показано, что применение аторвастатина по сравнению со стандартной терапией приводит [21] к снижению относительного риска сердечно-сосудистой смерти на 47% (p=0,0017) и риска нефатального ИМ на 59% (p=0,0032). *Post hoc* анализ исследования был выполнен с участием пациентов, которые получали иАПФ в комбинации со статином или без него (включено 460 и 371 пациентов, соответственно). Добавление статина к терапии иАПФ у пациентов с ИБС сопровождалось снижением относительного риска сердечно-сосудистой смерти и нефатального ИМ у пациентов с ИБС на 63% (95% ДИ -78 — -38, p<0,0001) [22]. Те же авторы сравнили группы пациентов, получавших статинотерапию в комбинации с иАПФ или без него (460 и 420 пациентов, соответственно). Оказалось, что комбинация иАПФ и статина сопровождается значимым снижением относительного риска развития событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и реваскуляризация) на 38% (p=0,02), по сравнению с монотерапией статином. Несмотря на то, что это был исходно не запланированный *post hoc* анализ, полученные результаты подтверждают бóльшую целесообразность комбинированного назначения иАПФ и статина для снижения риска неблагоприятного сердечно-сосудистого события по сравнению с монотерапией указанными классами лекарственных препаратов [22].

Таким образом, у пациентов с АГ применение статинов в дополнение к антигипертензивной терапии позволяет улучшить результаты как вторичной, так и первичной профилактики ССЗ.

В соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [23], при отсутствии противопоказаний статины следует назначать всем больным с ССЗ атеросклеротического генеза. С целью первичной профилактики статины рекомендуются прежде всего пациентам очень высокого и высокого ССР, но могут назначаться лицам умеренного и даже низкого риска в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП. Доза статина для постоянной терапии подбирается индивидуально с учетом целевого значения ХС ЛНП, которое определяется степенью ССР конкретного пациента, и динамики величины этого показателя в ходе лечения.

Роль приверженности лечению

Сложность терапии пациентов с сочетанием АГ и нарушением липидного обмена заключается в недостаточной их мотивации на соблюдение врачебных рекомендаций по лекарственной терапии и модификации факторов ССР. В Российской Федерации, по данным ряда исследований, около половины пациентов с АГ не соблюдает режим назначенной терапии [24]. При этом до 60% пациентов прекращает прием антигипертензивной терапии в течение первого года, а в перспективе 5-10 лет только 40% пациентов продолжают принимать антигипертензивные средства [25]. По данным некоторых авторов, среди не приверженных к терапии больных АГ риск госпитализаций, повторных госпитализаций и преждевременной смерти выше в 5,4 раза [26].

По данным исследования CEPHEUS II, только 17,4% пациентов с дислипидемией в Российской Федерации достигают целевых значений ХС ЛНП [27]. Эффективного контроля АГ в нашей стране достигают <20% пациентов [28].

Российские клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых от 2020 года” и рекомендации ESC/ESH по ведению пациентов с АГ 2018г [10, 11] подчеркивают важное значение приверженности к проводимой фармакотерапии, которая играет ключевую роль в достижении целей первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений и которая повышается при переходе на режим терапии фиксированными комбинациями (ФК) лекарственных средств (ЛС). Использование ФК ЛС, которые позволяют сократить количество одновременно принимаемых ЛС, позволяет улучшить приверженность больного к лечению и тем самым повысить его эффективность. ФК антигипертензивных ЛС получают все более и более широкое распространение в клинической практике.

Преимущества ФК были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32331 пациентов, страдающих АГ: в нём было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивной терапии на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [29].

Липертанс представляет собой тройную комбинацию хорошо изученных, обладающих доказанной самостоятельной эффективностью и синергичных в плане воздействия на АГ и гиперхолестеринемию ЛС — периндоприла, амлодипина и аторвастатина.

В открытом проспективном наблюдательном исследовании PAPA-CAD был продемонстрирован положительный клинический эффект ФК периндоприла и амлодипина у пациентов с сочетанием АГ и ИБС. Через 6 мес. терапии произошло значимое снижение АД, улучшение функционального класса стенокардии, повышение переносимости физической нагрузки по данным стресс-теста [30]. Анализ результатов, полученных в подгруппе пациентов, которым в дополнение к комбинации периндоприла и амлодипина назначался аторвастатин, по сравнению с пациентами, не получавшими липидснижающую терапию, выявил большую частоту достижения целевого АД (<140/90 мм рт.ст.) — 82,5% и 78,8% пациентов, соответственно, а также значимые положительные изменения показателей липидного спектра крови. Полученные

данные позволили авторам сделать заключение о благоприятном синергизме периндоприла, амлодипина и аторвастатина.

Клиническая эффективность ФК периндоприл/амлодипин/аторвастатин оценивалась в открытом проспективном наблюдательном исследовании CORAL [31]. В исследование были включены 5869 пациентов с АГ и гиперхолестеринемией. До включения в исследование его участники получали антигипертензивную терапию (но у 92% из них не достигался целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст.), а также терапию статинами. После 3 мес. лечения тройной ФК среднее офисное АД значимо снизилось с 158,5/91,7 до 132,2/80,1 мм рт.ст. (p<0,0001), а среднее 24-ч АД — с 146,0/82,5 до 132,1/75,6±9,9 мм рт.ст. (p<0,0001). Отмечалось и значимое снижение основных показателей липидного спектра крови: общего ХС — с 6,18 до 5,16, ХС ЛНП — с 3,41 до 2,80 и уровня триглицеридов — с 2,26 до 1,82 ммоль/л (для всех показателей p<0,0001). Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев соотношение доз ЛС тройной ФК, выбранное лечащим врачом при инициации терапии ФК, не менялось на протяжении всего времени проспективного наблюдения. Так, комбинацию 5 мг периндоприла, 5 мг амлодипина и 20 мг аторвастатина на 1-м, 2-м и 3-м визитах получали, соответственно, 39,3%, 35,3% и 35,8% участников исследования, а комбинацию 10 мг периндоприла, 10 мг амлодипина и 20 мг аторвастатина — соответственно, 26,8%, 29,4% и 28,9% пациентов. За время наблюдения было зарегистрировано 27 нежелательных явлений у 24 пациентов. Наиболее распространенным побочным эффектом терапии был отек лодыжек (6%), реже отмечались головная боль и головокружение.

Заключение

Одной из предпочтительных комбинаций антигипертензивных препаратов является сочетание иАПФ и БКК. Накопленная обширная доказательная база свидетельствует о том, что клиническая эффективность контроля АГ и снижения риска развития сердечно-сосудистых событий, достигаемая использованием комбинации периндоприла и амлодипина, может быть значимо усилена при дополнительном назначении липидснижающей терапии, в частности, аторвастатина. Комбинированная терапия, включающая три перечисленных ЛС, показана широкому кругу больных, у которых АГ сочетается с ССЗ атеросклеротического генеза или гиперхолестеринемией. Начинать такое лечение при наличии показаний следует как можно раньше, т.к. у лиц молодого и среднего возраста увеличение риска сердечно-сосудистых событий по мере повышения систолического АД выражено сильнее, чем у пациентов пожилого и старческого возраста [32]. Кроме того, доказано повышение эффективности антигипертензивной терапии за счет улучшения приверженности на фоне назначения лекарственных препаратов в составе ФК [29].

Липертанс представляет собой ФК амлодипина, аторвастатина и периндоприла. С учетом фармакокинетики этих лекарственных соединений, Липертанс рекомендуется принимать 1 раз в сутки. Трехкомпонентный состав, удобство применения, хорошая переносимость препарата создают предпосылки для достижения оптимального лечебного эффекта и могут способствовать повышению приверженности пациентов назначенному лечению.

Отношения и деятельность. Материал подготовлен при поддержке АО Сервье.

Литература/References

1. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am. J. Hypertens. 2000;13(1 Pt. 2):3S-10S. doi:10.1016/s0895-7061(99)00252-6.
2. Mason RP Atheroprotective effects of long-acting dihydropyridine-type calcium channel blockers: evidence from clinical trials and basic scientific research. Cerebrovasc. Dis. 2003;16 Suppl. 3:11-7. doi:10.1159/000070272.
3. Kaplan M, Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. Clin. Chem. Lab. Med. 1999;37(8):777-87. doi: 10.1515/CCLM.1999.118.
4. Eaton CB, Feldman HA, Assaf AR, et al. Prevalence of hypertension, dyslipidemia, and dyslipidemic hypertension. J. Fam. Pract. 1994;38(1):17-23.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289(19):2560-72. doi:10.1001/jama.289.19.2560.
6. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. Am. J. Manag. Care. 2004;10(12):926-32.
7. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. 2009;16(2):121-37. doi:10.1097/HJR.0b013e3283294b1d.
8. Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2004;25(6):484-91. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.012.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52. doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, et al. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. AJH. 2005;18:142S-154S. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.05.037.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration, Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, et al. Blood pressure-dependent and independent effect of agents that inhibit renin-angiotensin system. Hypertens. 2007;25(5):1524-31. doi:10.1097/HJH.0b013e3280bad9b4.
14. Chi C, Tai C, Bai B, et al. Angiotensin system blockade combined with calcium channel blockers is superior to other combinations in cardiovascular protection with similar blood pressure reduction: a meta-analysis in 20,451 hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(8):801-8. doi:10.1111/jch.12771.
15. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre

randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9364):1149-58. doi:10.1016/S0140-6736(03)12948-0.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Eur Heart J. 2006;27(24):2982-8. doi:10.1093/eurheartj/ehl403.
18. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. Lancet. 2017;389:2473-8. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Diseas. N Engl J Med. 2016:374(21):2021-31. doi:10.1056/NEJMoa1600176.
20. Bertrand M, Mourad J-J. Combining perindopril with a calcium channel blocker and a lipid lowering agent significantly decreases mortality: a subgroup analysis of EUROPA. Circulation. 2013;128:A18906.
21. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin. 2002;18:220-8. doi:10.1185/030079902125000787.
22. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. J Hum Hypertens. 2004;18:781-8. doi:10.1038/sj.jhh.1001748.
23. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. VII revision. Journal of atherosclerosis and dislipidaemias. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40.
24. Ionov MV, Yudina YuS, Avdonina NG, et al. Patient-oriented approach to the assessment of effectiveness of BP telemonitoring and remote consultancy in arterial hypertension: pilot project. Arterial hypertension. 2018;24(1):15-28. (In Russ.) Ионов М.В., Юдина Ю.С., Авдонина Н.Г. и др. Пациент-ориентированный подход к оценке эффективности телемониторирования артериального давления и дистанционного консультирования при артериальной гипертензии: пилотный проект. Артериальная гипертензия. 2018;24(1):15-28. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-15-28.
25. Oshepkova EV. Low adherence to the treatment in patients with arterial hypertension: ways to improve it. Atmosphere. News in cardiology. 2003;3:33-6. (In Russ.) Ощепкова Е.В. Низкая приверженность больных артериальной гипертонией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Новости кардиологии. 2003;3:33-6.
26. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
27. Boytsov S, Logunova N, Khomitskaya Y, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II). Cardiovasc Diabetol. 2017;16:158. doi:10.1186/s12933-017-0641-4.
28. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19 РКЖ, 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
29. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
30. Forster T, Dézsi CA. Short-Term Cardioprotective Effects of the Original Perindopril/Amlodipine Fixed-Dose Combination in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results of the PAPA-CAD Study. Adv Ther. 2016;33(10):1771-81. doi:10.1007/s12325-016-0392-8.
31. Simon A, Dézsi CA. Treatment of Hypertensive and Hypercholesterolaemic Patients with the Triple Fixed Combination of Atorvastatin, Perindopril and Amlodipine: The Results of the CORAL Study. Adv Ther. 2019;36(8):2010-20. doi:10.1007/s12325-019-01002-8.
32. Rapsomaniki A, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet. 2014;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5123
doi:10.15829/1560-4071-2022-5123
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри

Злобина П. Д.[1], Калемберг А. А.[2], Мясников Р. П.[1], Харлап М. С.[1], Куликова О. В.[1], Мершина Е. А.[3], Тарасов А. В.[1], Давтян К. В.[1]

В данной статье мы представляем клинический случай пациентки с поздней диагностикой болезни Фабри, вызванной патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *GLA* (c.1287_1288dup), которой неоднократно проводились попытки интервенционного лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта ввиду наличия у нее характерной электрокардиографической картины предвозбуждения желудочков и пароксизмальных нарушений ритма сердца.
Предлагаемые патогномоничные признаки заболевания позволят обеспечить своевременную постановку диагноза и назначение специфического лечения.

Ключевые слова: болезнь Фабри, гипертрофическая кардиомиопатия, предвозбуждение желудочков, укороченный интервал PQ, пароксизмальные аритмии.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; [3]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Злобина П. Д.* — аспирант отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-1544-4902, Калемберг А. А. — к.м.н., руководитель отдела хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Мясников Р. П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Харлап М. С. — к.м.н., с.н.с. отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Куликова О. В. — н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3138-054X, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики, Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Тарасов А. В. — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
paska0@mail.ru

АВ — атриовентрикулярная, БФ — болезнь Фабри, ВПУ — Вольф-Паркинсон-Уайт, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДПЖС — дополнительные предсердно-желудочкового соединения, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, эндо-ЭФИ — эндокардиальное электрофизиологическое исследование, Gb3 — глоботриаозилцерамид.

Рукопись получена 15.06.2022
Рецензия получена 26.06.2022
Принята к публикации 27.06.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Злобина П. Д., Калемберг А. А., Мясников Р. П., Харлап М. С., Куликова О. В., Мершина Е. А., Тарасов А. В., Давтян К. В. Укороченный интервал PQ в дифференциальной диагностике болезни Андерсона-Фабри. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJOVU

Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report

Zlobina P. D.[1], Kalemberg A. A.[2], Myasnikov R. P.[1], Kharlap M. S.[1], Kulikova O. V.[1], Mershina E. A.[3], Tarasov A. V.[1], Davtyan K. V.[1]

In this article, we present a case of a patient with a late diagnosis of Fabry disease caused by a pathogenic variant in the GLA gene (p.1287_1288dup), who repeatedly attempted interventional treatment of Wolff-Parkinson-White Syndrome due to characteristic electrocardiographic pattern of ventricular preexcitation and paroxysmal arrhythmias.
The proposed pathognomonic signs of the disease will ensure timely diagnosis and the appointment of specific treatment.

Keywords: Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, ventricular preexcitation, shortened PQ interval, paroxysmal arrhythmias.

Relationships and Activities: none.

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [2]M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; [3]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Zlobina P. D.* ORCID: 0000-0002-1544-4902, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Tarasov A. V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997.

*Corresponding author:
paska0@mail.ru

Received: 15.06.2022 **Revision Received:** 26.06.2022 **Accepted:** 27.06.2022

For citation: Zlobina P. D., Kalemberg A. A., Myasnikov R. P., Kharlap M. S., Kulikova O. V., Mershina E. A., Tarasov A. V., Davtyan K. V. Shortened PQ interval in the differential diagnosis of Anderson-Fabry disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5123. doi:10.15829/1560-4071-2022-5123. EDN WMJOVU

Изменение длительности интервала PQ наряду с гипертрофией миокарда является одним из патогномоничных признаков болезней накопления: при системном амилоидозе (преимущественно AL-типе) отмечается замедление проведения в виде атриовентрикулярной (АВ) блокады 1-3 степени [1], а при бо-

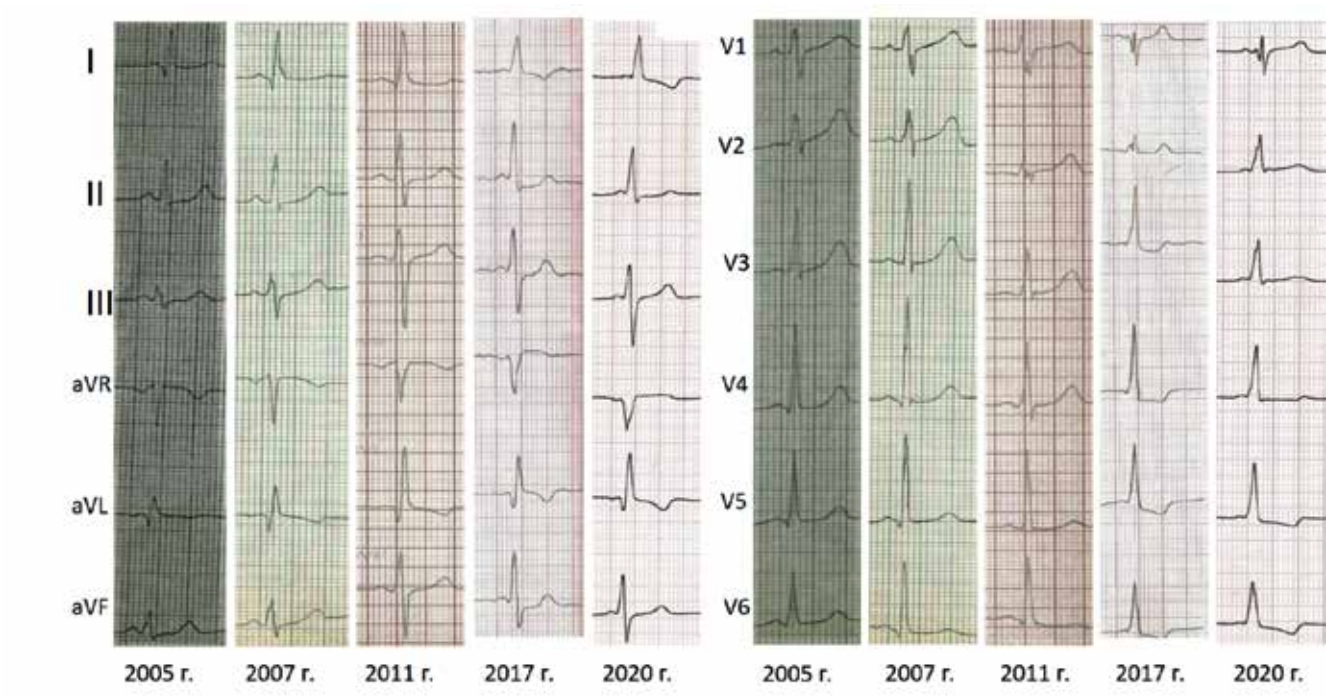


Рис. 1. ЭКГ в динамике с 2005г по 2020г: отмечается прогрессирование укорочения интервала PQ от 120 мс до 80-100 мс.

лезнях Фабри (БФ), Данона или Помпе ускорение проведения по АВ-соединению.

Этиология укорочения интервала PQ на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) чаще рассматривается в фокусе синдромов Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) и Клерка-Леви-Кристеско.

В основе синдрома ВПУ лежит наличие дополнительного аномального пути проведения электрического импульса от предсердий к желудочкам. В таком случае фронт возбуждения одновременно проводится на желудочки двумя путями: через АВ-соединение/систему Гиса-Пуркинье и по пучку Кента, причем он может иметь разные электрофизиологические свойства, отличающиеся от АВ-соединения.

Чаще пучок Кента не имеет декрементных свойств, в связи с чем проводит электрические импульсы гораздо быстрее, чем АВ-соединение, следовательно, возбуждение желудочков при синдроме ВПУ начинается почти сразу после деполяризации предсердий, что приводит к укорочению интервала PQ (<0,12 с) и появлению характерной дельта-волны возбуждения за счет распространения нетипичным путем.

Такой набор ЭКГ-признаков не несет трудностей при постановке диагноза и позволяет быстро определиться с тактикой ведения пациентов. Однако характерные изменения на ЭКГ для данного синдрома могут мимикрировать под болезни накопления: БФ, Данона или Помпе [2], а также некоторые миодистрофии [3], что может привести к ложному интерпретированию клинических данных, неправильной постановке диагноза и в некоторых случаях назначению нецелесообразного лечения.

Клинический случай

Пациентка 67 лет с жалобами на одышку при бытовой физической нагрузке и приступы учащенного неритмичного сердцебиения длительностью от нескольких часов до суток, сопровождавшиеся общим дискомфортом, слабостью, была госпитализирована в клинику “НМИЦ ТПМ” Минздрава России.

С молодого возраста при обследовании были выявлены критерии гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) (по предоставленным данным — толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,3 см) при отсутствии высоких цифр артериального давления.

Впервые в 52 года на ЭКГ зафиксировано укорочение интервала PQ до 100-120 мс и Δ-волна. С того же времени пациентка стала отмечать приступы сердцебиения, которые были верифицированы на ЭКГ как фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий.

В 2014г была выполнена радиочастотная аблация кавотрикуспидального перешейка без существенного клинического эффекта. Далее в 2017г была проведена изоляция устьев легочных вен и попытка деструкции вероятного дополнительного предсердно-желудочкового соединения (ДПЖС), которая не привела к устранению аритмии. Представленные ЭКГ



Рис. 2. Эндо-ЭФИ. Стимуляция правого предсердия с ДЦ 500 мс. АН интервал 80 мс, HV интервал 26 мс. Т. Венкебаха составила 190 уд./мин с сохранением морфологии преэкзитации во всех интервалах стимуляции.



Рис. 3. Эндо-ЭФИ. Частая стимуляция из устья коронарного синуса с ДЦ 320 мс. Сохранение стабильной морфологии QRS на фоне синусового ритма и стимуляции без феномена “Concertina”.

Примечание: красным выделен эталонный комплекс. Над всеми QRS указано % совпадение с эталонным комплексом. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

за 2005-2017гг (рис. 1) подтверждали только наличие тахисистолической ФП (2014-2017гг) и неспецифическое расширение QRS по типу преэкзитации как на синусовом ритме, так и во время пароксизмов. На протяжении всего периода наблюдения пациентки врачами предпринимались попытки назначения антиаритмической терапии различными классами препаратов (IC или III класс, бета-адреноблокаторы), которые не имели клинического эффекта.

Учитывая сохраняющиеся жалобы, в 2020г принято решение о проведении повторного эндокардиального электрофизиологического исследования

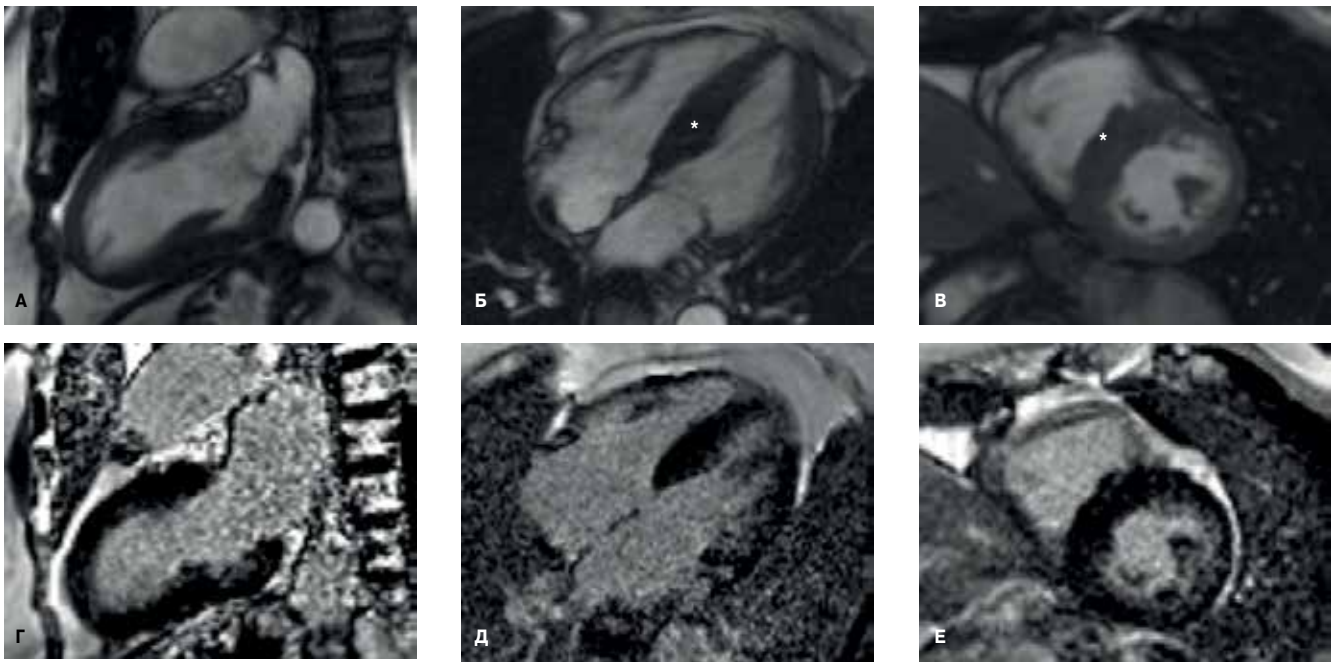


Рис. 4. (**А**-**В**) Магнитно-резонансная томография сердца в кино-режиме, SSFP-последовательность.
Примечание: А — длинная ось 2-камерная проекция, **Б** — длинная ось 4-камерная проекция, **В** — короткая ось на уровне верхушечных сегментов. Камеры сердца не расширены (индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ — 61 мл/м^2 (при норме до 92 мл/м^2), фракция выброса ЛЖ 85%. * — гипертрофированные до 15-20 мм перегородочные сегменты; миокард передней, боковой и нижней стенок ЛЖ не утолщен. Индексированная масса миокарда ЛЖ не увеличена, составляет 81 г/м^2 (при норме до 95 г/м^2). (**Г**-**Е**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда. Участки отсроченного контрастирования миокарда отсутствуют.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

(эндо-ЭФИ), катетерной деструкции ДПЖС (в случае его выявления) и изоляции устьев легочных вен; пациентка госпитализирована в стационар ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России.

По данным эхокардиографии выявлено умеренное увеличение полости левого предсердия (41 мм, объем 90 мл), незначительное увеличение полости правого предсердия (45×57 мм, объём 75 мл), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ 16 мм), S-образная деформация МЖП без обструкции выходного тракта ЛЖ (в средней трети 15 мм, в выносящем тракте 20 мм), увеличение индекса массы миокарда ЛЖ до 150 г/м^2. По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру в течение суток регистрировался синусовый ритм, персистенция критериев предвозбуждения желудочков (укорочение интервала PQ менее 90 мс), частая наджелудочковая эктопическая активность — 23966.

В целях дифференциальной диагностики укороченного интервала PQ проведено эндо-ЭФИ (рис. 2, 3): базовые интервалы: АН 110 мс и HV 10 мс.

При ретроградной стимуляции проведение на предсердия осуществлялось по системе Гиса-Пуркинье. При антеградной программируемой стимуляции предсердий отмечено прогрессирующее увеличение интервала АН и фиксированным интервалом HV (10 мс) с сохранением преэкзитации желудочков без изменения ее морфологии на всех интервалах сцепления, что изначально было ошибочно воспринято как фасцикуловентрикулярный пучок (т.к. не объясняло прогрессирования укорочения интервала PQ в течение жизни). В ходе индукционных тестов пароксизмальных нарушений ритма спровоцировано не было.

В связи с тем, что фасцикуло-вентрикулярные ДПЖС не сочетаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти, в связи с расположением ниже АВ-соединения, и не несут клинической значимости для пациентки, а также учитывая прогрессирование у пациентки пароксизмов ФП, было решено выполнить повторную изоляцию устьев легочных вен, которая была осуществлена методом криобаллонной изоляции. Для регистрации будущих аритмических событий произведена имплантация петлевого регистратора ЭКГ Medtronic Reveal LINQ11. По данным кардиорегистратора за период послеоперационного наблюдения в течение 1 года отмечались 7 пароксизмов ФП длительностью от 32 сек до 8 мин, субъективно пациенткой не ощущаемые.

Данные эхокардиографии, подтверждающие ранее выявляемую гипертрофию миокарда с S-образной деформацией МЖП до 2,0 см и дополнительное фасцикуловентрикулярное волокно могли рас-

цениваться как два независимых заболевания или как следствие единого патологического процесса. С целью более детальной визуализации миокарда была проведена магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием (рис. 4), по результатам которой отмечалась ассиметричная гипертрофия МЖП в базальных и средних сегментах до 20 мм, в апикальной до 8 мм, сократимость не снижена — фракция выброса ЛЖ 85%. Участков интрамиокардиального фиброза, рубцового и воспалительного поражения миокарда выявлено не было.

При проведении молекулярно-генетического исследования методом массового параллельного секвенирования на NGS — кардиомиопатии: были исследованы таргетные области генов *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*.

В гене *GLA* (OMIM 300644) выявлен нуклеотидный вариант c.1287_1288dup в гетерозиготном состоянии. Согласно базе данных OMIM, мутации в гене *GLA* описаны у пациентов с БФ, наследуемой по Х-сцепленному типу.

Также выявлено повышение концентрации глоботриаозилцерамида (lyso-Gb3) до 4,60 нг/мл при норме <2,1 нг/мл. И снижение активности фермента α-галактозидазы до 0,88 при норме >1,89 мкмоль/л/ч.

Обсуждение

БФ — это Х-сцепленное заболевание (OMIM: 301500) из группы лизосомальных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента α-галактозидазы А. Недостаточность α-галактозидазы А приводит к накоплению в лизосомах различных клеток нерасщепленного субстрата — гликосфинголипидов, в первую очередь, глоботриаозилцерамида (Gb3), что объясняет широкий клинический полиморфизм, наблюдаемый даже среди членов одной семьи и включающий патологию центральной и периферической нервной системы, почек, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и сердечно-сосудистой системы. Поражение сердца обычно дебютирует как гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), маскирующаяся под гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), аритмии, миокардиальный фиброз, сердечную недостаточность. Гетерогенность клинических проявлений болезни часто приводит к задержке постановки диагноза.

При БФ накопление Gb3 влияет на все типы сердечных клеток и ткани, включая миоциты и клетки проводящей системы. Исследования *in vitro* показывают, что внутрилизосомальный Gb3 нарушает эндоцитоз и аутофагию, вызывает апоптоз и препятствует выработке энергии митохондриями. Истощение энергии и трофические факторы, такие как сфингозин, могут активировать клеточные пути гипертрофии, общие для других ГКМП: исследования кардиомиоцитов, выделенных из биоптатов эндомиокарда, продемонстрировали, что внутриклеточные гликосфинголипиды вызвали дисфункцию и деструкцию саркомерных миофиламентов [4]. Прогрессирующая ГЛЖ с развитием относительной ишемии миокарда и в дальнейшем фиброза, а также вовлечение проводящей ткани являются субстратом для появления желудочковых аритмий и нарушений проводимости сердца.

Однако накопление Gb3 не объясняет весь спектр патофизиологии БФ. Первопричина электрофизиологических изменений до конца остается неясной, но подтверждается короткой продолжительностью зубца Р, интервала PR и комплекса QRS, указывающих на повышенную скорость проводимости в предсердных и желудочковых кардиомиоцитах [5].

Наиболее обширное исследование Birket MJ, et al. [6] продемонстрировало возникновение усиления функции натриевых и кальциевых каналов при накоплении субстрата в сердечной мышце и клетках проводящей системы сердца, что приводит к более быстрому возбуждению кардиомиоцитов, чем вероятнее всего и обусловлена ранняя активация желудочков в области пучка Гиса с критериями преэкзитации и укороченным интервалом PQ.

Motwani M, et al. [7] продемонстрировали улучшение морфологии и функции ЛЖ у пациентов с ГЛЖ с нормализацией коротких зубцов Р и интервалов PQ, длинных QTc при назначении ферментозаместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ не может разрушить истинное фасцикуловентрикулярное волокно или влиять на скорость его проведения. Положительный эффект от ФЗТ свидетельствует о прямой взаимосвязи укороченного интервала PQ с БФ и позволяет исключить наличие истинного ДПЖС.

В настоящее время в НМИЦ ТПМ наблюдается четыре пациента с БФ с признаками ГЛЖ и укороченным интервалом PQ. Данное сочетание патогномоничных признаков может являться “красным флагом” в дифференциальной диагностике БФ [8].

Заключение

В данной статье представлен клинический случай пациентки с поздней диагностикой БФ, которой вследствие ЭКГ-картины предвозбуждения желудочков и ярко выраженных проявлений нарушений ритма сердца неоднократно проводилось хирургическое лечение.

Особенностью данного клинического случая является подтверждение того, что прогрессирование укорочения интервала PQ не свойственно для ДПЖС и в комбинации с фенокопией ГКМП является важным диагностическим критерием для подозрения болезней накопления. Ранняя диагностика

заболевания позволяет своевременно начать специфическое лечение (ФЗТ) и улучшить прогноз и качество жизни.

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

Литература/References

1. Myasnikov RP, Andreenko EY, Kushunina DV, et al. Cardiac amyloidosis: Modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). Clinical and Experimental Surgery. 2014;4(6):72-82. (In Russ.) Мясников Р.П., Андреенко Е.Ю., Кушунина Д.В. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2014;4(6):72-82.
2. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart. 2007;93(4):528-35. doi:10.1136/hrt.2005.063818.
3. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. Br Heart J. 1992;68(3):304-8. doi:10.1136/hrt.68.9.304.
4. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):922-36. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024.
5. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. Front Cardiovasc Med. 2016;3:7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
6. Birket MJ, Raibaud S, Lettieri M, et al. A Human Stem Cell Model of Fabry Disease Implicates LIMP-2 Accumulation in Cardiomyocyte Pathology. Stem Cell Reports. 2019;13(2):380-93. doi:10.1016/j.stemcr.2019.07.004.
7. Motwani M, Banypersad S, Woolfson P, et al. Enzyme replacement therapy improves cardiac features and severity of Fabry disease. Mol Genet Metab. 2012;107(1-2):197-202. doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.011.
8. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiac phenotype of Fabry Disease. Russian Journal of Cardiology. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М.С., Мясников Р.П., Павлунина Т.О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5080
doi:10.15829/1560-4071-2022-5080
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Клинический случай диагностики болезни Фабри в аритмологической практике

Драгунова М. А.[1], Кистенева И. В.[1], Павлюкова Е. Н.[1], Назаренко Л. П.[2], Попов С. В.[1]

Поражение сердца при болезни Фабри (БФ) является прогностически неблагоприятным проявлением и причиной смерти. Учитывая, что заболевание редко встречается в клинической практике, низкая осведомленность врачей о данной патологии приводит к поздней диагностике заболевания и отсутствию патогенетической терапии.

Цель. Представить клиническую картину кардиологического фенотипа БФ для повышения осведомленности врачей о данном заболевании.

Материал и методы. В клиническом случае наблюдали бессимптомное течение заболевания до 46 лет и манифестацию болезни в виде нарушения ритма сердца. По результатам эхокардиографии выявлена выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда 214 г/м^2) без признаков обструкции выводного отдела ЛЖ, а также выявлена дилатация левого предсердия (ЛП) (индексированный объем ЛП — 47 мл/м^2). Оценена систолическая функция правого желудочка (ПЖ), ЛЖ с помощью технологии Speckle Tracking Imaging-2D Strain, установлена скрытая субклиническая систолическая дисфункция ПЖ и ЛЖ.

Результаты. По результатам ферментного анализа методом тандемной масс-спектрометрии выявлено резкое снижение активности альфа-галактозидазы — 0,03 мкмоль/л/ч (норма 0,80-15,00 мкмоль/л/ч), а также повышенная концентрация Lyso-GB3 — 95,18 нг/мл (норма 0,05-3,0 нг/мл). Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов крови. Методом прямого автоматического секвенирования гена *GLA* был выявлен вариант нуклеотидной последовательности c.1229 C>T, приводящий к замене p.Thr4101Ile в гемизиготном состоянии.

Заключение. Данное наблюдение показывает возможность и целесообразность диагностики БФ в кардиологической практике у пациентов с гипертрофией миокарда ЛЖ неясной этиологии, при этом диагностировать атипичные варианты можно только путем молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: клинический случай, болезнь Фабри**,** лизосомные болезни накопления, гипертрофия миокарда левого желудочка, альфа-галактозидаза.

Отношения и деятельность: нет.

[1]Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; [2]Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Драгунова М. А.* — к.м.н., м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Кистенева И. В. — к.м.н., врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8100-098X, Павлюкова Е. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-3081-9477, Назаренко Л. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии, ORCID: 0000-0002-1861-433X, Попов С. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

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

АД — артериальное давление, БФ — болезнь Фабри, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НРС — нарушения ритма сердца, ПЖ — правый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография, α-Gal A — α-галактозидаза А, Gb3 — глоботриаозилцерамид, Lyso-GB3 — глоботриаозилсфингозин.

Рукопись получена 29.05.2022
Рецензия получена 28.06.2022
Принята к публикации 02.07.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Драгунова М. А., Кистенева И. В., Павлюкова Е. Н., Назаренко Л. П., Попов С. В. Клинический случай диагностики болезни Фабри в аритмологической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5080. doi:10.15829/1560-4071-2022-5080. EDN WMTGAR

Diagnostics of Fabry disease in arrhythmology practice: a case report

Dragunova M. A.[1], Kisteneva I. V.[1], Pavlyukova E. N.[1], Nazarenko L. P.[2], Popov S. V.[1]

Heart failure in Fabry disease (FD) is unfavorable prognostic manifestation and cause of death. Given that the disease is rare in clinical practice, the low awareness of physicians about this pathology leads to its late diagnosis and the lack of pathogenetic therapy.

Aim. To present a clinical picture of the cardiovascular phenotype in FD in order to increase the awareness of doctors about this disease.

Material and methods. In this clinical case, an asymptomatic FD course up to 46 years of age and manifestation in the form of arrhythmia were observed. According to echocardiography, severe left ventricular hypertrophy (myocardial mass index, 214 g/m^2) without signs of left ventricular (LV) outflow tract obstruction and left atrial (LA) dilatation were revealed (LA volume index — 47 ml/m^2). Right ventricular (RV) and LV systolic function was assessed using two-dimensional speckle-tracking strain echocardiography. Latent subclinical RV and LV systolic dysfunction was established.

Results. Tandem mass spectrometry revealed a sharp decrease in alpha-galactosidase activity of 0,03 umol/L/h (norm range, 0,80-15,00 umol/L/h), as well as an increased Lyso-GB3 concentration of 95,18 ng/ml (normal range, 0,05-3,0 ng/ml). A molecular genetic study of blood samples was carried out. By direct automatic sequencing of the *GLA* gene, a variant of the c.1229 C>T nucleotide sequence was identified, leading to the replacement of p.Thr4101Ile in the hemizygous state.

Conclusion. This case shows the possibility and expediency of diagnosing FD in cardiology practice in patients with LV myocardial hypertrophy of unclear etiology, while atypical variants can be diagnosed only by molecular genetic testing.

Keywords: clinical case, Fabry disease, lysosomal storage diseases, left ventricular myocardial hypertrophy, alpha-galactosidase.

Relationships and Activities: none.

[1]Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; [2]Research Institute of Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Dragunova M. A.* ORCID: 0000-0002-7264-9904, Kisteneva I. V. ORCID: 0000-0002-8100-098X, Pavlyukova E. N. ORCID: 0000-0002-3081-9477, Nazarenko L. P. ORCID: 0000-0002-1861-433X, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
kirsay@yandex.ru

Received: 29.05.2022 **Revision Received:** 28.06.2022 **Accepted:** 02.07.2022

For citation: Dragunova M. A., Kisteneva I. V., Pavlyukova E. N., Nazarenko L. P., Popov S. V. Diagnostics of Fabry disease in arrhythmology practice: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5080. doi:10.15829/1560-4071-2022-5080. EDN WMTGAR

Ключевые моменты

- Клинический случай описан с целью представления клинической картины кардиологического фенотипа болезни Фабри для повышения осведомленности врачей о данном заболевании.
- Клиническое наблюдение показывает возможность и целесообразность диагностики болезни Фабри в кардиологической практике у пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка неясной этиологии.
- Атипичные варианты болезни Фабри можно выявить только путем молекулярно-генетического исследования.

Key messages

- The case report described with the aim of presenting the clinical picture of the cardiovascular phenotype of Fabry disease in order to increase the awareness of physicians about this disease.
- Clinical observation shows the possibility and expediency of diagnosing Fabry's disease in cardiology practice in patients with left ventricular myocardial hypertrophy of unclear etiology.
- Atypical variants of Fabry disease can only be identified by genetic testing.

Болезнь Фабри (БФ) — наследственное заболевание с Х-сцепленным доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью у женщин, относящееся к группе лизосомных болезней накопления. Первичным патогенетическим звеном является дефицит фермента α-галактозидазы А (α-Gal A), что приводит к внутриклеточному накоплению гликосфинголипидов, в частности глоботриаозилцерамида (Gb3) и глоботриаозилсфингозина (Lyso-Gb3) в лизосомах клеток различных органов и тканей, включая сердце [1, 2].

Поражение сердца при БФ является прогностически неблагоприятным проявлением и причиной смерти [1, 2]. В настоящее время в Российской Федерации выявлено всего ~350 пациентов с БФ, включая взрослых и детей, хотя этот показатель составляет, вероятно, не >15% от их истинного количества [3]. Учитывая, что заболевание редко встречается в клинической практике, низкая осведомленность врачей о данной патологии приводит к поздней диагностике заболевания и отсутствию патогенетической терапии [4, 5].

Цель статьи — представление клинической картины кардиологического фенотипа БФ для повышения осведомленности врачей о данном заболевании.

Клинический случай

Пациент Т., 49 лет, был планово госпитализирован 06.04.2020 с жалобами на учащённое неритмичное сердцебиение, на одышку при умеренной физической нагрузке, быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что нарушения ритма сердца (НРС) в виде фибрилляции предсердий (ФП) впервые документированы с апреля 2017г во время медицинского осмотра. Анамнестических данных за артериальную гипертензию (адаптирован к артериальному давлению (АД) 110-120/70-80 мм рт.ст.), ишемическую болезнь сердца, хронический миокардит не было. Ранее неоднократно проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ): в 1993, в 2003 и 2011гг — значимых отклонений от нормы не выявлено (рис. 1). Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) по результатам ЭхоКГ впервые была документирована в 2014г.

Для оценки кровоснабжения миокарда левого желудочка (ЛЖ) проведена сцинтиграфия миокарда с фармакологической нагрузочной пробой (аденозин), выявлено не более 5% гипоперфузии.

Проведено ультразвуковое исследование щитовидной железы — патологических изменений не выявлено, при лабораторном тесте сывороточный уровень тиреотропного гормона — 2,89 мкМЕ/мл (норма: 0,38-5,33 мкМЕ/мл).

В июне 2017г пациент поступал в кардиологическое отделение с персистирующей ФП для восстановления синусового ритма. Синусовый ритм был восстановлен электрической кардиоверсией, после возникла клинически значимая синусовая брадикардия с минимальной частотой сердечных сокращений (ЧСС) в дневное время 28 уд./мин (средняя ЧСС 38-40), она сопровождалась слабостью, головокружением. Была выявлена слабость синусового узла II типа.



Рис. 1. Пациент Т.: хронология течения болезни, ключевые события.
Сокращения: ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, РЧА — радиочастотная аблация, ФП — фибрилляция предсердий, СССУ — синдром слабости синусового узла, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

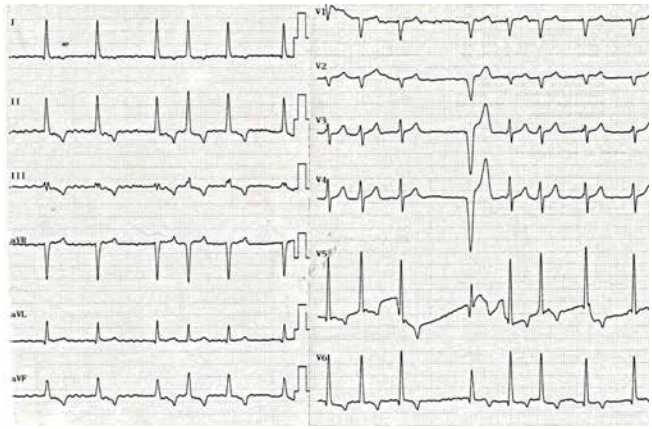


Рис. 2. ЭКГ пациента Т.

Проведена первичная имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Во время госпитализации по данным ЭхоКГ подтверждено наличие выраженной ГЛЖ (индекс массы миокарда 190 г/м^2) без признаков обструкции выводного отдела ЛЖ (пиковый градиент 2 мм рт.ст.), а также выявлена дилатация левого предсердия (ЛП) (индексированный объем ЛП — 47 мл/м^2) — как наиболее вероятная причина развития НРС. Развитие ГЛЖ не было связано с повышенной нагрузкой на миокард (значимой клапанной патологии, артериальной гипертензии, регулярных тренирующих физических нагрузок в анамнезе не было). Для исключения коронарного атеросклероза проводилась коронарография — поражение крупных сосудов не выявлено. При выписке были рекомендованы амиодарон 200 мг/сут., варфарин 6,25 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., несмотря на регулярный прием препаратов, пациент постепенно стал отмечать снижение толерантности к физической нагрузке.

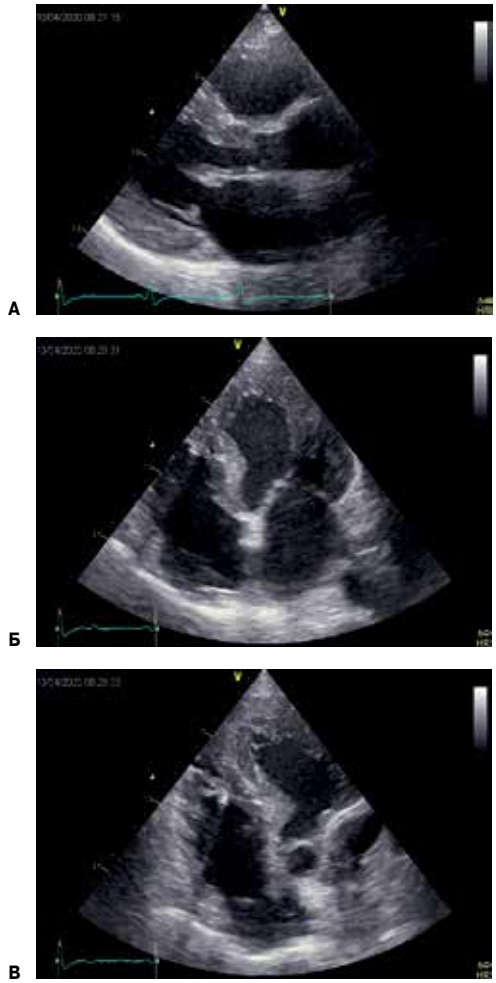
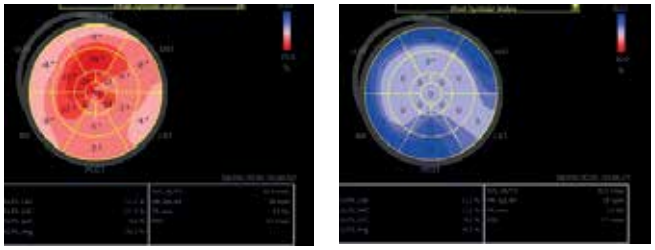
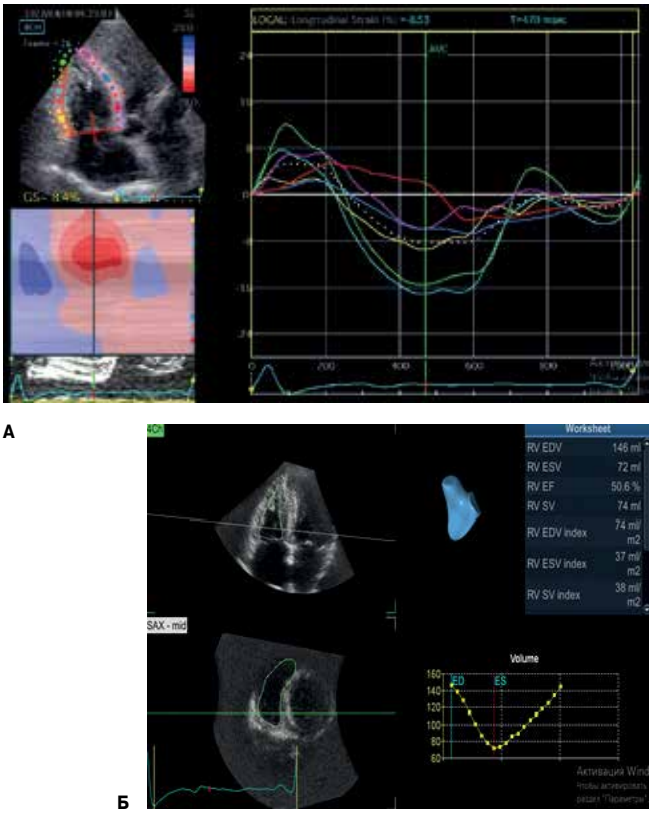


Рис. 3. ЭхоКГ больного Т.
Примечание: **А** — визуализация ЛЖ по длинной оси из парастернального доступа; **Б** — двухмерное изображение сердца на уровне 4 камер из апикальной позиции; **В** — двухмерная визуализация ПЖ и правого предсердия из апикальной позиции.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.



А **Б**

Рис. 4. Полярные карты деформации (Strain) и постсистолической деформации (Post-Systolic Strain) сегментов по схеме “бычий глаз” и глобальная деформация ЛЖ больного Т.
Примечание: А — полярная карта деформации (Strain) сегментов по схеме “бычий глаз” и глобальная деформация ЛЖ больного Т; **Б** — полярная карта постсистолической деформации (Post-Systolic Strain) сегментов ЛЖ больного Т.
Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.



А

Б

Рис. 5. Оценка систолической функции ПЖ больного Т. с помощью технологии Speckle Tracking Imaging-2D Strain.
Примечание: А — технология Speckle Tracking Imaging. Глобальная деформация (Strain) ПЖ в продольном направлении; **Б** — трехмерная визуализация в реальном масштабе времени ПЖ и трехмерная реконструкции его полости. Кривая линия белого цвета — глобальная деформация ПЖ. Кривые желтого, голубого и зеленого цвета — деформация свободной стенки ПЖ, кривые красного, синего и розового цвета — деформация правой части межжелудочковой перегородки. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.
Сокращение: ПЖ — правый желудочек.

Пациент работает дозиметристом на химическом комбинате. Женат, имеет дочь и сына (от двух браков). Семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен. Вредные привычки: курит в течение длительного времени (1/2 пачки/день).

При осмотре: состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, без патологических изменений. Рост 185 см, вес 72 кг, индекс массы тела 21 кг/м^2. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в мин. $SatO_2$ — 98%. Тоны сердца ясные, аритмичные, ЧСС 90-94 уд./мин. Дефицит пульса — 4 уд./мин. АД 125/70 мм рт.ст. Пульсация периферических артерий сохранена. Размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении: ФП, ЧСС 87-98 уд./мин, признаки ГЛЖ (рис. 2).

Проведены консультации окулиста, невролога, нефролога — патологии не выявлено.

По результатам ЭхоКГ выявлена дилатация обоих предсердий (объем ЛП 101 мл, 51,26 мл/м^2; объем правого предсердия 93 мл, 47,2 мл/м^2), утолщение межпредсердной перегородки. Стенки ЛЖ утолщены. Толщина межжелудочковой перегородки в выводном отделе ЛЖ в диастолу 19 мм, в систолу 19 мм. Индекс массы миокарда 214 г/м^2. Фракция выброса ЛЖ (В-режим) — 60%. Диастолическая дисфункция (неопределенный вариант). Градиент давления в выводном отделе ЛЖ в покое 5,79/2,47 мм рт.ст., при пробе Вальсальвы — 4,02/2,13 мм рт.ст. Свободная стенка правого желудочка (ПЖ) гипертрофирована. Толщина свободной стенки ПЖ 9 мм. Выраженная гипертрофия папиллярных мышц (рис. 3).

ЭхоКГ выполнено с применением технологии Speckle Tracking Imaging-2D Strain. Оценена глобальная деформация и деформации каждого из 18 сегментов ЛЖ в продольном направлении в систолу и в период изоволюмического расслабления (рис. 4).

Глобальная деформация ЛЖ в систолу снижена до -10,5% (при норме -18% в абсолютных значениях). В большей степени деформация снижена в базальных сегментах, присутствует их постсистолическая деформация (рис. 4).

При оценке систолической функции анализировались вращение и скручивание ЛЖ. Выявлено нарушение физиологического вращения ЛЖ, а именно, направление движения верхушки по часовой стрелке.

Проведена трехмерная визуализация в реальном масштабе времени и реконструкция полости ЛП, оценена деформация в продольном направлении и по окружности в период трех фаз функции ЛП. Зарегистрировано увеличение объема ЛП (98 мл), фракция выброса ЛП была снижена (29%), снижение деформации ЛП во все три фазы в продольном направлении и по окружности.

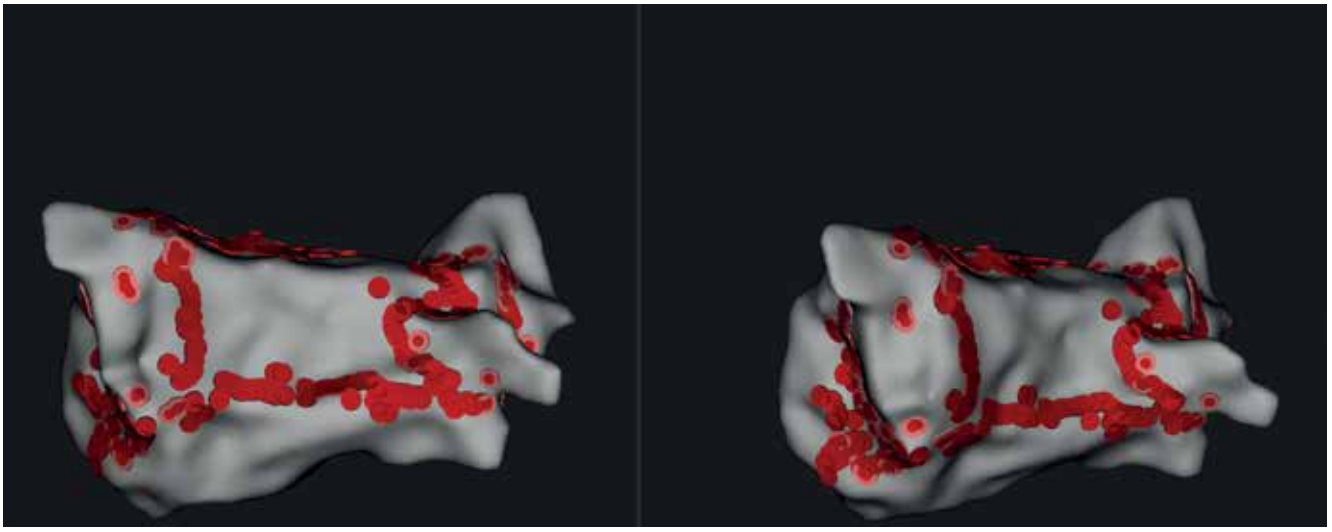


Рис. 6. Реконструкция ЛП и устьев легочных вен.

Оценена систолическая функция ПЖ с помощью технологии Speckle Tracking Imaging-2D Strain (рис. 5). Хотя фракция выброса ПЖ соответствовала норме — 50%, деформация ПЖ в продольном направлении была снижена. То есть у пациента имела место скрытая субклиническая систолическая дисфункция ПЖ.

По данным лабораторных тестов отклонений от нормы не выявлено. Скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI =71 мл/мин/1,73 м^2, по формуле MDRD =68 мл/мин/1,73 м^2.

Предварительный диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. Персистирующая форма ФП. Синдром слабости синусового узла 2 типа. Первичная имплантация двухкамерного ЭКС Sorin Espirt DR (21.06.2017). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А, функциональный класс II.

08.04.2020 выполнено внутрисердечное электрофизиологическое исследование, а затем оперативное лечение — CARTO радиочастотная аблация эндокардиальный MAZE с использованием нефлюороскопической навигационной системы (EnSite Velocity) (рис. 6). Послеоперационный период протекал без осложнений, регистрировался синусовый ритм, интервал PQ 120 мс (рис. 7).

С учётом эхоскопической структуры миокарда и короткого ЭхоКГ-анамнеза ГЛЖ (с 2014г), а также появления более ранних изменений на ЭКГ (амплитудных критериев ГЛЖ), одной из обсуждаемых причин гипертрофической кардиомиопатии была болезнь накопления. Во время госпитализации взяты пробы крови на БФ методом сухого пятна.

После выписки из стационара пациент продолжил прием антиаритмической (соталол 160 мг/сут.) и антикоагулянтной (ривароксабан 20 мг/сут.) терапии, терапии ХСН (спиронолактон 50 мг/сут.).

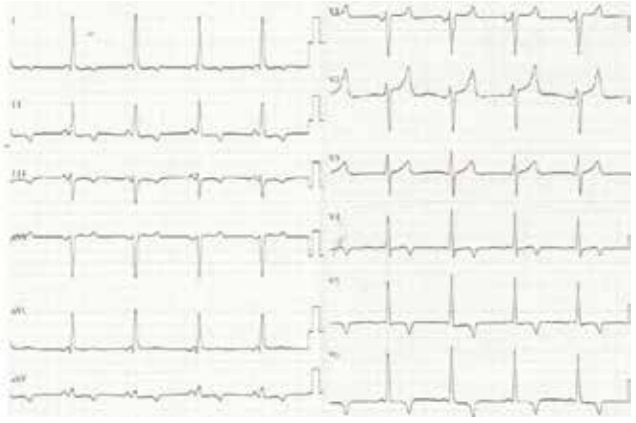


Рис. 7. ЭКГ пациента Т. в послеоперационный период.

По результатам ферментного анализа методом тандемной масс-спектрометрии выявлено резкое снижение активности α-Gal A — 0,03 мкмоль/л/ч (норма 0,80-15,00 мкмоль/л/ч), а также повышенная концентрация Lyso-GB3 — 95,18 нг/мл (норма 0,05-3,0 нг/мл). Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов крови. Методом прямого автоматического секвенирования гена *GLA* был выявлен вариант нуклеотидной последовательности c.1229 C>T, приводящий к замене p.Thr410Ile в гемизиготном состоянии, описанный в международной базе данных по мутациям *HGMD* (CM118194). Учитывая клинические проявления, а также биохимические и молекулярно-генетические данные, пациенту был установлен клинический диагноз: БФ, кардиологический фенотип. Персистирующая форма ФП (EHRA 2, CHA_2DS_2-VASc 1, HAS-BLED 0). CARTO радиочастотная аблация эндокардиальный MAZE (08.04.2020). Синдром слабости синусового узла 2 типа. Первичная имплантация двухкамер-

ного ЭКС Sorin Espirt DR (21.06.2017). ХСН II А, функциональный класс II.

Проведено медико-генетическое консультирование, анализ родословной. Обследование с использованием биохимических и молекулярно-генетических тестов родной сестры пациента и двух её дочерей, не имеющих на момент обследования жалоб, также подтвердило у них наличие БФ. Обследование несовершеннолетней дочери пациента не проводилось, была проведена беседа с родителями о важности диагностики заболевания, однако мать дочери (ее официальный опекун после развода) была против и подписала информированный отказ от молекулярно-генетического исследования.

Пациент включен в региональный перечень редких заболеваний и в настоящее время получает ферментную замещающую терапию рекомбинантным препаратом Агалсидаза бета.

Обсуждение

Накопление гликосфинголипидов в клетках сердца начинается ещё в раннем возрасте. На ранней (асимптомной) стадии наблюдаются изменения на ЭКГ: изменения длины интервалов PQ и PR, брадикардия в покое, по данным ЭхоКГ — нарушение диастолического наполнения ЛЖ [1]. Затем при проведении ЭхоКГ выявляются ГМЛЖ без каких-либо клинических проявлений [4, 6]. Уже поздние проявления: признаки ХСН, манифестация НРС (ФП, желудочковая тахикардия), внезапная сердечная смерть. Данные признаки отмечаются у 40-60% пациентов с БФ [1, 2].

В представленном случае наблюдается бессимптомное течение заболевания до 46 лет и манифестация болезни в виде НРС. Хотя изменения на ЭКГ (амплитудные критерии ГМЛЖ документированы с 2012г) и ЭхоКГ (признаки ГЛЖ регистрировались с 2014г) в рамках диспансеризации выявлялись и ранее, однако дальнейший диагностический поиск в отношении этиологии данных изменений не проводился.

Кардиологический фенотип БФ имеет позднее начало (после среднего возраста), без каких-либо других признаков болезни [6-8]. Согласно данным регистров пациентов с БФ, у значительной части из них длительное время заболевание остается недиагностированным [3, 4, 7]. Ошибочные диагнозы и несвоевременная диагностика приводят к прогрессированию необратимых изменений в тканях [8, 9].

Представленный клинический пример демонстрирует важность скрининга среди пациентов из групп риска, а также важность знания характерных симптомов, тщательного сбора анамнеза и настороженности врачей в отношении данного заболевания. Так, у пациентов с ГМЛЖ неясной этиологии целесообразно исключать БФ [8, 9].

Важен и семейный скрининг. Подтверждение диагноза у одного нового пациента позволяет выявить в среднем 5 пациентов с БФ в этой же семье [2, 5, 8].

Заключение

Данное наблюдение показывает возможность и целесообразность диагностики БФ в кардиологической практике у пациентов с ГМЛЖ неясной этиологии, при этом диагностировать атипичные варианты можно только путем молекулярно-генетического исследования.

Прогноз

Регулярная ферментозаместительная терапия позволит остановить прогрессирование клинических проявлений БФ.

Информированное согласие

У пациента получено информированное согласие для публикации данного клинического случая.

Разрешения на перепубликацию, лицензирование

Авторы подтверждают, что каждый представленный в рукописи графический объект является авторским и не заимствован из других источников.

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

Литература/References

1. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. Front Cardiovasc Med. 2016;24:3-7. doi:10.3389/fcvm.2016.00007.
2. Karovaikina EA, Moiseev AS, Bulanov NM, et al. Screening, diagnosis and treatment of Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2019;28(3):68-74. (In Russ.) Каровайкина Е. А., Моисеев А. С., Буланов Н. М. и др. Скрининг, диагностика и лечение болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2019;28(3):68-74. doi:10.32756/0869-5490-2019-3-68-74.
3. Moiseev SV, Tao EA, Moiseev AS, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2021;30(3):43-51. (In Russ.) Моисеев С. В., Тао Е. А., Моисеев А. С. и др. Клинические проявлениями исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(3):43-51. doi:10.32756/0869-5490-2021-3-43-51.
4. Yogasundaram H, Kim D, Oudit O, et al. Clinical features, diagnosis, and management of patients with anderson-fabry cardiomyopathy. Can J Cardiol. 2017;33:883-97. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.015.
5. Laney D, Peck D, Atherton A, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. GenetMed. 2014;5(17):323-30. doi:10.1038/gim.2014.120.
6. Kharlap MS, Myasnikov RP, Pavlunina TO, et al. Cardiologicalphenotype of Fabry disease. Russ J Cardiol. 2018;(7):80-3. (In Russ.) Харлап М. С., Мясников Р. П., Павлунина Т. О. и др. Кардиологический фенотип болезни Фабри. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-80-83.
7. Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: a multicenter Fabry Registry study. Mol Genet Genomic Med. 2018;6(4):492-503. doi:10.1002/mgg3.389.
8. Adalsteinsdottir B, Palsson R, Desnick RJ, et al. Fabry disease in families with hypertrophic cardiomyopathy: clinical manifestations in the classic and later-onset phenotypes. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10:e001639. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001639.
9. Baig S, Vijapurapu R, Alharbi F, et al. Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease. QJM: An International Journal of Medicine. 2019;112(1):3-9. doi:10.1093/qjmed/hcy120.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5018
doi:10.15829/1560-4071-2022-5018
https://russjcardiol.elpub.ru

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

Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы

Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С., Ларин В. Г., Вартанян Е. А.

В статье обсуждаются современные подходы и особенности ведения, а также прогнозирования риска развития осложнений у пациентов с нарушениями ритма сердца, в частности, фибрилляцией предсердий (ФП), и перспективы применения медикаментозных, интервенционных методов лечения при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с учетом обновлений и достижений клинической практики. Представлены эпидемиологические данные по встречаемости двух патологий, алгоритмы ведения пациентов с ХСН и ФП, принципы профилактики тромбоэмболических осложнений, результаты исследований, посвященных сравнению эффективности разных стратегий лечения ФП, катетерной абляции по сравнению с медикаментозной терапией у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, нарушения ритма, фибрилляция предсердий, лечение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Скиба И. К. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0852-4349, Скиба А. С. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8250-4939, Ларин В. Г. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3177-3407, Вартанян Е. А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7714-0832.

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

ББ — бета-адреноблокаторы, ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 16.04.2022
Рецензия получена 15.05.2022
Принята к публикации 20.05.2022

CC BY 4.0

Для цитирования: Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С., Ларин В. Г., Вартанян Е. А. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018. EDN ZINUKA

Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives

Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S., Larin V. G., Vartanyan E. A.

The article discusses modern approaches and features of management, as well as predicting the risk of complications in patients with cardiac arrhythmias, in particular, atrial fibrillation, and the potential of using conservative and interventional treatment methods for heart failure (HF), taking into account updates and achievements in clinical practice. Epidemiological data, algorithms for managing patients with HF and atrial fibrillation, prevention of thromboembolic events, results of studies comparing the effectiveness of different strategies for atrial fibrillation treatment, catheter ablation compared with drug therapy in patients with HF are presented.

Keywords: heart failure, clinical guidelines, arrhythmias, atrial fibrillation, treatment.

Relationships and Activities: none.

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

Larina V. N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Larin V. G. ORCID: 0000-0002-3177-3407, Skiba I. K. ORCID: 0000-0002-0852-4349, Skiba A. S. ORCID: 0000-0001-8250-4939, Vartanyan E. A. ORCID: 0000-0002-7714-0832.

*Corresponding author: larinav@mail.ru

Received: 16.04.2022 **Revision Received:** 15.05.2022 **Accepted:** 20.05.2022

For citation: Larina V. N., Skiba I. K., Skiba A. S., Larin V. G., Vartanyan E. A. Heart failure and atrial fibrillation: updates and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5018. doi:10.15829/1560-4071-2022-5018. EDN ZINUKA

На сегодняшний день практически во всех клинических рекомендациях, научных публикациях рассматриваются особенности диагностики, лечения и профилактики с учётом сопутствующих заболеваний. Не исключение — и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), представляющая собой комплексный клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и/или признаков (повышенное давление в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), обусловленных структурной и/или функциональной аномалией сердца, приводящей к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое и/или при нагрузке, всегда сопровождающийся рядом сопутствующих заболеваний или состояний, в частности, нарушениями ритма и проводимости сердца [1].

Цель данной статьи — познакомить практикующих врачей с новой информацией, касательно встречаемости, общих патогенетических механизмов, принципов диагностики и лечения ХСН в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). В статье представлены отдельные положения клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Ассоциации по сердечной недостаточности 2021г по диагностике и лечению сердечной недостаточности (СН) [2]. Обсуждаются причинно-следственные связи между ХСН и ФП, обновленные алгоритмы ведения пациентов, возможности контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ритма, профилактики тромбоэмболических осложнений. При подготовке обзора использованы научные публикации в открытом доступе российских и зарубежных библиотечных баз данных eLibrary, PubMed, Web of Science. Глубина поиска составила >10 лет, начиная с 2010г. На основании анализа имеющихся данных возможно сделать заключение о необходимости индивидуализированного подхода к выбору метода лечения у данной категории пациентов, поскольку не показано превосходство каких-либо стратегий ведения пациентов с ХСН и ФП.

Классы рекомендаций и уровни достоверности представленных методов диагностики и лечения соответствуют рекомендациям ЕОК [2].

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий — наиболее клинически значимая аритмия в клинической практике [3, 4]. Распространенность ФП составляет ~1-3% в общей популяции, до 9% — в возрасте 65 лет и старше; до 15-17% — в возрасте 80 лет и старше [5-7]. Бремя ФП увеличивалось с 1990г, при этом встречаемость данного нарушения ритма удвоилась за период с 1990 по 2019гг [8]. Стандартизированная по возрасту распространенность ФП позволяет предположить, что нарастание случаев ФП в основном связано со старением населения и успешными интервенционными и фармакологическими вмешательствами. По прогнозам, к 2030г ~14-17 млн человек будут жить с ФП, что вдвое превышает глобальные данные 2010г [9].

ФП и ХСН встречаются одновременно у одного пациента достаточно часто, и сама по себе ФП является одной из распространённых патологий структуры сердечно-сосудистой коморбидности при ХСН. Встречаемость ФП нарастает параллельно с увеличением функционального класса (ФК) ХСН, достигая 45% при III-IV ФК [10], а низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ассоциирована с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности (15,5% vs 5,4% в других группах пациентов, p<0,001) [11].

С возрастом происходят структурно-функциональные изменения сердца, в частности, дилатация предсердий и лёгочных вен, фиброз ткани предсердий, что предрасполагает к развитию ФП. Кроме того, в старшем возрасте изменяется система гемостаза в виде повышения содержания прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII, VIII) и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1), что усиливает тромбогенный потенциал плазмы крови со снижением фибринолитической активности. Хроническое неинфекционное воспаление на фоне комплексной сочетанной патологии, ригидность эритроцитов и эндотелиальная дисфункция дополнительно усиливают ассоциированное с возрастом тромбообразование [12]. Одной из теорий, объясняющих происхождение множественных диффузно расположенных аритмогенных клеток в левом предсердии (ЛП) за пределами муфт легочных вен, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом, является наличие воспалительных изменений в миокарде. В последние годы накопилось достаточно исследований, подтверждающих повышенную активность и вовлеченность в процесс воспаления цитокинов и хемокинов. Такие заболевания, как избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна и др., также ассоциированы с хроническим воспалением, что является дополнительным аргументом в пользу воспалительной теории [13].

ХСН встречается у 44% у пациентов с персистирующей и у 56% — с постоянной ФП [14]. Пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, клапанные пороки сердца, хроническая болезнь почек, обструктивное апноэ сна являются наиболее частыми факторами риска ХСН и ФП [15, 16].

Общие патофизиологические механизмы лежат в основе постоянной взаимосвязи этих двух патологий: ФП нарушает систолическую и диастолическую функцию, приводя к увеличению случаев ХСН, тогда как структурные и нейрогормональные изменения при ХСН с сохраненной или сниженной ФВ ЛЖ повышают вероятность развития ФП и ухудшения прогноза [17]. При ФП ослабление предсердной систолы уменьшает наполнение ЛЖ и может снизить эффективность работы сердца до 25%, особенно, у пациентов с диастолической дисфункцией [18].

Наличие ФП у больных с ХСН сопровождается не только структурным и электрофизиологическим ремоделированием предсердий, но и дополнительным важным гемодинамическим фактором снижения эффективного сердечного выброса за счет неполного диастолического наполнения камер сердца со значимой вариабельностью значений ФВ ЛЖ, в т.ч. у пациентов, не имеющих нарушений зон локальной сократимости [19].

Ещё в 2016г эксперты ЕОК в рекомендациях по лечению пациентов с ФП предложили выделять клинические фенотипы ФП в зависимости от этиоло-

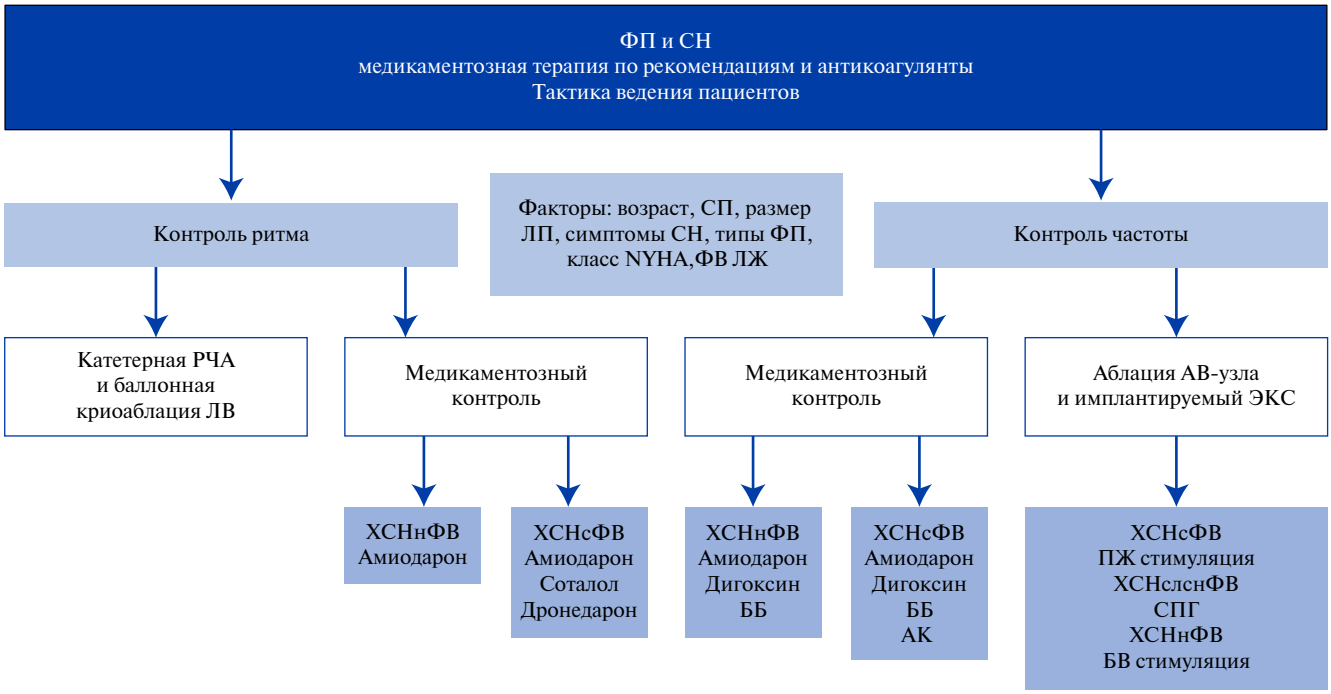


Рис. 1. Подходы к ведению пациентов с ФП и СН.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АК — антагонисты кальция, ББ — бета-адреноблокаторы, БВ — бивентрикулярная стимуляция, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, РЧА — радиочастотная аблация, СН — сердечная недостаточность, СП — сопутствующая патология, СПГ — стимуляция пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ХСНслснФВ — хроническая сердечная недостаточность со слегка сниженной фракцией выброса, ЭКС — электрокардиостимулятор.

гии. Пациенты с ХСН отнесены ко вторичному типу ФП, когда имеется органическое поражение сердца, а вероятным механизмом её развития является увеличение давления в предсердиях и структурное ремоделирование предсердий в сочетании с нейрогормональным дисбалансом и активацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящим к неадекватным физиологическим изменениям: повышению давления наполнения и постнагрузки, увеличению напряжения и фиброза ЛП, индуцированию проаритмического ремоделирования и нарушений проводимости, развитию и поддержанию ФП [3].

В рассматриваемых рекомендациях по СН 2021г [2] эксперты ЕОК предлагают алгоритм ведения пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, включающий:

1. Выявление и лечение вероятных причин или триггеров ФП;
2. Ведение ХСН;
3. Профилактику эмболических осложнений;
4. Контроль ЧСС;
5. Контроль ритма.

Lee JZ, et al. в 2021г предложили алгоритм, оптимизирующий ведение пациентов с ФП и ХСН с учетом не только контроля частоты, но и медикаментозной, интервенционной тактики с разработкой стратегии контроля ритма, с минимальным возможным риском для пациента, включающий учет множества факторов: возраст, размер ЛП, тип и продолжительность ФП, класс NYHA и ФВ ЛЖ [20] (рис. 1).

Учёт рекомендованных выше алгоритмов позволит более прицельно и индивидуально подойти к выбору стратегии ведения пациента с ФП и ХСН, с целью замедления прогрессирования данных патологий и снижения риска развития осложнений, в т.ч. жизнеугрожающих.

Ведение пациентов с ФП на фоне ХСН включает обязательное своевременное выявление и коррекцию возможных причин или провоцирующих факторов, таких как гипертиреоз, электролитные нарушения, неконтролируемая артериальная гипертензия, патология митрального клапана и инфекционные заболевания, что является стратегией современной клинической медицины при любой патологии. При ухудшении симптомов, обусловленных задержкой жидкости вследствие ФП, показаны диуретики. Сохраняется общепринятый принцип лечения диуретиками: начало с небольших доз петлевого диуретика торасемида или тиазидного диуретика, при длительном поддерживающем лечении применяются петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, буметанид) у пациентов всех возрастных групп, направ-

ленные на достижение и поддержание эуволемии. Уменьшение застоя жидкости в организме способно снизить симпатоадреналовую активность, частоту сокращения желудочков и увеличить вероятность спонтанного восстановления синусового ритма (СР).

Эксперты акцентируют внимание на возможности ослабления эффектов бета-адреноблокаторов (ББ) при ФП и невозможности применения селективного блокатора I_f-каналов синусового узла ивабрадина в силу его неэффективности.

Некоторые методы лечения, применяемые при ХСН, снижают риск развития ФП, в т.ч. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, подавляющие высокую активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и способствующие обратному патологическому ремоделированию камер сердца, и, возможно, кардиоресинхронизирующая терапия [1].

Появляются данные, свидетельствующие о положительном влиянии на обратное ремоделирование миокарда ЛЖ сакубитрила/валсартана у пациентов с длительным стабильным течением ХСН. Кроме того, показано статистически значимое снижение ФК ХСН, уровня натрийуретических пептидов, повышение толерантности к физической нагрузке [21].

Профилактика эмболических осложнений

При отсутствии противопоказаний у всех пациентов с ХСН и пароксизмальной, персистирующей или постоянной формой ФП рекомендовано применение пероральных антикоагулянтов длительного действия. Прямые пероральные антикоагулянты предпочтительны для профилактики тромбоэмболических осложнений у мультиморбидных пациентов с ФП, при отсутствии тяжелого митрального стеноза и/или механических протезов клапанов, поскольку они так же эффективны, как и антагонисты витамина К, но имеют меньший риск внутричерепных кровотечений и лучший профиль безопасности [10, 22-26]. Практически все пациенты с ФП и ХСН нуждаются в назначении антикоагулянтов, но реальная клиническая практика свидетельствует об ограниченном их использовании (44,8% случаев), особенно, при наблюдении на амбулаторном этапе [27].

Особого внимания заслуживают лица пожилого и старческого возраста, у которых максимально часто встречается как ХСН (особенно, с сохраненной ФВ ЛЖ), так и ФП [28].

Значимость возраста в качестве фактора риска инсульта при ФП нашла отражение в широко используемой шкале оценки риска инсульта CHA_2DS_2-VASc, где ему присвоено 2 балла. С одной стороны, старческая астения (frailty) и любая сопутствующая патология увеличивают риск развития тромбоэмболических осложнений при отсутствии антитромботической терапии, с другой стороны — старческая астения и сопутствующие заболевания увеличивают риск кровотечений при лечении антикоагулянтами [29-31]. Доступная валидированная шкала HAS-BLED, используемая для выявления и коррекции модифицируемых факторов риска кровотечений, а также идентификации пациентов с наиболее высоким риском кровотечений, требующих более частого наблюдения (класс IIA), претерпела в последнее время изменение, и в пункте, посвящённом возрасту (старше 65 лет), уделяется внимание и наличию старческой астении [32], что следует принимать во внимание при стратификации пациентов по риску кровотечения.

Окклюзия ушка ЛП может быть рассмотрена у пациентов с ХСН и ФП, у которых имеются противопоказания к пероральным антикоагулянтам, хотя данные рандомизированных исследований не включали пациентов с противопоказаниями к пероральным антикоагулянтам [1].

Контроль ЧСС

Данные относительно контроля ЧСС у пациентов с ФП и СН не являются окончательными. Стратегия мягкого контроля, с ЧСС в покое <110 уд./мин, сравнивалась со стратегией строгого контроля, с ЧСС в покое <80 уд./мин и <110 уд./мин на фоне умеренной физической нагрузки в исследовании RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II) и в объединенном анализе RACE и AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management). Результат исследований не показал различий в исходах между двумя стратегиями контроля. Однако только 10% пациентов в исследовании RACE II и 17% пациентов в объединенном анализе имели в анамнезе госпитализации, ассоциированные с СН или ФК по NYHA (New York Heart Association) II-III, соответственно. Более высокая ЧСС ассоциировалась с худшим исходом по данным наблюдений. Таким образом, стратегия мягкого контроля ЧСС является приемлемым начальным подходом, как и лечение, направленное на поддержание более низкой ЧСС в случае персистирующих симптомов или СН, развившейся вследствие тахикардии (например, при тахи-индуцированной кардиомиопатии) [2].

На сегодняшний день ББ сохраняют свою значимость при лечении пациентов с ХСН, особенно со сниженной ФВ ЛЖ, поскольку доказано их положительное влияние на снижение частоты госпитализаций и улучшение прогноза (класс рекомендаций I, уровень доказательства А) [1, 2]. Однако метаанализ крупных исследований по изучению ББ при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (n=18254, из них 13946 (76%) пациентов имели СР, 3066 (17%) — ФП) не обнаружил преимуществ в отношении снижения частоты госпитализаций и общей смертности при назначении ББ

в подгруппе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и ФП [33]. Поскольку это был ретроспективный анализ, не показавший увеличения риска летального исхода при применении ББ, эксперты ЕОК ещё в 2016г [34] решили не разделять показания к назначению этой группы препаратов (класс I, уровень доказательства А) в зависимости от ритма сердца. Согласно текущим рекомендациям ЕОК (2021г), ББ являются средством выбора для контроля ритма желудочков у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, что соответствует классу рекомендаций IIa, уровню доказательства В [2].

Дигоксин рекомендован к назначению у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и ФП, находящихся в условиях стабильной гемодинамики, *для контроля ритма желудочков* или при невозможности (непереносимости) назначения ББ (класс IIa, уровень доказательства С) [1, 2]. В предыдущей версии клинических рекомендаций по ФП (2016г) данное положение соответствовало классу IIa, уровню доказательства В [3].

У препаратов, применяемых у пациентов с ХСН с сохранной ФВ нет достаточных доказательств, демонстрирующих их эффективность [35]. В исследовании RATE-AF (Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation) [2] изучалась эффективность дигоксина в сравнении с бисопрололом у пациентов с персистирующей формой ФП и симптомами СН с ФК по NYHA II-IV. По сравнению с бисопрололом, дигоксин оказывал такое же влияние на качество жизни через 6 мес. (первичная конечная точка) и более выраженное влияние на ФК по EHRA (European Heart Rhythm Association) и ФК по NYHA. Только 19% пациентов имели ФВ ЛЖ <50%, поэтому большинство пациентов могут быть рассмотрены как имеющие ХСН со слегка сниженной ФВ или ХСН с сохранной ФВ.

У пациентов с IV ФК по NYHA и/или нестабильной гемодинамикой для контроля частоты желудочковых сокращений может быть рекомендован амиодарон в виде внутривенного введения. Аблация атриовентрикулярного узла возможна у пациентов с недостаточным контролем частоты желудочковых сокращений, несмотря на медикаментозное лечение, при невозможности достичь контроля ритма катетерной аблацией или у пациентов с бивентрикулярной электрокардиостимуляцией [2].

Контроль ритма

Экстренная электрическая кардиоверсия рекомендована в случае острой декомпенсации СН у пациентов с высокой частотой сокращения желудочков и нестабильной гемодинамикой после оценки риска тромбоэмболических осложнений. Кардиоверсию также следует рассматривать для улучшения симптомов у пациентов с сохраняющейся ФП, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение. У пациентов, не получающих постоянную терапию пероральными антикоагулянтами, и у которых ФП существует >48 ч, требуется проведение антикоагулянтной терапии в течение как минимум 3 нед. или выполнение чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией. Когда предпочтение отдается фармакологической кардиоверсии, амиодарон является препаратом выбора, поскольку другие антиаритмические препараты (например, пропафенон, флекаинид, дронедарон) ассоциированы с худшими исходами у пациентов с ХСН с низкой ФВ. Также амиодарон помогает удержать СР у пациентов с СН после кардиоверсии [2].

Исследования, которые включали пациентов с СН и сравнивали стратегии контроля частоты и контроля ритма (прием антиаритмических препаратов), не показали каких-либо преимуществ одной стратегии над другой. В клинических рекомендациях ЕОК 2021г освещаются данные исследования EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4) с участием пациентов с ранним развитием ФП (28,6% из них были с СН) и длительностью 5,1 лет, которое было остановлено из-за меньшей частоты наступления первичной конечной точки смерти, острых нарушений мозгового кровообращения или госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, или острым коронарным синдромом у пациентов, у которых применялась стратегия раннего контроля ритма, по сравнению с пациентами, получавших обычную терапию. Катетерная аблация была выполнена у малой части пациентов (19,4%) в группе контроля ритма.

Катетерная аблация ЛП сравнивалась с медикаментозной терапией, стратегиями контроля частоты или ритма у 363 пациентов с персистирующей или пароксизмальной ФП, ФВ ЛЖ <35% и имплантированным устройством (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор или кардиоресинхронизирующая терапия-Д (Д-дефибриллятор)), включенных в исследование CASTLE-AF (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure) [36]. Первичная конечная точка смерти от всех причин или госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, наступила у меньшего числа пациентов в группе аблации по сравнению с группой медикаментозной терапии, 51 (28,5%) и 82 (44,6%) пациента, соответственно (отношение рисков (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43-0,87; P=0,007). Кроме того, катетерная аблация снижала частоту других конечных точек, таких как смерть от всех причин или сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшение течения СН. Данное исследование предполагает, что катетерная аблация может улучшить прогноз у пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Тем не менее, в исследование была включена тщательно отобранная популяция, 363 из 3013 пациентов не были исследованы “вслепую”, имелся переход от одной стратегии к другой и коли-

чество наблюдаемых неблагоприятных исходов было низким: 24 (13,4%) vs 46 (25,0%) смертей от всех причин и 37 (20,7%) vs 66 (35,9%) госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, в группах аблации и медикаментозной терапии, соответственно.

CABANA (Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding and Cardiac Arrest among Patients with Atrial Fibrillation) [37] было инициативным открытым многоцентровым рандомизированным клиническим исследованием, в которое вошли 2204 пациента с симптомами ФП. В исследовании не удалось доказать преимущество стратегии аблации при ФП над медикаментозной терапией по сумме первичных конечных точек смерти, инвалидизирующего острого нарушения мозгового кровообращения, опасных кровотечений или остановки сердца, в общей популяции.

В исследовании [38] с участием 778 пациентов со II ФК по NYHA и выше первичная конечная точка наступила у 34 (9%) пациентов в группе катетерной аблации vs 49 (12,3%) — в группе лекарственной терапии (ОР 0,64; 95% ДИ 0,41-0,99). Тем не менее, в этом же исследовании число неблагоприятных событий было небольшим, а ХСН определялась только на основании симптомов и ФВ ЛЖ, что было доступно только у 73% пациентов, и составляла >50% и 40-49% в 79% и в 11,7% случаев, соответственно. Исследования CASTLE-AF и CABANA показали значимое влияние катетерной аблации на уменьшение выраженности симптомов.

Ранее, в 2017г, в исследовании CAMERA-MRI (Catheter Ablation vs. Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction) [39] были рандомизированы пациенты с идиопатической кардиомиопатией и постоянной формой ФП, которым была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), проведена катетерная аблация или пациенты получали терапию контроля частоты ритма. В исследовании участвовали пациенты с ХСН и ФВ ЛЖ <35%. У пациентов, которым была выполнена катетерная аблация, было отмечено существенное увеличение ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, рандомизированными для медикаментозной терапии, несмотря на оптимальный контроль частоты ритма. У пациентов без признаков позднего контрастного усиления гадолинием (LGE — late gadolinium enhancement) на МРТ отмечалось большее увеличение систолической функции ЛЖ после аблации, по сравнению с пациентами, у которых было выявлено LGE. Результат исследования показал, что МРТ может быть чувствительным инструментом выявления пациентов с СН, которым катетерная аблация может принести больше пользы. На сегодняшний день продолжается трансляция исследований генетических вариантов ФП в клиническую практику и разработку новых терапевтических возможностей. Данные генетических исследований могут внести свой вклад в контроль течения ФП, иметь прогностическое значение успешности проведения кардиоверсии, рецидива ФП после аблации и формировании стратегии аблации при ФП (аблатогеномика) [40].

Одним из перспективных направлений в лечении пациентов с ХСН и ФП, у которых отсутствуют показания к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии, возможно рассматривать модуляторы сердечной сократимости. Модуляция сердечной сократимости представляет собой нанесение импульсов высокой амплитуды (7,5 В длительностью 22 мс), не вызывающих возбуждение клеток, в абсолютный рефрактерный период желудочков. В обзоре Ускач Т. М. и др. подробно представлены молекулярные механизмы ХСН и возможности использования данного метода при ФП [41]. Последующее исследование данного метода у 100 пациентов в возрасте 60 (56; 66) лет с ХСН и разной ФВ ЛЖ независимо от формы ФП подтвердило статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение объемных и линейных размеров ЛЖ, объемов ЛП, что требует дальнейшего детального изучения влияния данного метода лечения на изменение параметров эхокардиографии в рандомизированных клинических исследованиях [42].

Таким образом, нет достаточного количества доказательств преимущества стратегии медикаментозного контроля ритма по сравнению с контролем частоты у пациентов с ФП и ХСН. Результаты рандомизированных исследований с проведением катетерной аблации по сравнению с медикаментозной терапией показали стойкое улучшение симптомов, тогда как результаты по смертности и госпитализации были получены при относительно небольшом числе событий, не позволяющем сделать окончательные выводы.

Заключение

ФП является наиболее клинически значимым нарушением ритма сердца у пациентов с ХСН. В клинических рекомендациях ЕОК 2021г представлен новый алгоритм ведения пациентов с ХСН и ФП, который является отражением современного подхода к лечению сопутствующей патологии. Последние исследования не показали превосходства одной стратегии ведения ФП над другой у пациентов с ХСН, что указывает на необходимость индивидуализированного подхода к выбору метода лечения у данной группы пациентов.

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

Литература/References

1. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Терещенко С. Н., Галявич А. С., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al., ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Shlyakhto EV, Baranova EI, Ionin VA. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation and comorbidities — how to choose the optimal solution? Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4801. (In Russ.) Шляхто Е. В., Баранова Е. И., Ионин В. А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии — как выбрать оптимальное решение? Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4801. doi:10.15829/1560-4071-2021-4801.
5. Nielsen JC, Lin YJ, de Oliveira Figueiredo MJ, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: Use the right tool for the right outcome, in the right population. Europace. 2020;22(8):1147-8. doi:10.1093/europace/euaa065.
6. Ardashev AV, Belenkov YuN, Matiykevich MCh, et al. Atrial Fibrillation and Mortality: Prognostic Factors and Direction of Prevention. Kardiologiia. 2021;61(2):91-8. (In Russ.) Ардашев А. В., Беленков Ю. Н., Матюкевич М. Ч. и др. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии. Кардиология. 2021;61(2):91-8. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1348.
7. Andreenko EYu, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2672. (In Russ.) Андреенко Е. Ю., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА и РЕКВАЗА-КЛИНИКА). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2672. doi:10.15829/1728-8800-2020-2672.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
9. Freedman B, Hindricks G, Banerjee A, et al. World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation — A 2020 Update. Glob Heart. 2021;16(1):41. doi:10.5334/gh.1023.
10. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Polyakov DS, et al. Anticoagulant therapy and prognosis in patients with CHF and AF in the setting of real-life clinical practice. Kardiologiia. 2017;57(4S):4-10. (In Russ.) Виноградова Н. Т., Жиркова М. М., Поляков Д. С. и др. Антикоагулянтная терапия и прогноз у пациентов с ХСН и ФП в условиях реальной клинической практики. Кардиология. 2017;57(4S):4-10. doi:10.18087/cardio.2430.
11. Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, et al. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И. В., Сафронова Н. В., Осмоловская Ю. Ф. и др. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
12. Koniari I, Artopoulou E, Velissaris D, et al. Atrial fibrillation in patients with systolic heart failure: pathophysiology mechanisms and management. J Geriatr Cardiol. 2021;18(5):376-97. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.003.
13. Davtyan KV, Kalemberg AA, Tsareva EN, et al. The role of inflammatory theory in the pathogenesis of atrial fibrillation. Russian Journal of Cardiology. 2019;(7):110-4. (In Russ.) Давтян К. В., Калемберг А. А., Царева Е. Н. и др. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2019;(7):110-4. doi:10.15829/1560-4071-2019-7-110-114.
14. Chiang CE, Naditch-Brule L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the reallife global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
15. Arutyunyan GG, Agaltsov MV, Davtyan KV, et al. The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection? Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):119-24. (In Russ.) Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В. и др. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь? Российский кардиологический журнал. 2018;(12):119-24. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-119-124.
16. Skotnikov AS, Algiyan EA, Sizova ZM. A patient with atrial fibrillation and comorbidities in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4178. (In Russ.) Скотников А. С., Алгиян Е. А., Сизова Ж. М. Коморбидный больной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4178. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4178.
17. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV, et al. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiia. 2019;59(4S):51-8. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. и др. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51-8.
18. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: a comprehensive review. Am J Med. 2010;123:198-204. doi:10.1016/j.amjmed.2009.06.033.
19. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
20. Lee JZ, Cha Y-M. Atrial fibrillation and heart failure: A contemporary review of current management approaches. Heart Rhythm. 2021;2:762-70. doi:10.1016/j.hroo.2021.11.006.
21. Uskach TM, Safiullina AA, Makeev MI, et al. The effect of angiotensin receptors and neprilysin inhibitors on myocardial remodeling in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(10S):64-72. (In Russ.) Ускач Т. М., Сафиуллина А. А., Макеев М. И. и др. Влияние ингибиторов рецепторов ангиотензина-неприлизина на ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(10S):64-72. doi:10.18087/cardio.n815.
22. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 8;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
23. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
24. Kobalava ZD, Villevalde SV, Troitskaya EA. Problems of anticoagulation therapy in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: role of rivaroxaban. Kardiologiia. 2018;58(2S):33-41. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Троицкая Е. А. Проблемы антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: возможности ривароксабана. Кардиология. 2018;58(2S):33-41. doi:10.18087/cardio.2447.
25. Baranova EI, Kobalava ZhD. Dabigatran etexilate in patients with nonvalvular atrial fibrillation: benefits of application in certain clinical situations. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):133-41. (In Russ.) Баранова Е. И., Кобалава Ж. Д. Дабигатрана этексилат у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий: преимущества применения в различных клинических ситуациях. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):133-41. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-133-141.
26. Obrezan AG, Filippov AE, Obrezan AA. A patient with atrial fibrillation and diabetes: selecting the optimal anticoagulant therapy regimen. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4508. (In Russ.) Обрезан А. Г., Филиппов А. Е., Обрезан А. А. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4508. doi:10.15829/1560-4071-2021-4508.
27. Larina VN, Oynotkinova OS, Majorova AP, et al. An Integrated Approach to the Management of a Multimorbid Patient with Atrial Fibrillation from the Standpoint of Modern Guidelines: Rivaroxaban is in Focus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(3):484-91. (In Russ.) Ларина В. Н., Ойноткинова О. Ш., Майорова А. П. и др. Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(3):484-91. doi:10.20996/1819-6446-2021-06-05.
28. Napalkov DA, Sokolova AA. Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Focus on Comorbidity and Safety of Anticoagulant Therapy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):553-7. (In Russ.) Напалков Д. А., Соколова А. А. Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий: фокус на коморбидность и безопасность антикоагулянтной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):553-7. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-553-557.
29. Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Possibilities of Using Rivaroxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Data from Randomized Studies and Real Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(4):575-82. (In Russ.) Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Возможности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий: данные рандомизированных исследований и реаль-

ной клинической практики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(4):575-82. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-4-575-582.
30. Kanorskii SG. Atrial fibrillation in old age: risk management and features of the use of direct oral anticoagulants. Kardiologiia. 2021;61(6):79-87. (In Russ.) Канорский С. Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов. Кардиология. 2021;61(6):79-87. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1627.
31. Orlova IA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. Kardiologiia. 2018;58(12S):42-72. (In Russ.) Орлова Я. А., Ткачёва О. Н., Арутюнов Г. П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42-72. doi:10.18087/cardio.2560.
32. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa61.
33. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384:2235-43.
34. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 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. Eur Heart J. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
35. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2):4820. (In Russ.) Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4820. doi:10.15829/1560-4071-2022-4820.
36. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al., CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. N Engl J Med. 2018;378:417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
37. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
38. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. CABANA Investigators. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: results from the CABANA trial. Circulation. 2021;143:1377-90.
39. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. J Am Coll Cardiol. 2017;70(16):1949-61. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.041.
40. Sapelnikov OV, Kulikov AA, Favorova OO, et al. Genetic, Epigenetic and Transcription Factors in Atrial Fibrillation. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(3):407-15. (In Russ.) Сапельников О. В., Куликов А. А., Фаворова О. О. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):407-15. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-3-407-415.
41. Uskach TM, Tereshchenko SN, Pavlenko TA, et al. Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Kardiologiia. 2019;59(2S):4-14. (In Russ.) Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Павленко Т. А. и др. Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(2S):4-14. doi:10.18087/cardio.2616.
42. Safiullina AA, Uskach TM, Dobrovolskaya SV, et al. Reverse remodeling against the background of cardiac contractility modulation therapy in patients with heart failure and atrial fibrillation. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(2):2948. (In Russ.) Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Добровольская С. В. и др. Обратное ремоделирование миокарда на фоне модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(2):2948. doi:10.15829/1728-8800-2022-2948.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5155
doi:10.15829/1560-4071-2022-5155
https://russjcardiol.elpub.ru

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

2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике

Разработаны рабочей группой по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике с представителями Европейского общества кардиологов (ESC) и двенадцати медицинских обществ.

С особым вкладом Европейской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации (EACPR).

Авторы/члены рабочей группы: Frank L. J. Visseren* (Председатель) (Нидерланды), François Mach* (Председатель) (Швейцария), Yvo M. Smulders† (координатор рабочей группы) (Нидерланды), David Carballo† (координатор рабочей группы) (Швейцария), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Maria Bäck (Швеция), Athanase Benetos[8] (Франция), Alessandro Biffi[7,10] (Италия), Jose´-Manuel Boavida[9] (Portugal), Davide Capodanno (Италия), Bernard Cosyns (Бельгия), Carolyn Crawford (Северная Ирландия), Constantinos H. Davos (Греция), Ileana Desormais (Франция), Emanuele Di Angelantonio (Великобритания), Oscar H. Franco (Швейцария), Sigrun Halvorsen (Norway), F. D. Richard Hobbs[13] (Великобритания), Monika Hollander (Нидерланды), Ewa A. Jankowska (Польша), Matthias Michal[11] (Германия), Simona Sacco[6] (Италия), Naveed Sattar (Великобритания), Lale Tokgozoglu[2] (Турция), Serena Tonstad (Норвегия), Konstantinos P. Tsioufis[5] (Greece), Ineke van Dis[3] (Нидерланды), Isabelle C. van Gelder (Нидерланды), Christoph Wanner[4] (Германия), Bryan Williams (Великобритания), Группа ESC по научным документам.

Рецензенты: Guy De Backer (CPG Координатор рецензирования) (Бельгия), Vera Regitz-Zagrosek (CPG координатор рецензирования) (Германия), Anne Hege Aamodt[6] (Норвегия), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Christian Albus[11] (Германия), Riccardo Asteggiano (Италия), Magnus Bäck (Швеция), Michael A. Borger (Германия), CarlosBrotons[13] (Испания), Jelena Celutkiené (Литва), Renata Cifkova (Чехия), Maja Cikes (Хорватия), Francesco Cosentino (Италия), Nikolaos Dagres (Германия), Tine De Backer (Бельгия), Dirk De Bacquer (Бельгия), Victoria Delgado (Нидерланды), Hester Den Ruijter (Нидерланды), Paul Dendale (Бельгия), Heinz Drexel (Austria), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Brian A. Ference (Великобритания), Jean Ferriéres (Франция), Marc Ferrini (Франция), Miles Fisher[1] (Великобритания), Danilo Fliser[4] (Германия), Zlatko Fras (Словения), Dan Gaita[3] (Румыния), Simona Giampaoli (Италия), Stephan Gielen (Германия), Ian Graham (Ирландия), Catriona Jennings (Ирландия), Torben Jorgensen (Дания), Alexandra Kautzky-Willer[12] (Австрия), Maryam Kavousi (Нидерланды), Wolfgang Koenig (Германия), Aleksandra Konradi (Россия), Dipak Kotecha (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Madalena Lettino (Италия), Basil S. Lewis (Израиль), Aleš Linhart (Чехия), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Konstantinos Makrilakis[9] (Греция), Giuseppe Mancia[5] (Италия), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), John William McEvoy (Ирландия), Paul McGreavy (Великобритания), Bela Merkely (Венгрия), Lis Neubeck (Великобритания), Jens Cosedis Nielsen (Дания), Joep Perk (Швеция), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Massimo Piepoli (Италия), Nana Goar Pogosova (Россия), Eva Irene Bossano Prescott (Дания), Kausik K. Ray[2] (Великобритания), Zeljko Reiner (Хорватия), Dimitrios J. Richter (Греция), Lars Rydén (Швеция), Evgeny Shlyakhto (Россия), Marta Sitges (Испания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Isabella Sudano (Швейцария), Monica Tiberi[7,10] (Италия), Rhian M. Touyz (Великобритания), Andrea Ungar[8] (Италия), W. M. Monique Verschuren (Нидерланды), Olov Wiklund (Швеция), David Wood (Великобритания /Ирландия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Все эксперты, участвующие в подготовке Рекомендаций, предоставили декларации о конфликте интересов, которые в качестве дополнительных материалов опубликованы одновременно с руководством. Также эти данные доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

Сотрудничество и поддержка сообществ: [1]European Association for the Study of Diabetes (EASD); [2]European Atherosclerosis Society (EAS); [3]European Heart Network (EHN); [4]European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA); [5]European Society of Hypertension (ESH); [6]European Stroke Organization (ESO); [7]European Federation of Sports Medicine Association (EFSMA); [8]European Geriatric Medicine Society (EuGMS); [9]International Diabetes Federation Europe (IDF Europe); [10]International Federation of Sport Medicine (FIMS); [11]International Society of Behavioural Medicine (ISBM); [12]International Society of Gender Medicine (IGM); [13]World Organization of National Colleges, Academies and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) Europe.

Авторы, ответственные за переписку: два председателя внесли равный вклад в создание документа. Frank Visseren, Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, Netherlands. Tel: +31 (0)88 7557324, E-mail: F.L.J.Visseren@umcutrecht.nl. François Mach, Cardiology Department, Geneva University Hospital, Perret-Gentil 4, 1211 Geneva, Switzerland. Tel: +41 (0)22 372 71 92, E-mail: francois.mach@hcuge.ch.

† Два координатора рабочей группы внесли равный вклад в создание документа.

Место работы и должности авторов и членов рабочей группы: перечислены в разделе “Информация об авторах”.

ESC Комитет по практическим рекомендациям (CPG) представлен в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC Ассоциации: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA). Советы: Council on Valvular Heart Disease. Рабочие группы: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy.

Содержание данных Рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания Рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford

University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Заявление об отказе от ответственности:
Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных Рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться Рекомендаций ESC в процессе принятия клинических решений. В то же время Рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонифицированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Настоящая публикация с размещена разрешения в European Heart Journal и European Journal of Preventive Cardiology. ©Европейское общество кардиологов 2021. Все права защищены. Публикации в European Heart Journal и European Journal of Preventive Cardiology являются идентичными, за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. При цитировании можно делать ссылку на любую из публикаций.

Заявки на перевод и воспроизведение содержания Рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Ключевые слова: рекомендации, профилактика, персонализированный, популяция, оценка риска, пожизненный риск, пожизненная польза, управление риском, совместное принятие решения, пошаговый подход, питание, курение, здоровый образ жизни, психосоциальные факторы, артериальное давление, липиды, сахарный диабет, загрязнение воздуха, изменение климата.

Адаптированный перевод на русский язык: Гаврилюк Н. Д., к.м.н., н.с. НИЛ кардиомиопатий НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Рецензенты: Ротарь О. П., д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, НМИЦ им. В. А. Алмазова; Бойцов С. А. д.м.н., профессор, академик, генеральный директор, ФГБУ НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, Москва, Россия

Оригинальная публикация: Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

CC BY 4.0

Для цитирования: 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155. EDN VQDNIK

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

Keywords: guidelines, prevention, personalized, population, risk estimation, lifetime risk, lifetime benefit, risk management, shared decision-making, stepwise approach, nutrition, smoking, healthy lifestyle, psychosocial factors, blood pressure, lipids, diabetes, smoking, air pollution, climate change.

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений 196
1. Преамбула 197
2. Введение 198
2.1. Определение и обоснование 199
2.2. Разработка 200
2.3. Экономическая эффективность 200
2.4. Что нового в Рекомендациях? 200
3. Факторы риска и клинические состояния 205
3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска 205
3.2. ФР и классификация риска 206
3.2.1. ФР 206
3.2.1.1. Холестерин 206
3.2.1.2. АД 206
3.2.1.3. Курение 207
3.2.1.4. СД 207
3.2.1.5. Ожирение 207
3.2.2. Пол и гендер, и их влияние на здоровье 207
3.2.3. Классификация риска ССЗ 208
3.2.3.1. Пошаговый подход к лечению ФР и усиления терапии 210
3.2.3.2. Оценка риска у относительно здоровых лиц 215
3.2.3.3. Преобразование риска ССЗ в пороговые значения для терапии 216
3.2.3.4. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц 50-69 лет 217
3.2.3.5. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц ⩾70 лет 217
3.2.3.6. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц <50лет 219
3.2.3.7. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с подтвержденным АССЗ 220
3.2.3.8. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с СД 2 типа 222
3.2.3.9. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с СД 1 типа 223
3.2.4. Информирование о ССР 223
3.3. Потенциальные модификаторы риска 224
3.3.1. Психосоциальные факторы 225
3.3.2. Этническая принадлежность 225
3.3.3. Визуализация 225
3.3.3.1. Индекс коронарного кальция 225
3.3.3.2. Коронарная компьютерная томография-ангиография 226
3.3.3.3. Ультразвуковое исследование сонных артерий 226
3.3.3.4. Артериальная жесткость 226
3.3.3.5. Лодыжечно-плечевой индекс 226
3.3.3.6. Эхокардиография 226
3.3.4. Старческая астения 226
3.3.5. Семейный анамнез 227
3.3.6. Генетика 227
3.3.7. Социально-экономические детерминанты 227
3.3.8. Воздействие окружающей среды 227
3.3.9. Биомаркеры крови и мочи 228
3.3.10. Состав тела 228
3.3.10.1. Какой показатель ожирения является лучшим предиктором ССР? 228
3.3.10.2. Реклассификация рисков 229
3.3.10.3. Оценка ФР и риска ССЗ у лиц с ожирением 229
3.4. Клинические состояния 229
3.4.1. Хроническая болезнь почек 230
3.4.2. Фибрилляция предсердий 230
3.4.3. Сердечная недостаточность 231
3.4.4. Онкологические заболевания 232
3.4.4.1. Диагностика и скрининг 232
3.4.4.2. Профилактика кардиотоксичности и коррекция ФР ССЗ 232
3.4.5. Хроническая обструктивная болезнь легких 232
3.4.6. Воспалительные заболевания 234
3.4.7. Инфекции (вирус иммунодефицита человека, грипп, периодонтит) 234
3.4.8. Мигрень 234
3.4.9. Нарушения сна и обструктивное апноэ сна 234
3.4.10. Психические расстройства 235
3.4.11. Неалкогольная жировая болезнь печени 235
3.4.12. Состояния, связанные с полом 235
3.4.12.1. Акушерские состояния 235
3.4.12.2. Состояния, не связанные с беременностью 236
3.4.12.3. Эректильная дисфункция 236

4. Факторы риска и вмешательства на индивидуальном уровне 236
4.1. Рекомендации по лечению: классы, уровни и свобода выбора 236
4.2. Оптимизация управления сердечно-сосудистыми рисками 238
4.2.1. Цели коммуникации врача и пациента 238
4.2.2. Как улучшить мотивацию? 238
4.2.3. Оптимизация приверженности к терапии 238
4.2.4. Цели лечения 238
4.3. Оптимизация образа жизни 238
4.3.1 Физическая активность и упражнения 238
4.3.1.1 Рекомендации по ФА 239
4.3.1.2. Аэробная ФА 239
4.3.1.3. Упражнения на сопротивление 240
4.3.1.4. Сидячий ОЖ 240
4.3.2. Питание и алкоголь 240
4.3.2.1. Жирные кислоты 240
4.3.2.2. Минералы и витамины 241
4.3.2.3. Пищевые волокна 241
4.3.2.4. Отдельные продукты и продуктовые группы 242
4.3.2.4.1. Фрукты, овощи и бобовые 242
4.3.2.4.2. Орехи 242
4.3.2.4.3. Мясо 242
4.3.2.4.4. Рыба и добавки из рыбьего жира 242
4.3.2.4.5. Алкогольные напитки 242
4.3.2.4.6. Безалкогольные напитки и сахар 242
4.3.2.4.7. Кофе 243
4.3.2.4.8. Функциональные продукты 243
4.3.2.4.9. Диетические модели 243
4.3.3. Вес и состав тела 243
4.3.3.1. Цели и методы лечения 243
4.3.3.2. Диеты для снижения веса 243
4.4. Психическое здоровье и психосоциальное окружение 244
4.5. Отказ от курения 245
4.5.1. Отказ от курения 245
4.5.2. Применение препаратов по принципам доказательной медицины 245
4.5.3. Электронные сигареты 247
4.6. Липиды 247
4.6.1. Измерение липидов и липопротеинов 247
4.6.1.1. Измерения натощак и не натощак 247
4.6.1.2. Измерение ХС-ЛНП 248
4.6.1.3. ХС-неЛВП 248
4.6.1.4. АпоВ 248
4.6.2. Определение целевых уровней липидов 248
4.6.2.1. Целевые значения ХС-ЛНП 248
4.6.2.2. Липопротеины, богатые ТГ, и их ремнанты 250
4.6.2.3. ХС-ЛВП 250
4.6.3. Стратегии контроля дислипидемий 250
4.6.3.1. Стратегии снижения ХС-ЛНП 250
4.6.3.1.1. Модификации питания и ОЖ 250
4.6.3.1.2. Препараты для лечения дислипидемий 250
4.6.3.1.3. Статины 252
4.6.3.1.3.1. Побочные эффекты, взаимодействия и приверженность к терапии статинами 252
4.6.3.1.4. Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб) 252
4.6.3.1.5. Ингибиторы PCSK9 252
4.6.3.2. Стратегии контроля ТГ плазмы 252
4.6.3.2.1. Фибраты 253
4.6.4. Важные группы 253
4.6.4.1. Женщины 253
4.6.4.2. Пожилые пациенты (⩾70 лет) 253
4.6.4.3. СД 254
4.6.4.4. ХБП 254
4.6.4.5. СГХС 254
4.7. Артериальное давление 255
4.7.1. Определение и классификация АГ 256
4.7.2. Измерение АД 256
4.7.2.1. Измерение офисного АД 256
4.7.2.2. Измерение офисного АД в автоматическом режиме без присутствия медицинского персонала 256
4.7.2.3. Амбулаторное суточное мониторирование АД 256
4.7.2.4. ДМАД 256

4.7.3. Скрининг и диагностика АГ ... 257
4.7.3.1. АГ “белого халата” и маскированная АГ ... 257
4.7.4. Диагностическое обследование и стратификация риска у пациентов с АГ ... 258
4.7.5. Лечение АГ ... 259
4.7.5.1. Изменения ОЖ для снижения АД или/и уменьшения ССР ... 259
4.7.5.2. Начало медикаментозной терапии ... 259
4.7.5.3. Целевые уровни терапии АГ ... 259
4.7.5.3.1. Целевые значения АД в соответствии с амбулаторными и ДМАД ... 261
4.7.5.4. Медикаментозное лечение АГ ... 261
4.7.6. Резистентная АГ ... 262
4.7.7. Лечение АГ у женщин ... 263
4.7.8. Продолжительность лечения и наблюдения ... 263
4.8. Сахарный диабет ... 263
4.8.1. Ключевые ФР и новые парадигмы ... 264
4.8.1.1. Изменение ОЖ ... 264
4.8.1.2. Контроль гликемии ... 264
4.8.1.3. Новые классы сахароснижающих препаратов: преимущества для сердечно-сосудистой системы ... 264
4.8.2. СД 1 типа ... 265
4.9. Антитромботическая терапия ... 266
4.9.1. Антитромбоцитарная терапия у лиц без атеросклероза ... 266
4.9.2. Антитромбоцитарная терапия у лиц с подтвержденным атеросклерозом ... 266
4.9.3. Ингибиторы протонной помпы ... 267
4.10. Противовоспалительная терапия ... 267
4.11. Кардиореабилитация и программы профилактики ... 267
5. Организационные меры на популяционном уровне ... 268
5.1. Подходы к профилактике ССЗ на популяционном уровне ... 268
5.2. Вмешательства по отдельным ФР на популяционном уровне ... 269
5.2.1. Физическая активность ... 270
5.2.2. Диета ... 270
5.2.3. Курение и употребление табака ... 270
5.2.4. Алкоголь ... 270
5.3. Окружающая среда, загрязнение воздуха и изменение климата ... 270
5.3.1. Изменение климата ... 270
5.4. Значение политики общественного здравоохранения и пропаганды на правительственном и неправительственном уровне ... 270
6. Управление риском при конкретных заболеваниях сердечно-сосудистой системы ... 270
6.1. Ишемическая болезнь сердца ... 271
6.2. Сердечная недостаточность ... 271
6.3. Цереброваскулярные заболевания ... 273
6.4. Заболевание артерий нижних конечностей ... 274
6.5. Хроническая болезнь почек ... 275
6.6. Фибрилляция предсердий ... 275
6.7. Мультиморбидность ... 276
7. Ключевые положения ... 277
8. Пробелы доказательной базы ... 281
9. Что делать и чего делать не стоит согласно Рекомендациям ... 284
10. Показатели качества ... 288

Список сокращений и условных обозначений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов
апоВ — аполипопротеин-В
арГПП1 — антагонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1
АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание
ББ — бета-адреноблокаторы
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина
БКК — блокатор кальциевых каналов
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГБ — гипертоническая болезнь
ДАД — диастолическое артериальное давление
ДАТТ — двойная антитромботическая терапия
ДИ — доверительный интервал
ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления
ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей
ЗОЖ — здоровый образ жизни
ЗПА — заболевание периферических артерий
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
иНГЛТ2 — ингибитор натриево-глюкозного котранспортера 2
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИИ — ишемический инсульт
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
ИМТ — индекс массы тела
КИМ — комплекс интима-медиа
КР — кардиореабилитация
КТКТА — компьютерная томография с коронарографией
ЛЖ — левый желудочек
ЛНП — липопротеины низкой плотности
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
НЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
НЗТ — никотинзаместительная терапия
ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОЖ — образ жизни
ОКС — острый коронарный синдром
ОР — отношение рисков
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОШ — отношение шансов
ПК — показатель качества
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПОМ — поражение органов-мишеней
ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
САД — систолическое артериальное давление
СГХС — семейная гиперхолестеринемия
СД — сахарный диабет
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
СН — сердечная недостаточность
СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ССР — сердечно-сосудистый риск
ССС — сердечно-сосудистое событие
ТГ — триглицериды
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТЧ — твердые частицы
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФА — физическая активность
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — фактор риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХС — холестерин
ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-неЛВП — холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности
ЧКВ — чрескожное вмешательство
ЭД — эректильная дисфункция
ЭКГ — электрокардиограмма
ABC — наилучшее ведение фибрилляции предсердий
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин
MET — метаболический эквивалент нагрузки
NYHA — New York Heart Association
PAP — позитивное давление в дыхательных путях
PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 типа
RR — относительный риск
SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2)
SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons)
ADA — American Diabetes Association Американская ассоциация диабета
CPG — комитет по практическим рекомендациям
EAPC — European Association of Preventive Cardiology
EAS — European Atherosclerosis Society
EASD — European Association for the Study of Diabetes
ESC — European Society of Cardiology
ESH — European Society of Hypertension
ESVS — European Society for Vascular Surgery
EU — European Union Европейский союз

DASH — Dietary Approaches to Stop Hypertension, диетический подход против гипертензии
ACCORD — Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation
ASCEND — A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
CANTOS — Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study
COMPASS — Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
DAPA-CKD — Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
DCCT — Diabetes Control and Complications Trial
DIAL — Diabetes lifetime-perspective prediction
EORP — EURObservational Research Programme
EPIC — European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EUROASPIRE — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events
EuroHeart — European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials
EXPERT — EXercise Prescription in Everyday practice & Rehabilitation Training
IMPROVE-IT — Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INVEST — INternational VErapamil-SR/Trandolapril STudy
LIFE-CVD — LIFEtime-perspective Cardio Vascular Disease
OARS — Open-ended questions, Affirmation, Reflectin listening, and

Summarizing
REDUCE-IT — Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial
REWIND — Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
SAVOR-TIMI 53 — Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus Thrombolysis in Myocardial Infarction
SCOT-HEART — Scottish Computed Tomography of the Heart
SHARP — Study of Heart and Renal Protection
SMART — Secondary Manifestations of Arterial Disease SMART Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely
SMART-REACH — Secondary Manifestations of Arterial Disease-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SNRI — Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor SPRINT — Systolic Blood Pressure Intervention Trial SSRI — Selective serotonin reuptake inhibitor
STAREE — STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly
STRENGTH — Long-Term Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia
SUPRIM — Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project
SWITCHD — Stockholm Women's Intervention Trial for Coronary Heart Disease
UKPDS — UK Prospective Diabetes Study
VADT — Veterans Affairs Diabetes Trial
VITAL — Vitamin D and Omega-3 Trial

1. Преамбула

Руководство обобщает и анализирует имеющуюся доказательную базу с целью помочь медицинским работникам в принятии наилучших стратегий лечения каждого отдельного пациента с учетом клинической ситуации. Руководство и рекомендации призваны облегчить принятие решений медицинскими работниками в их повседневной работе. Однако окончательное решение по конкретному пациенту остается под ответственностью специалиста (ов) в сотрудничестве с самим пациентом и лицами, осуществляющими уход.

В последние годы Европейским кардиологическим обществом (ESC) наряду с другими обществами и организациями выпущено довольно много создания рекомендаций. Поскольку рекомендации влияют на клиническую практику, были разработаны специальные критерии для рекомендаций, чтобы принятие решений было максимально прозрачным для тех, кто ими пользуется. Подобные критерии для Рекомендаций ESC можно найти на сайте ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Данные Рекомендации отражают официальную позицию ESC по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

В дополнение к публикации Руководств ESC осуществляет программу EurObservational Research Programme в области международных регистров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и вмешательств, которые необходимы для оценки, диагностики/терапевтических манипуляций, использования имеющихся ресурсов и следования Руководствам. Эти регистры направлены на обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе высококачественных данных, собранных в ходе ежедневной клинической практики.

Кроме того, ESC разработало и включило в этот документ набор показателей качества (ПК), которые являются инструментами для оценки применения данного Руководства и могут использоваться ESC, лечебными учреждениями, медицинскими работниками и специалистами как для оценки клинической работы, так и в образовательных программах. Наряду с ключевыми положениями руководства, эти ПК могут быть использованы для улучшения качества оказания медицинской помощи и результатов лечения.

В члены Рабочей Группы ESC были выбраны профессионалы, занимающиеся данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с политикой Комитета ESC по Практическим рекомендациям (CPG). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая оценку отношения "риск–польза". Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были оценены и ранжированы по шкалам, как описано ниже.

Эксперты и рецензенты заполнили "декларацию конфликта интересов" по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайтах ESC (www.escardio.org/guidelines) и опубликованы в качестве дополнительных материалов одновременно с Рекомендациями. Этот процесс обеспечивает прозрачность и предотвращает возможные предубеж-

дения в процессах разработки и рецензирования. Любые изменения интересов, возникавшие в период написания текста, отмечались ESC и обновлялись. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

CPG ESC наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочей группой. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Рекомендации ESC проходят серьёзное рецензирование CPG и внешними экспертами.

После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается CPG ESC для˘ публикации в European Heart Journal. Рекомендации были созданы с большой ответственностью и вниманием к доступной на данный момент научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций также включает создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций, включая сокращённые карманные версии, обобщающие слайды, буклеты, карточки для неспециалистов и электронные версии для цифровых приложений (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайтах ESC и European heart journal. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать внедрению, переводу и применению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Медицинским работникам рекомендуется полностью учитывать Рекомендации ESC при вынесении клинических заключений, а также при планировании и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ESC никоим образом не отменяют индивидуальной ответственности медицинских работников за принятие соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и после консультации с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, где это уместно и/или необходимо. Также медицинский работник обязан проверить соответствие лекарств и устройств на момент выписывания рецептов правилам, установленным законодательством своей страны.

2. Введение

Во многих европейских странах наблюдается снижение частоты встречаемости и летальности от атеросклеротических ССЗ (АССЗ), но они по-прежнему являются главной причиной заболеваемости и смертности. За последние несколько десятилетий были выявлены основные факторы риска (ФР) АССЗ. Важнейшим направлением профилактики АССЗ является пропаганда здорового образа жизни (ЗОЖ), особенно отказа от курения. Были разработаны эффективные и безопасные методы лечения ФР, и большинство лекарств теперь имеют дженерики и доступны по низкой цене. Тем не менее по-прежнему высока распространенность нездорового образа жизни (ОЖ), а лечение ФР АССЗ плохое, даже у пациентов с высоким (остаточным) риском ССЗ [1]. Профилактика сердечно-сосудистых событий (ССС) путем снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) является темой данных рекомендаций.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данный вид лечения или диагностики имеет преимущества, полезен и эффективен.	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен, а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

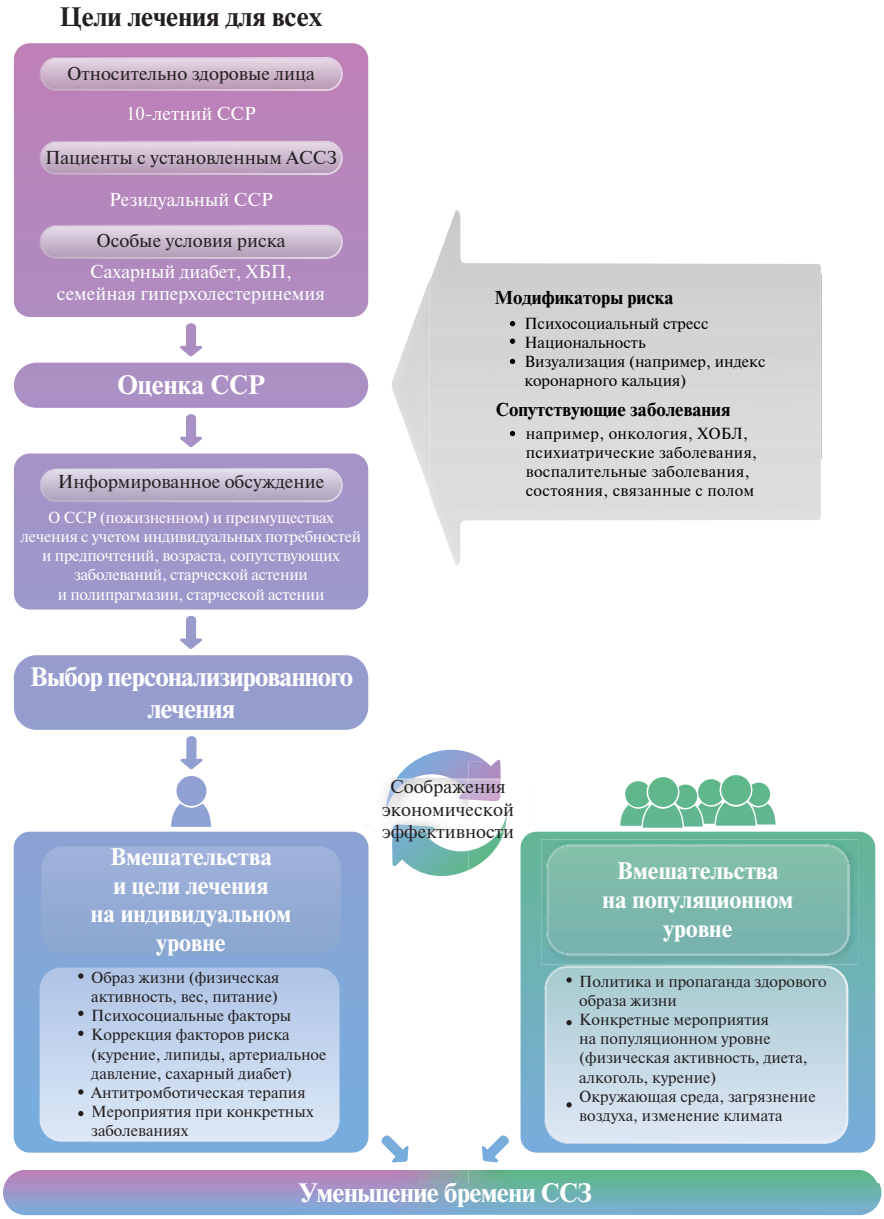


Рис. 1. Основная иллюстрация.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

2.1. Определение и обоснование

Настоящие Рекомендации разработаны для поддержки медицинских работников в их усилиях по снижению распространенности АССЗ как на уровне отдельных пациентов, так и на популяционном уровне. Предыдущие рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике были опубликованы в 2016г [2]. Последние разработки в прогнозировании ССР и преимуществ лечения наряду с новыми методами лечения и новыми целями терапии потребовали составления обновленных рекомендаций. Данные Рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике преимущественно, но не исключительно направлены на ФР, классификацию рисков и профилактику АССЗ.

Настоящее руководство содержит рекомендации по профилактике АССЗ, помогающие при принятии пациентом и медицинским работником совместного решения, основанного на индивидуальных характеристиках пациента. Особое внимание было уделено возрастным особенностям, половым и гендерным различиям, предполагаемой продолжительности жизни, профилю ФР, этническим и географическим различиям. Оценка ССР не только у относительно

здоровых людей, но и у пожилых лиц и пациентов с подтвержденными АССЗ или сахарным диабетом (СД), является основой для персонифицированного вмешательства на индивидуальном уровне.

Цели лечения могут быть персонифицированы с использованием пошагового подхода.

Остаточным ССР называется риск, который рассчитывается после изменения ОЖ и лечения и преимущественно используется для пациентов с АССЗ. Для более молодых, относительно здоровых лиц при решении вопроса о тактике применима оценка пожизненного ССР вместо расчета 10-летнего риска, который может быть оценен как низкий даже при условии наличия значимых ФР. В стареющей популяции при принятии решений о лечебной тактике требуются как специальные шкалы ССР, которые учитывают конкурентные внесердечные риски, так и нюансы контроля липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и артериального давления (АД). Оценка пожизненной пользы отказа от курения, снижения ЛНП и уровня АД позволяет транслировать преимущества лечения в более понятной форме. Персонализированный подход к лечению с использованием расчета ССР и пошагового алгоритма выбора лечения сложнее, чем более общая универсальная стратегия профилактики, но в клинической практике учитывает различия между пациентами и их характеристиками.

Что касается ЛНП, систолического АД (САД) и контроля гликемии у пациентов с СД, задачи и целевые значения) остаются прежними в согласии с последними Рекомендациями ESC [3-5]. В настоящем руководстве по профилактике предложен новый пошаговый подход к усилению терапии в качестве инструмента для врачей и пациентов, преследующий такие же цели, но способами, которые подходят конкретному пациенту с его предпочтениями.

Однако следует отметить, что новые доказательства и/или мнение экспертов могут не совпадать с последними узкоспециализированными рекомендациями ESC. Также представлены новые доказательства по антитромботической терапии для профилактики АССЗ. Включены отдельные аспекты, связанные с полом.

Профилактика АССЗ требует интегрального междисциплинарного подхода с привлечением данных из многих дисциплин и экспертных областей. Мы должны работать вместе, с фокусом на пациента и его семью, для решения проблем каждого из основных компонентов профилактики и реабилитации, включая изменение ОЖ, психосоциальные факторы, лечение ФР и социальные детерминанты (основная иллюстрация).

2.2. Разработка

Председатели и члены рабочей группы были назначены GPG. Каждый член группы получил отдельное задание по написанию текста, который затем оценивался авторами других (под)разделов, координаторами секций и председателями. Текст Рекомендаций разрабатывался в течение 11 мес., в течение которых члены рабочей группы участвовали в 3 собраниях и интенсивной переписке между встречами. Группа рецензентов состояла из экспертов, отобранных всеми научными сообществами (не только ESC), которые принимали участие в разработке настоящих Рекомендаций.

2.3. Экономическая эффективность

Рабочей группой признается тот факт, что бюджеты здравоохранения во многих случаях ограничены, и поэтому конкретные цели и рекомендации не всегда приемлемы. Однако в настоящих Рекомендациях не приводится расчет экономической эффективности. Большие национальные и региональные различия в бюджетах и затратах на вмешательства и на предотвращение заболевания/события составляют универсальный расчет экономической эффективности. Однако некоторые рекомендации однозначно имеют экономическое значение, либо с точки зрения затрат на отдельного пациента, и/или с точки зрения влияния на бюджет. Часть таких рекомендаций относится к диагностике (например, широкомасштабное использование дорогих визуализирующих методик, например, компьютерной томографии), другие — к вмешательствам (например, дорогие лекарства, такие как новые липидснижающие или сахароснижающие препараты). Для таких рекомендаций неуместно их “безусловное” внедрение без учета экономической эффективности на национальном или региональном уровне или, в идеальном варианте, официального расчета экономической эффективности с порогами эффективности с учетом специфических для конкретной страны переменных.

2.4. Что нового в Рекомендациях?

Новые рекомендации, а также новые и пересмотренные концепции указаны в таблице 3.

Таблица 3

Что нового в Рекомендациях

Новое или пересмотр	Рекомендации в версии 2013г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
ФР и клинические состояния (секция 3)				
Новое			У относительно здоровых лиц <70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2.	I
Новое			У относительно здоровых лиц ⩾70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2-OP.	I
Новое			Пациенты с установленным АССЗ и/или СД и/или умеренным или тяжелым заболеванием почек и/или генетическим/редким нарушением липидного обмена или редкими формами ГБ относятся к категории высокого или очень высокого ССР.	I
Новое			Пошаговая интенсификация терапии, направленная на интенсивное лечение ФР, рекомендуется для относительно здоровых лиц с высоким или очень высоким ССР, а также для пациентов с установленным АССЗ и/или СД, с учетом ССР, пользы от лечения ФР, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.	I
Новое			Лечение ФР АССЗ рекомендовано всем относительно здоровым лицам без СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или ГБ при наличии очень высокого риск ССЗ (SCORE2⩾7,5% для лиц до 50 лет; SCORE2⩾10% для лиц 50-69 лет; SCORE2-OP⩾15% для лиц ⩾70 лет).	I
Новое			Рекомендовано информированное обсуждение ССР и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента.	I
Новое			Психические расстройства с нарушением функционирования или снижением обращения за медицинской помощью следует рассматривать в качестве отдельного фактора.	I
Новое			Следует рассмотреть лечение ФР АССЗ у относительно здоровых лиц без СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или ГБ при наличии высокого риска ССЗ (SCORE2 от 2,5 до <7,5% для лиц до 50 лет; SCORE2 5-10% для лиц 50-69 лет; SCORE2-OP от 7,5 до <15% для лиц ⩾70 лет) с учетом модификаторов рисков АССЗ, пожизненного риска, пользы от лечения и предпочтений пациента.	IIa
Новое			У относительно здоровых лиц после оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССЗ должны учитываться пожизненный риск и польза от лечения, модификаторы риска, старческая астения, полипрагмазия и предпочтения пациента.	IIa
Новое			При оценке ССР следует учитывать наличие мигрени с аурой.	IIa
Новое			У мужчин с ЭД следует оценивать ССР.	IIa
Новое			У женщин с преждевременными родами или мертворождением в анамнезе можно рассмотреть периодический скрининг на ГБ или СД.	IIb
Новое			У лиц с хроническим воспалением следует рассмотреть оценку общего ССР.	IIb
Новое			У женщин, страдающих мигренью с аурой, следует избегать назначения комбинированных оральных контрацептивов.	IIb
ФР и вмешательства на индивидуальном уровне (секция 4)				
Новое			Рекомендуется сокращение времени гиподинамии для достижения как минимум легкой активности в течение дня с целью снижения общей и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.	I
Новое			Рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов для снижения риска ССЗ.	I
Новое			Рекомендовано ограничение употребления алкоголя до 100 г в неделю.	I
Новое			Употребление рыбы, преимущественно жирных сортов, по крайней мере 1 раз в неделю, и ограничение (обработанного) мяса.	I
Новое			Пациентам с психическими расстройствами требуются повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению образа жизни и терапии.	I
Новое			Отказ от курения рекомендуется независимо от набора веса, так как прибавка в весе не уменьшает преимуществ прекращения курения в профилактике АССЗ.	I
Новое			Пациентам с установленным АССЗ показана липидснижающая терапия с целевым уровнем ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л и снижением ХС-ЛНП ⩾50% от исходных значений.	I

Таблица 3. Продолжение

Новое или пересмотр	Рекомендации в версии 2013г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Новое			Пациенты, не достигающие целевых значений ХС-ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9 для вторичной профилактики.	I
Новое			Пациентам с СД 2 типа и очень высоким риском (с подтвержденным АССЗ и/или тяжелым поражением органов-мишеней) показана интенсивная липидснижающая терапия со снижением ХС-ЛНП ⩾50% от исходных значений и уровнем ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л.	I
Новое			Пациентам в возрасте >40 лет с СД 2 типа и высоким риском показана липидснижающая терапия со снижением ХС-ЛНП ⩾50% от исходных значений и уровнем ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л.	I
Новое			Первоначальной целью терапии является достижение уровня АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов, индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии.	I
Новое			Целевое значение САД для большинства пациентов 18-69 лет, получающих терапию, составляет 120-130 мм рт.ст.	I
Новое			У пациентов ⩾70лет, получающих терапию, рекомендовано целевое значение САД <140 со снижением до 130 мм рт.ст. при переносимости.	I
Новое			У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД <80 мм рт.ст.	I
Новое			Лицам с СД 2 типа и АССЗ рекомендовано назначение арГПП1 или иНГЛТ2 для снижения риска ССЗ и/или кардиоренальных исходов с доказанными преимуществами.	I
Новое			Лицам с СД 2 типа и ХБП рекомендовано назначение иНГЛТ2 для снижения риска ССЗ и/или кардиоренальных исходов.	I
Новое			Лицам с СД 2 типа и СНнФВ рекомендовано использование иНГЛТ2для снижения частоты связанных с СН госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности с доказанными преимуществами для исходов.	I
Новое			Для пациентов после АССЗ событий и/или реваскуляризации, а также для пациентов с СН (преимущественно СНнФВ) рекомендовано участие в организованной комплексной мультидисциплинарной физической кардиореабилитации под контролем медицинских работников и программе профилактики для улучшения исходов.	I
Новое			Для увеличения ФА следует рассмотреть такие инструменты, как групповое и индивидуальное обучение, методики изменения поведения, телефонное консультирование и использование бытовых носимых трекеров активности.	IIa
Новое			Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии для лиц с ожирением и высоким риском при отсутсвии эффекта от изменения образа жизни на снижение и удержание веса.	IIa
Новое			Пациентов с АССЗ и стрессом следует направлять к специалистам по психотерапевтическому управлению стрессом для улучшения исходов ССЗ и уменьшения сипмтомов стресса.	IIa
Новое			Пациентам с ИБС и большой депрессией средней/тяжелой степени следует рассмотреть назначение антидепрессантов из группы СИОЗС.	IIa
Новое			Целевой уровень ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л со снижением ХС-ЛНП ⩾50% от исходных значений следует рассмотреть для относительно здоровых лиц <70 лет с очень высоким риском.	IIa
Новое			Целевой уровень ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений следует рассмотреть для относительно здоровых лиц <70 лет с высоким риском.	IIa
Новое			У мотивированных пациентов в ближайшее время после постановки диагноза СД для достижения ремиссии должно рассматриваться значимое снижение веса при помощи низкокалорийных диет с последующим восстановлением питания и удержанием веса.	IIa
Новое			У пациентов с СД 2 типа и поражением органов-мишеней использование иНГЛТ2 и арГПП1 может быть рекомендовано для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности в будущем с доказанными преимуществами для исходов.	IIb

Таблица 3. Продолжение

Новое или пересмотр	Рекомендации в версии 2013г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Новое			Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС, не достигающих целевых значений ХС-ЛНП на максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, может быть рассмотрена комбинированная терапия с ингибиторами PCSK9.	IIb
Новое			У пациентов высокого и очень высокого риска с триглицеридами >1,5 ммоль/л, несмотря на терапию статинами и изменение образа жизни, может рассматриваться назначение n-3 ПНЖК (икозапентэтил 2х2 г/день) в комбинации со статинами.	IIb
Новое			Инициация терапии статинами в качестве первичной профилактики у лиц ⩾70 лет может быть рассмотрена в случаях, если риск высокий или очень высокий.	IIb
Новое			Терапия статинами может рассматриваться у лиц ⩽40 лет с СД 1 или 2 типа с доказанным поражением органов-мишеней и/или уровнем ЛНП >2,6 ммоль/л, пока не планируется беременность.	IIb
Новое			У пациентов с СД высокого или очень высокого ССР в качестве первичной профилактики может быть назначен аспирин в низкой дозе при отсутствии явных противопоказаний.	IIb
Новое			Кардиореабилитация на дому, телемедицина и технологии мобильного здравоохранения могут повышать вовлеченность пациентов и долгосрочную приверженность к здоровому образу жизни.	IIb
Новое			У пациентов с СН и большой депрессией СИОЗС ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также трициклические антидепрессанты не рекомендованы.	III
Новое			У пациентов с ХБП на диализе без АССЗ инициация терапии статинами не рекомендуется.	III

Новое или пересмотрено	Рекомендации в версии 2013г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Стратегия вмешательства на популяционном уровне (секция 5)				
Новое			Принятие мер по уменьшению загрязнения воздуха, включая сокращение выбросов твердых и газообразных загрязнителей, сокращению использования топлива и ограничению выбросов углекислого газа рекомендовано для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ.	I
Коррекция ФР при конкретных ССЗ (секция 6)				
Новое			Пациентам с СН показано участие в программах кардиореабилитации для снижения риска связанных с СН госпитализаций и смерти.	I
			Пациентам с СН показан скрининг ССЗ и других сопутствующих заболеваний. При их наличии рекомендован выбор безопасных и эффективных методов лечения, что обеспечит не только устранение симптомов, но и улучшение прогноза.	I
			Пациентам, перенесшим цереброваскулярные события, рекомендована коррекция образа жизни в дополнение к должному медикаментозному лечению.	I
			Выявление и коррекция ФР и сопутствующих заболеваний должны быть частью интегративного подхода в лечении пациентов с ФП.	I
			Назначение второго антитромботического препарата (ингибитора $P2Y_{12}$ или ривароксабана в низкой дозе)	IIa
			У пациентов с СД и хроническим симптоматическим ЗАНК без высокого риска кровотечений может рассматриваться комбинация ривароксабана в низкой дозе (2.5 мг 2 р/д) и аспирина (100 мг 1 р/д).	IIb
			Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для длительной вторичной профилактики может рассматриваться у пациентов с умеренным риском ишемических событий без высокого риска кровотечений.	IIb
ФР и клинические состояния (секция 3)				
Пересмотрено	ЛПИ может рассматриваться в качестве модификатора при оценке риска ССЗ.	IIb	Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска, таких генетические шкалы, биомаркеры крови или мочи, а также сосудистые тесты и визуализирующие методики (кроме коронарного кальция и УЗИ сонных артерий для выявления бляшек) не рекомендована.	III

Таблица 3. Продолжение

Новое или пересмотрено	Рекомендации в версии 2013г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
ФР и вмешательства на индивидуальном уровне (секция 4)				
Пересмотрено	При АГ 1-2 или 2-й степени и высоком ССР рекомендуется медикаментозная терапия.	IIa	Для пациентов с АГ 1-й степени начало терапии определяется на основании абсолютного ССР, предполагаемого пожизненного преимущества и наличия ПООГ.	I
Пересмотрено	Пациентам с СД 2 типа при наличии ССЗ следует рано назначать ингибиторы SGLT2 для снижения сердечно-сосудистой и общей смертности.	IIa	Лицам с СД 2 типа и АССЗ рекомендовано использование арГПП1 или иНГЛТ2с доказанным эффектом для снижения сердечно-сосудистых и/или кардиоренальных исходов.	I

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКС — альбумин-креатининовое соотношение, АМР — антагонисты минералкортикоидных рецепторов, арГПП1 — антагонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ2 — ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2, КР — кардиореабилитация, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОЖ — образ жизни, ОКС — острый коронарный синдром, ПОМ — поражение органов-мишеней, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГ — триглицериды, ТЧ — твердые частицы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового 9 типа, SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

Новые секции
Секция 3
3.2.2. Пол и гендер и их влияние на здоровье
3.2.3 Классификация риска АССЗ
3.2.3.1 Пошаговый подход лечению ФР и интенсификации терапии
3.2.3.2 Оценка риска у относительно здоровых лиц
3.2.3.3 Перенос риска АССЗ на пороговые значения для терапии
3.2.3.4. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц 50-69 лет
3.2.3.5. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц ⩾70 лет
3.2.3.6. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц <50 лет
3.2.3.7. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с подтвержденным ССЗ
3.2.4. Информирование о ССР
3.3.1. Психосоциальные факторы
3.3.4. Старческая астения
3.3.8. Воздействие окружающей среды
3.4. Клинические состояния
3.4.2. Фибрилляция предсердий
3.4.3. Сердечная недостаточность
3.4.5. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.4.6. Воспалительные заболевания
3.4.7. Инфекции (вирус иммунодефицита человека, грипп, периодонтит)
3.4.8. Мигрень
3.4.9. Нарушения сна и обструктивное апноэ сна
3.4.10. Психические заболевания
3.4.11. Неалкогольная жировая болезнь печени
3.4.12. Состояния, связанные с полом

Секция 4
• 4.10. Противовоспалительная терапия
Новое/пересмотренные концепции
Секция 3
• Шкалы риска SCORE2 и SCORE2-OP для фатальных и нефатальных событий (инфаркт миокарда, инсульт) АССЗ
• Оценка 10-летнего общего риска ССЗ у относительно здоровых лиц 50-69 лет
• Оценка пожизненного риска у относительно здоровых лиц <50 лет
• Оценка 10-летнего общего риска ССЗ у относительно здоровых лиц ⩾70
• Пороговые значения 10-летнего риска ССЗ на основании SCORE2/SCORE2-OP для определения низкого-среднего риска, высокого риска и очень высокого риска для относительно здоровых людей разных возрастных групп (<50, 50-69, ⩾70 лет)
• Оценка 10-летнего риска ССЗ у пациентов с подтвержденными ССЗ и/или СД
• Пожизненная польза от прекращения курения, понижения ХС-ЛНП и снижения САД (секции 3 или 4)
• Пошаговый подход к достижению конечных целей терапии (секции 3 и 4)
• Информирование о ССР и преимуществах лечения в понятной форме
• Пошаговый подход к лечению ФР и интенсификации лечения
Секция 4
• Открытое обсуждение экономической эффективности (на локально-регионарном и национальном уровне) перед внедрением рекомендаций
• Проведение анализа липидов не натощак (секция 4.6.1.1)
• Пошаговый подход к достижению целей лечения (секции 3 и 4)
• Противовоспалительная терапия для пациентов очень высокого риска
Секция 5
• Принять во внимание вмешательства на популяционном уровне, направленные на уменьшение влияния загрязнения окружающей среды на СС здоровье
Секция 6
• Коррекция риска при конкретных ССЗ. В этой секции говорится о профилактике ССЗ при наличии определенного заболевания, и ее цель — дать рекомендации по профилактике ухудшения существующей или развития другой коморбидной патологии, которые могут увеличить общий риск ССЗ
• Подразделы включают: 6.1 Ишемическая болезнь сердца; 6.2 Сердечная недостаточность; 6.3 Цереброваскулярная болезнь; 6.4 Заболевание артерий нижних конечностей; 6.5 Хроническая болезнь почек; 6.6 Фибрилляция предсердий; 6.7 Мультиморбидность

Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеины низкой плотности, SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

3. Факторы риска и клинические состояния
3.1. Целевая популяция для оценки сердечно-сосудистого риска

Оценка или скрининг ССР могут быть случайными или систематическими. Скрининг по случаю — это вид скрининга, при котором нет заранее подготовленной стратегии и который выполняется во время обращения по другому поводу. Систематический скрининг может выполняться в общей популяции как часть официальной программы скрининга с вызовом и повторным приглашением пациентов или в целевой субпопуляции, например, лиц с СД 2 типа или семейным анамнезом ранних ССЗ. Результатом систематического скрининга является улучшение ФР, но без эффекта на исходы ССЗ [6-9]. Случайный скрининг ФР АССЗ, таких как АД или липиды, эффективен с точки зрения частоты их выявления и в целом рекомендован, хотя его положительное влияние на клинический исход неизвестно [10].

Организованные национальные программы по выявлению незадокументированных ФР АССЗ у взрослых лиц старше 40 лет без СД или АССЗ показали эффективность в плане контроля ФР, но относительно клинических исходов результаты противоречивы [11, 12]. Стратегия высокого риска, заключающаяся в отборе популяции с предположительно высоким риском по интегративным шкалам, будет иметь схожую эффективность в плане предотвращения ССЗ и потенциально экономит средства [13]. В одном крупном клиническом исследовании по мобильному ультразвуковому скринингу аневризмы аорты, заболевания периферических артерий (ЗПА) и артериальной гипертензии (АГ) у мужчин 65-74 лет показано снижение смертности на 7% за 5 лет [14].

В целом самым распространенным аргументом против скрининга является вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов и связанного с ними вреда. Однако, по данным скринингов ССЗ, их участники не испытывают морального дискомфорта [15-18].

Систематическая оценка ССР в общей популяции (мужчины <40 и женщины <50 лет) без наличия из-

вестных ФР ССЗ представляется экономически неоправданной с точки зрения предотвращения ССС и преждевременной смерти, во всяком случае в краткосрочной перспективе. Но данная стратегия повышает выявляемость ФР ССЗ. Оценка риска — это не разовое мероприятие. Ее следует повторять регулярно, например, каждые 5 лет, хотя нет научных данных для рекомендации конкретных интервалов.

3.2. ФР и классификация риска

3.2.1. ФР

Главными причинно-связанными и модифицируемыми ФР АССЗ являются аполипопротеин-В (апоВ)-содержащие липопротеины в крови (среди них самыми распространенными являются ЛНП), высокое АД, курение и СД.

Рекомендации по оценке ССР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Систематическая глобальная оценка ССР рекомендуется лицам с любым большим фактором ССР (например, семейным анамнезом ранних ССЗ, СГХС, ФР ССЗ, такими как курение, АГ, СД, повышение уровня липидов, ожирение или сопутствующая патология, повышающая ССР).	I	C
Может быть рассмотрена систематическая или случайная оценка ССР в общей популяции мужчин >40 лет и женщин >50 лет или в постменопаузе без известных ФР АССЗ [9].	IIb	C
Лицам, которым проведена оценка ССЗ случайным образом, повторный скрининг может быть выполнен через 5 лет (или раньше, если риск приближался к терапевтическому порогу).	IIb	C
Случайный скрининг АД рекомендован у взрослых с риском развития АГ, например у лиц с ожирением или семейным анамнезом АГ [19].	IIa	B
Систематическая оценка ССР у мужчин <40 лет и женщин <50 лет без известных ФР ССЗ не рекомендована [9].	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

Другим важным ФР является ожирение, которое увеличивает риск ССЗ с помощью как основных традиционных ФР, так и за счет других механизмов. Кроме того, существует множество других ФР, модификаторов и клинических состояний, которые оцениваются с этой точки зрения (секции 3.3 и 3.4).

3.2.1.1. Холестерин

Без всякого сомнения, причинно-следственная связь между холестерином (ХС)-ЛНП и другими апоВ-содержащими липопротеинами и АССЗ продемонстрирована в генетических, наблюдательных и интервенционных исследованиях [20].

Ключевые характеристики ХС-ЛНП как ФР АССЗ:

- Во всех исследованиях длительное снижение ХС-ЛНП ассоциировалось со снижением риска АССЗ, а в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что уменьшение ХС-ЛНП безопасно снижает ССР даже при низком ХС-ЛНП (ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл)) [20].
- Относительное снижение ССР пропорционально абсолютной величине изменения ХС-ЛНП, независимо от используемых для этого лекарственных препаратов [21].
- Абсолютная польза от снижения уровня ХС-ЛНП зависит от абсолютного риска развития АССЗ и точного уровня снижения уровня ХС-ЛНП, поэтому даже небольшое снижение ХС-ЛНП может быть полезным у пациентов высокого и очень высокого риска [22].
- ХС, не относящийся к липопротеинам высокой плотности (ХС-неЛВП), включает все атерогенные (апоВ-содержащие) липопротеины и высчитывается как: общий ХС — ХС-ЛВП = ХС-неЛВП. Связь ССР с ХС-неЛВП по крайней мере так же сильна, как и с ХС-ЛНП. ХС-неЛВП содержит, по сути, ту же информацию, которую дает измерение концентрации апоВ в плазме [23, 24]. ХС-неЛВП используется как параметр в алгоритмах систематической оценки коронарного риска 2 (SCORE2 — Systematic Coronary Risk Estimation 2) и систематической оценки коронарного риска 2 для пожилых лиц (SCORE2-OP — Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

ХС-ЛВП имеет обратную связь с риском ССЗ. В то же время очень высокие уровни ХС-ЛВП могут отражать повышенный ССР. Однако ни исследования с менделевской рандомизацией, ни РКИ с ингибиторами белков-переносчиков холестерин-эфира не доказали уменьшение ССР в ответ на повышение уровня ХС-ЛВП плазмы [25-28].

Тем не менее, ХС-ЛВП являются полезными биомаркерами для уточнения оценки риска с помощью алгоритмов SCORE2. SCORE2 неприменим у пациентов с генетическим нарушением обмена липидов, таким как семейная гиперхолестеринемия (СГХС).

Для пациентов с СГХС или другими редкими/генетическими нарушениями липидного обмена рекомендованы конкретные пороговые и целевые значения ХС-ЛНП независимо от расчета ССР.

3.2.1.2. АД

В продольных генетических, эпидемиологических исследованиях и РКИ показано, что повышение АД является основной причиной как АССЗ, так и заболеваний сердца, не связанных с атеросклерозом (в основном сердечной недостаточности (СН)), обуславливающих 9,4 млн смертей и 7% общей инвалидности с поправкой на годы жизни [29].

Повышение АД является ФР ишемической болезни сердца (ИБС), СН, цереброваскулярной болезни, заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК), хронической болезни почек (ХБП) и фибрилляции предсердий (ФП). Риск смерти или инсульта линейно повышается от уровней 90 мм рт.ст. и выше для САД и 75 мм рт.ст. и выше — для диастолического АД (ДАД) [30, 31]. Абсолютные преимущества снижения САД зависят от абсолютного риска и конкретных цифр снижения САД, при условии, что более низкие уровни САД переносимы и безопасны. Выбор тактики определяется категорией АГ (оптимальное, нормальное, высокое нормальное, степени от 1 до 3, а также изолированная систолическая АГ), определенной по уровню офисного АД в положении сидя, амбулаторному суточному мониторированию АД (СМАД), или средним значениям АД в домашних условиях (домашнее мониторирование, ДМАД) (см. секцию 4.7). Данные свидетельствуют о том, что динамика АД на протяжении жизни у женщин отличается от таковой у мужчин, что потенциально может привести к повышению риска ССЗ при более низких пороговых значениях АД [32-34]. Алгоритм SCORE2 не может быть использован у пациентов с вторичными причинами и более редкими формами АГ, такими как первичный гиперальдостеронизм.

3.2.1.3. Курение

Курение является причиной 50% всех предотвратимых смертей у курильщиков, причем половина из них связана с АССЗ. Человек, который курит всю жизнь, имеет 50% вероятность умереть из-за курения, потеряв при этом в среднем 10 лет жизни [35]. ССР у курильщиков <50 лет в 5 раз выше, чем у некурящих [36]. Продолжительное курение более опасно для женщин, чем для мужчин [37]. Во всем мире курение — второй после высокого САД ФР инвалидности с поправкой на годы жизни [38]. Пассивное курение ассоциировано с повышением риска ССЗ [39]. Некоторые виды бездымного табака также связаны с повышенным риском ССЗ [40].

3.2.1.4. СД

СД 1 типа, 2 типа и предиабет являются независимыми ФР АССЗ, повышая риск АССЗ примерно в 2 раза, в зависимости от популяции и медикаментозного контроля [41]. У женщин с СД 2 типа выше риск инсульта [42]. Пациенты с СД 2 типа могут иметь несколько ФР АССЗ (включая дислипидемию и АГ), каждый из которых повышает риск как АССЗ, так и не-АССЗ.

3.2.1.5. Ожирение

За последние десятилетия по всему миру у детей, подростков и взрослых значительно увеличился индекс массы тела (ИМТ) — рассчитанный как вес (в кг), разделенный на площадь поверхности тела (в $м^2$) [43]. Исследования с менделевской рандомизацией предполагают линейную связь между ИМТ и смертностью у некурящих и J-образную связь у постоянных курильщиков [44]. Смертность от всех причин минимальна при ИМТ 20-25 $кг/м^2$ у относительно здоровых с J-образной или U-образной связью [45, 46]. У пациентов с СН существуют данные о парадоксе ожирения с более низкой смертностью при более высоком ИМТ. Метаанализ показал, что ИМТ и окружность талии похожим образом, сильно и непрерывно ассоциированы с АССЗ и СД 2 типа [47].

3.2.2. Пол и гендер, и их влияние на здоровье

В текущих рекомендациях признается важность интеграции пола, гендера и гендерной идентичности в оценке риска и клиническом ведении лиц и групп населения. В данном руководстве также признана сложность взаимоотношений этих концепций в отношении сердечно-сосудистого и психологического здоровья. В настоящее время у ESC нет официальной позиции по использованию специальной терминологии. Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), понятие пола “относится к различным биологическим и психологическим характеристикам женщин, мужчин и интерсексуалов, таких как набор хромосом, гормоны и репродуктивные органы” [48].

Это понятие стоит отличать от гендера, который “относится к характеристикам мужчин, женщин, девочек и мальчиков, сконструированным в процессе социальной жизни. Сюда входят нормы, поведение и роли, связанные с тем, чтобы быть женщиной, мужчиной, девочкой или мальчиком, а также отношения друг с другом. Будучи социальной конструкцией, гендер отличается от одного общества к другому и может меняться со временем” [48]. Согласно определению Глобального здоровья (Global Health) 50/50, “гендер относится к социально сконструированным нормам, которые обуславливают роли, взаимоотношения и должностное влияние людей в течение жизни” [49].

В настоящие рекомендации включены те аспекты, в которых доказано влияние пола на модификацию риска, а также связанные с полом клинические состояния и клиническая стратегия [50]. Влияние гендера на жизненный опыт человека и доступность медицинского обслуживания имеет первостепенное значение [50]. Таким образом, конкретные проблемы со здоровьем, относящиеся к гендеру, также признаны в настоящих Рекомендациях.

Эпигенетические эффекты социальных конструкций, по-видимому, обуславливают перенос биологического пола в патофизиологию заболевания. Кроме того, социальные конструкции также могут

быть детерминантами доступности здравоохранения, использования медицинских услуг, восприятия болезни, принятия решений и, возможно, ответа на терапию, в том числе в области профилактики ССЗ и АССЗ [50]. Исследования продолжаются, но есть пробелы в доказательной базе, и это тоже признается в руководстве.

Примеры конкретных тем, касающихся физиологических, патологических и клинических различий, связанных с полом и гендером, которые уже изучены, включают фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), побочные эффекты лекарств, тенденции в ФР АССЗ и осведомленности, гендерные различия в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и его исходах [51-58]. Кроме того, недавно были рассмотрены ССЗ после перехода в менопаузу, при патологии беременности и гинекологических заболеваниях [59].

3.2.3. Классификация риска ССЗ

Настоящие рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике сосредоточены главным образом, но не исключительно, на риске и профилактике АССЗ, включая ФР, прогнозирование риска, модификаторы риска, а также клинические состояния, которые часто увеличивают вероятность АССЗ.

Основной задачей профилактики АССЗ является выявление пациентов, которые получат наибольшую пользу от коррекции ФР АССЗ. В целом, чем выше абсолютный риск ССЗ, тем больше будет абсолютная польза терапии ФР и, следовательно, тем меньше человек необходимо пролечить за единицу времени для предотвращения одного ССС [60, 61]. Принимая во внимание этот факт, оценка риска ССЗ остается краеугольным камнем данного руководства и потому представлена перед рекомендуемыми схемами ведения, которые объединены в блок-схемы.

Возраст является главным ФР ССЗ. Женщины младше 50 лет и мужчины младше 40 лет практически всегда имеют низкий 10-летний риск ССЗ, но могут иметь неблагоприятные модифицируемые ФР, которые резко увеличивают их долгосрочный ССР. Наоборот, мужчины в возрасте старше 65 лет и женщины старше 75 лет почти всегда имеют высокий ССР. Лишь между 55 и 75 годами у женщин и 40 и 65 годами у мужчин 10-летний риск ССЗ варьирует в пределах основных используемых порогов для вмешательств. Возрастные категории <50, 50-69, ⩾70 лет следует использовать со здравым смыслом и гибкостью. Для мужчин и женщин могут рассматриваться разные возрастные диапазоны, которые могут отличаться в зависимости от географического региона. Погрешности расчета риска тоже следует учитывать.

ССР также может оцениваться у пациентов СД 2 типа и пациентов с доказанными АССЗ. Популяции или группы пациентов, для которых следует учитывать риск ССЗ, объединены и представлены в таблице 4. Оценка пожизненного ССР доступна для различных групп пациентов и позволяет оценить пожизненные преимущества профилактических мероприятий, таких как отказ от курения (см. секцию 4.5.1), снижение липидов (см. секцию 4.6.2.1) и лечение АГ (см. секцию 4.7.5.2). Оценка пожизненного риска и преимуществ может быть полезна при обсуждении в процессе совместного принятия решения, с учетом сопутствующих заболеваний, старческой астении и предпочтений пациента в отношении начала (ШАГ 1) или интенсификации (ШАГ 2) терапии ФР.

Таблица 4

Категории пациентов и ассоциированный риск ССЗ

Категория пациентов	Подгруппа	Категория риска	Риск ССЗ и расчет пользы лечения
Относительно здоровые люди			
Лица без доказанного АССЗ, СД, ХБП, СГХС	<50 лет	Риск от низкого до высокого	Оценка 10-летнего ССР (SCORE2). Расчет пожизненного риска и пользы лечения ФР (например, с пожизненной моделью LIFE-CVD) для облегчения обсуждения преимуществ терапии.
	50-69 лет	Риск от низкого до очень высокого	Оценка 10-летнего ССР (SCORE2). Расчет пожизненного риска и пользы лечения ФР (например, с пожизненной моделью LIFE-CVD) для облегчения обсуждения преимуществ терапии.
	⩾70 лет	Риск от низкого до очень высокого	Оценка 10-летнего ССР (SCORE2). Расчет пожизненного риска и пользы лечения ФР (например, с пожизненной моделью LIFE-CVD) для облегчения обсуждения преимуществ терапии.
ХБП без СД или АССЗ	Умеренная ХБП (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2) и АКС <30 **или** СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2 и АКС 30-300 **или** СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2 и АКС >300).	Высокий риск	Н/п
	Тяжелая ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 **или** СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м^2 и АКС >30).	Очень высокий риск	Н/п

Таблица 4. Продолжение

Категория пациентов	Подгруппа	Категория риска	Риск ССЗ и расчет пользы лечения
СГХС			
Ассоциирована со значительным повышением уровня холестерина.	Н/п	Высокий риск	Н/п
Пациенты с СД 2 типа			
Пациенты старше 40 лет с СД 1 типа также могут быть классифицированы с помощью этих критериев	Пациенты с хорошо контролируемым СД и недолгим анамнезом (<10 лет), без указаний на ПОМ или других дополнительных ФР АССЗ.	Умеренный риск	Н/п
	Пациенты с СД без АССЗ и/или тяжелого ПОМ, не отвечающие критериям умеренного риска.	Высокий риск	Оценка резидуального 10-летнего риска после достижения общих целей профилактики (например, с помощью шкалы риска ADVANCE или модели DIAL). Целесообразно оценить пожизненный ССР и преимущества от лечения ФР (например, моделью DIAL).
	Пациенты с СД с доказанным АССЗ и/или тяжелым ПОМ [87, 93-95]. • СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 независимо от альбуминурии • СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м^2 и микроальбуминурией (АКС 30-300мг/г) • Протеинурия (АКС >300 мг/г) • Наличие микрососудистого поражения минимум в 3 разных областях (например, микроальбуминурия плюс ретинопатия плюс нейропатия).	Очень высокий риск	Оценка резидуального 10- летнего риска после достижения общих целей профилактики (например, с помощью шкалы риска SMART для доказанных ССЗ или шкалы риска ADVANCE или модели DIAL). Целесообразно оценить пожизненный ССР и преимущества лечения ФР (например, моделью DIAL).
Пациенты с доказанными АССЗ			
Документированное АССЗ, по клинической картине или однозначной визуализации. Клинические ситуации, подтверждающие АССЗ, включают ОИМ, ОКС, коронарную реваскуляризацию и реваскуляризацию других артерий, инсульт и ТИА, аневризму аорты и ЗПА. Однозначное документирование АССЗ при визуализации возможно при наличии бляшек по данным коронарографии или УЗИ сонных артерий или КТ-ангиографии. НЕ включает в себя некоторое увеличение параметров визуализации, таких как толщина комплекса интима-медиа сонных артерий.	Н/п	Очень высокий риск	Оценка резидуального риска ССЗ после достижения общих целей профилактики (например, 10-летнего риска с помощью шкалы риска SMART для пациентов с доказанными ССЗ или 1- или 2-летний риск по шкале EUROASPIRE для пациентов с ИБС). Целесообразно оценить пожизненный ССР и преимущества лечения ФР (например, моделью SMART-REACH; или DIAL для СД).

Сокращения: АКС — альбумин-креатининовое соотношение (для пересчета мг/г в мг/ммоль: разделить на 10), АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ-ангиография — компьютерная томография-ангиография, Н/п — неприменимо, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation (дейтствия при СД и сосудистых заболеваниях; оценка под контролем preterAx и diamicroN-MR), DIAL — Diabetes lifetime-perspective prediction (пожизненное прогнозирование при СД), LIFE-CVD — LIFEtime-perspective CardioVascular Disease (пожизненная перспектива ССЗ), REACH — Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (уменьшение атеротромбоза для поддержания здоровья), SCORE — Systematic Coronary Risk Estimation — систематическая оценка коронарного риска, SMART — Secondary Manifestations of Arterial Disease (вторичные проявления артериальной болезни).

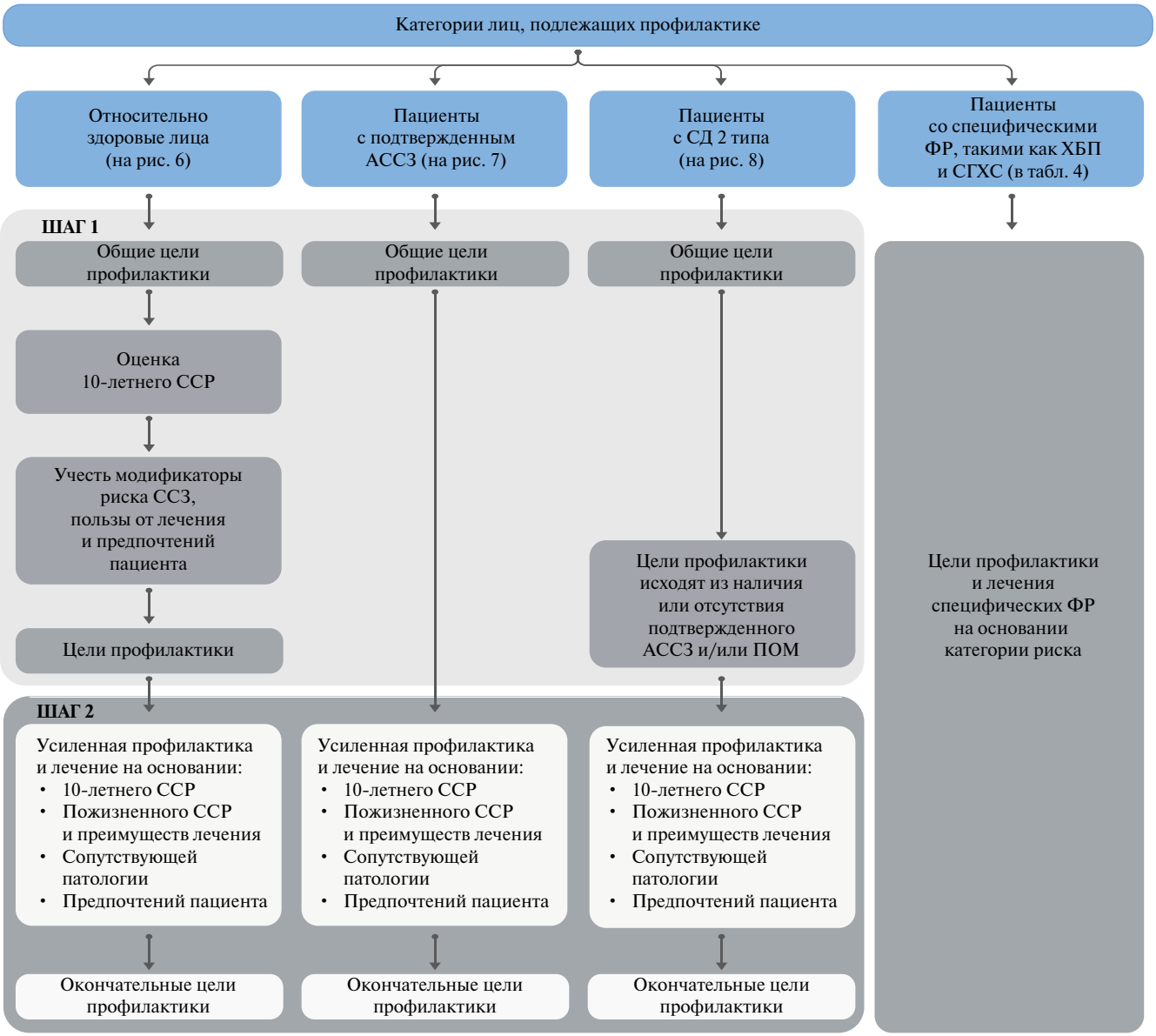


Рис. 2. Примеры пошагового подхода в стратификации риска и выбора терапии.
Сокращения: АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ПОМ — поражение органов-мишеней, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

3.2.3.1. Пошаговый подход к лечению ФР и усиления терапии

Как объяснялось ранее, задачи и целевые уровни ХС-ЛНП, АД и гликемического контроля при СД остаются такими же, как и в последних руководствах ESC [3-5]. Настоящие Рекомендации предлагают пошаговый подход к усилению терапии в качестве инструмента, помогающего врачу и пациенту добиваться этих целей тем способом, который соответствует портрету пациента и его предпочтениям. Этот принцип (показан на рисунке 2 на примере пошагового подхода) не является концептуально новым, а скорее отражает рутинную клиническую практику, в которой стратегии лечения инициируются и далее усиливаются в рамках совместного процесса принятия решения медицинским работником и пациентом.

Пошаговый подход начинается с общих целей профилактики независимо от ССР. Затем следует стратификация ССР и обсуждение потенциальных преимуществ лечения с пациентом. Если лечение начато, должен быть оценен его эффект. Дальнейшее усиление терапии для достижения конечных целей по ФР должно рассматриваться для всех пациентов с учетом дополнительной пользы, сопутствующей

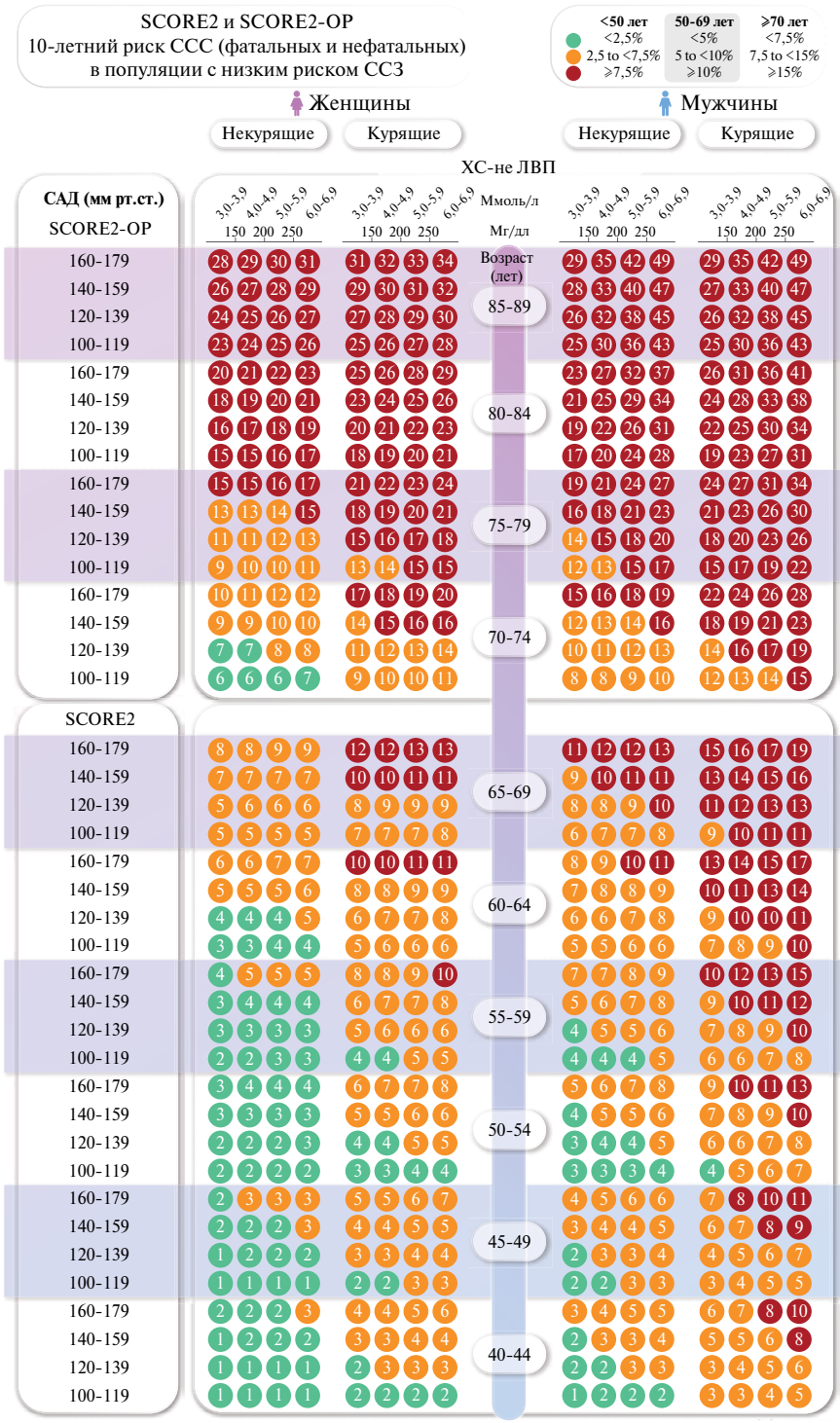


Рис. 3. SCORE2 (систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2)) и SCORE2-OP (систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) для оценки риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ).

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХС-неЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

SCORE2 систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons). У относительно здоровых лиц 40-69 лет для оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ используется алгоритм SCORE2 [68]; у относительно здоровых лиц ⩾70 лет применим SCORE2-OP [72]. **Страны с низким уровнем риска:** Бельгия, Великобритания, Голландия, Дания, Израиль, Испания, Люксембург, Норвегия, Швейцария и Франция. **Страны с умеренным риском:** Австрия, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Италия, Кипр, Мальта, Португалия, Сан Марино, Словения, Финляндия и Швеция. **Страны с высоким риском:** Албания, Босния и Герцеговина, Хорватия, Чехия, Эстония, Венгрия, Казахстан, Польша, Словакия и Турция. **Страны с очень высоким риском:** Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Бывшая Югославская республика (Македония), Грузия, Египет, Киргизия, Латвия, Ливан, Ливия, Литва, Монтенегро, Марокко, Молдавия, Румыния, Россия, Сербия, Сирия, Тунис, Украина и Узбекистан.

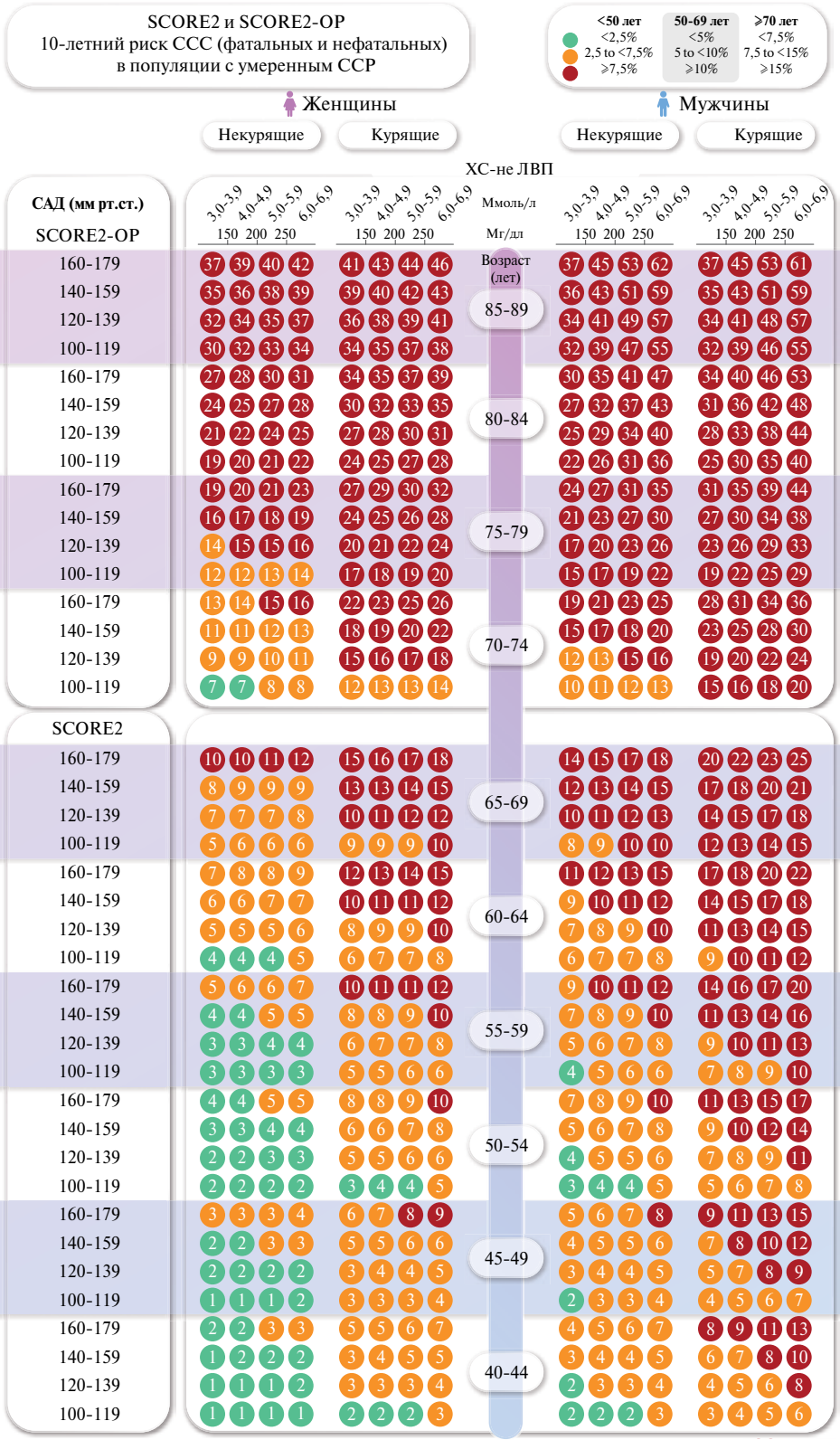


Рис. 3. Продолжение.

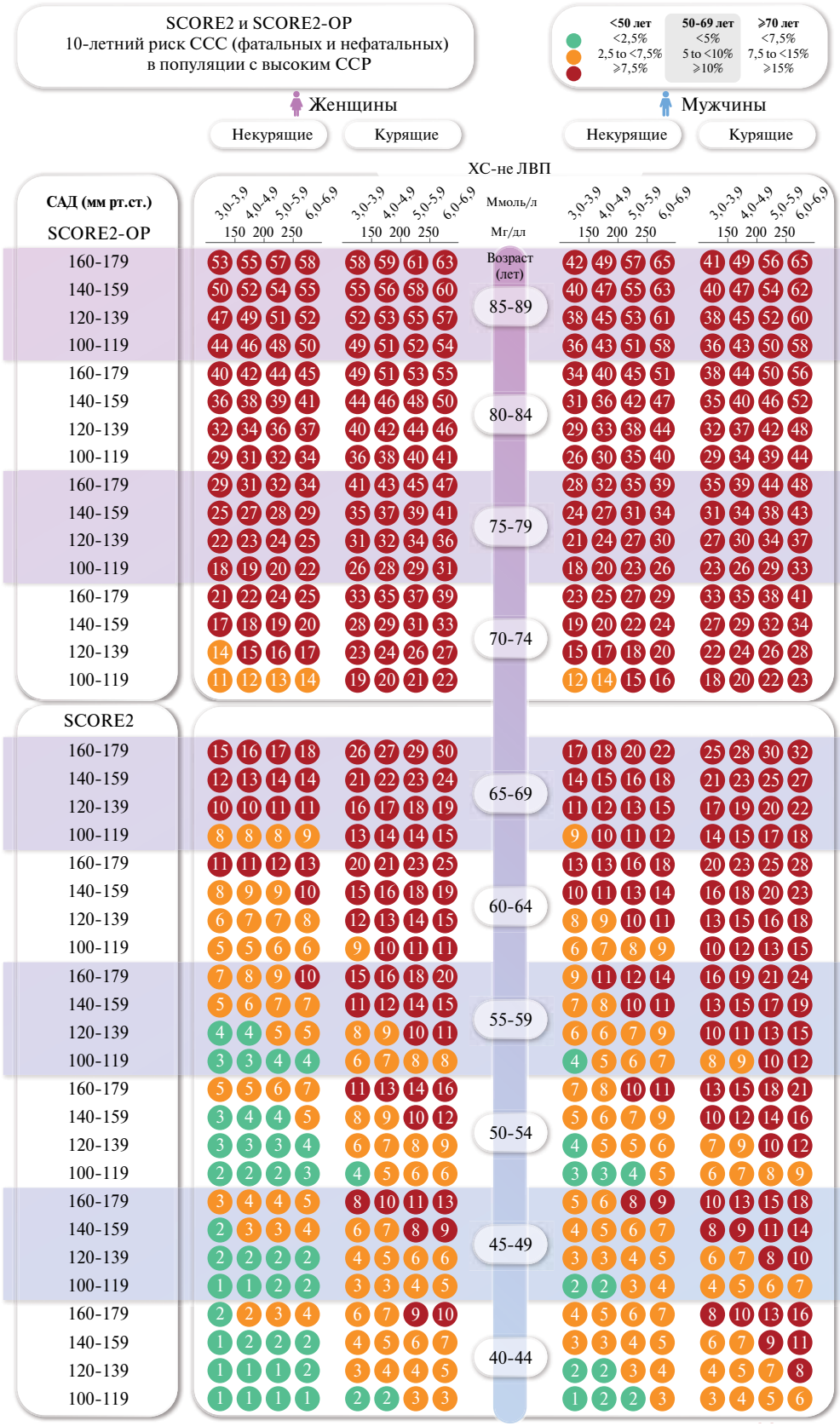


Рис. 3. Продолжение.

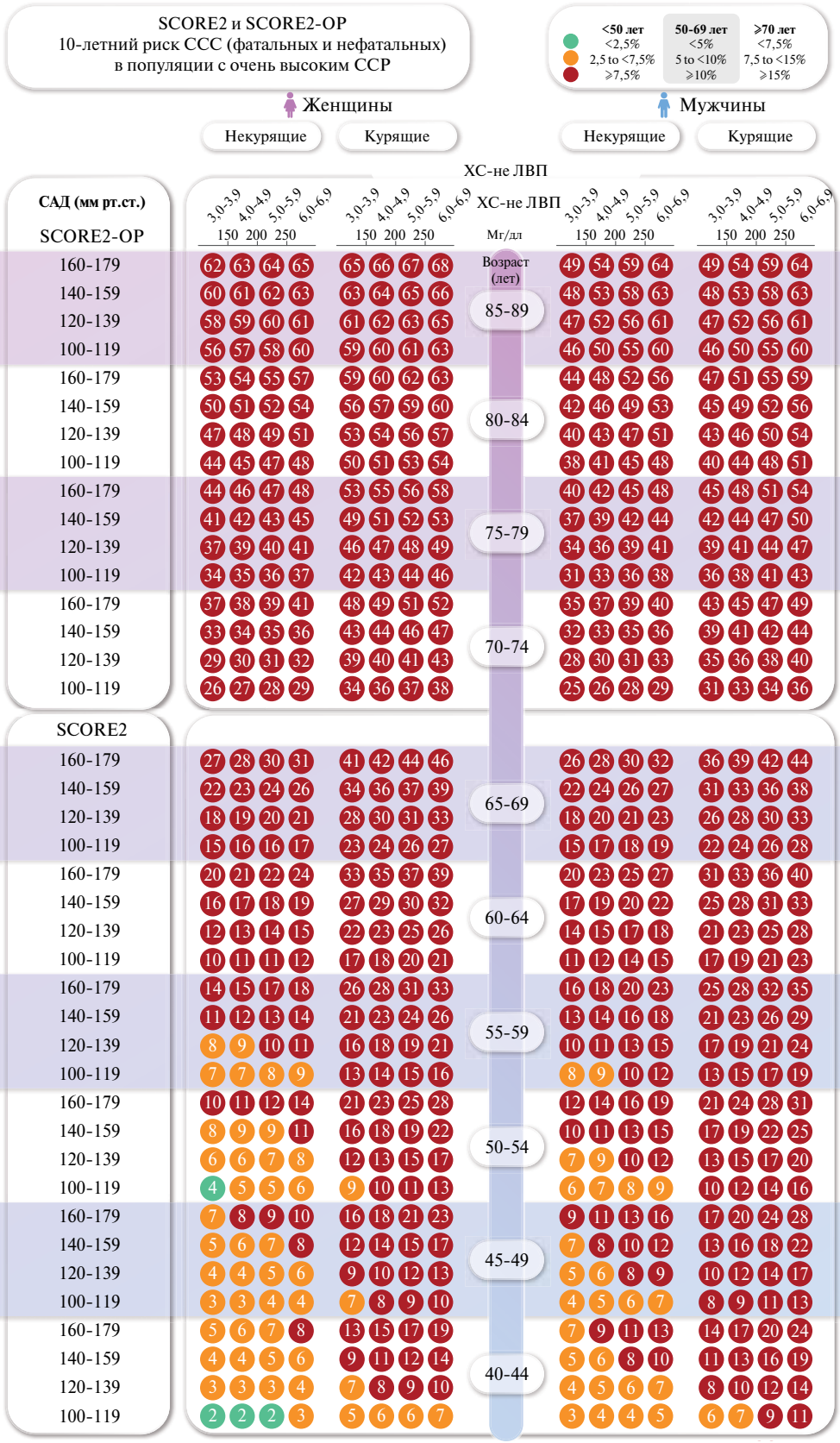


Рис. 3. Продолжение.

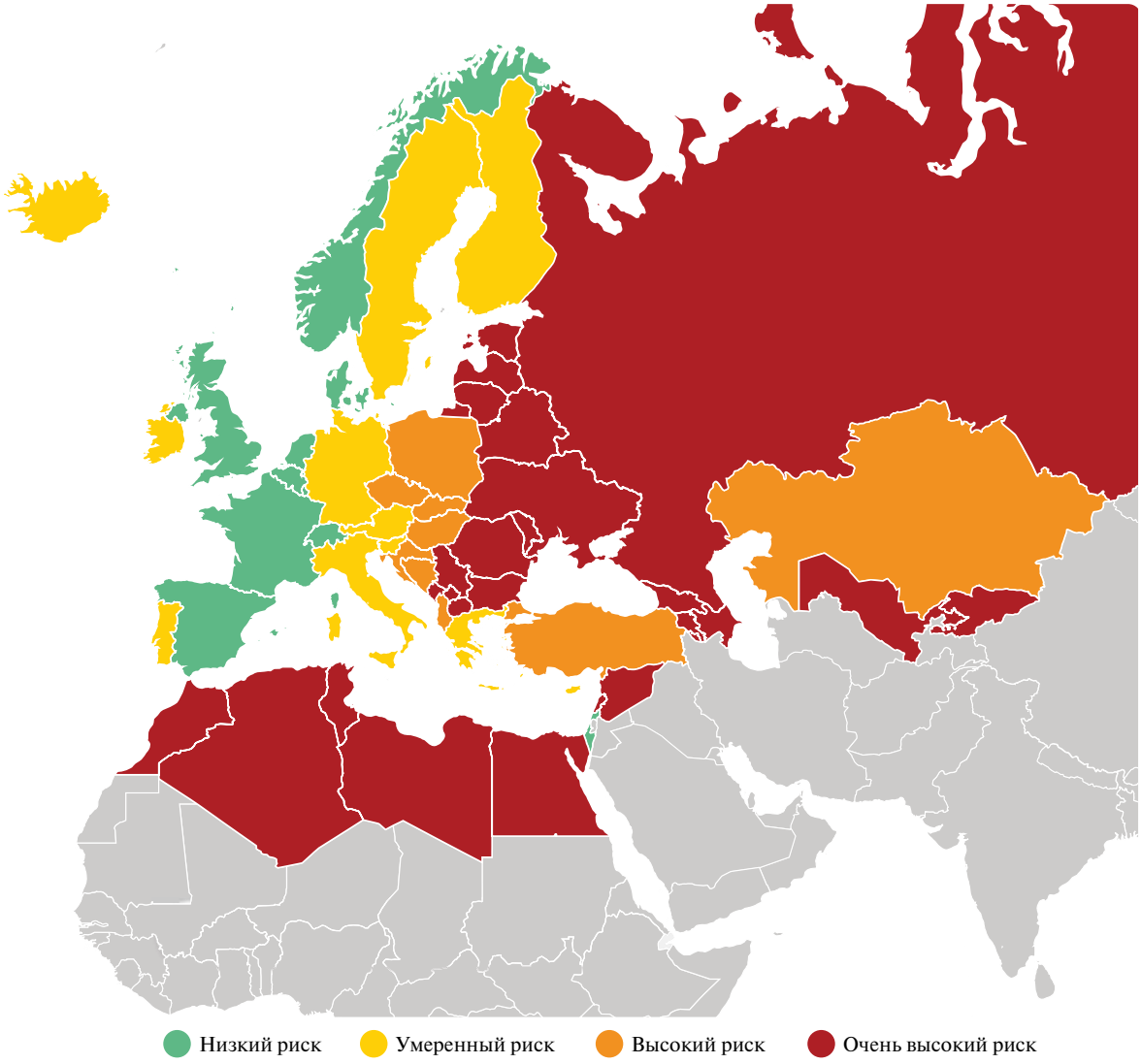


Рис. 4. Регионы различного риска по данным ВОЗ о частоте сердечно-сосудистой смертности [68, 72, 73].
Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ХС-неЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, SCORE2 систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

патологии и старческой астении, которые совпадают с предпочтениями пациента в процессе совместного принятия решения.

Исследования в области СД показали преимущества пошагового подхода к усилению терапии и не поддерживают "терапевтический нигилизм", который встречается как у пациентов, так и у врачей. Фактически представляется, что при таком подходе достижение целей лечения сопоставимо, побочные эффекты реже, а удовлетворенность пациентов выше [66, 67]. Однако мы подчеркиваем, что неуместно прекращать оценку целей терапии и/или лечить рутинно после первого шага.

Имея доказательную базу, конечные цели интенсификации лечения являются оптимальными с точки зрения снижения ССР и должны учитываться для всех пациентов.

3.2.3.2. Оценка риска у относительно здоровых лиц

К относительно здоровым лицам относятся все, не имеющие подтвержденной АССЗ, СД 2 типа или тяжелой сопутствующей патологии. В Рекомендациях ESC 2016г [2] алгоритм систематической оценки кардиального риска (SCORE) использовался для оценки 10-летнего риска смерти от ССЗ. Однако заболеваемость ССЗ (нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт) в сочетании со сердечно-сосудистой смертностью лучше отражают общее бремя АССЗ. Обновленный алгоритм SCORE-SCORE2, используемый в данном руководстве (рис. 3), оценива-

Таблица 5

Категории ССР на основании SCORE2 и SCORE2-OP у относительно здоровых людей в соответствии с возрастом

	<50 лет	50-69 лет	⩾70 лет[a]
ССР от низкого до умеренного: лечение ФР в целом не рекомендуется	<2,5%	<5%	<7,5%
Высокий ССР: следует рассмотреть лечение ФР	2,5-7,5%	5-10%	7,5-15%
Очень высокий ССР: лечение ФР в целом рекомендовано	⩾7,5%	⩾10%	⩾15%

Сокращения: ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска.

ет индивидуальный 10-летний риск фатальных и нефатальных ССС (ИМ, инсульт) у относительно здоровых лиц 40-69 лет с ФР, если бы их не лечили или они оставались стабильными в течение нескольких лет [68].

При оценке ССР у пожилых лиц необходимо учитывать несколько специфических факторов. Во-первых, выраженность связи между классическими ФР, такими как уровень липидов и АД, с ССР уменьшается с возрастом [69]. Во-вторых, с возрастом выживаемость без ССЗ прогрессивно отделяется от общей выживаемости, потому что риск смерти не от ССЗ возрастает (“конкурирующий риск”) [70].

По этим причинам традиционные модели риска, не учитывающие конкурирующий риск смертности от причин, не связанных с ССЗ, имеет тенденцию к переоценке актуального 10-летнего ССР и поэтому переоценивает преимущества лечения [71]. Алгоритм SCORE2. Алгоритм SCORE2-OP оценивает 5-летние и 10-летние фатальные и нефатальные ССС (ИМ, инсульт) с поправкой на конкурирующие риски у практически здоровых людей в возрасте >70 лет [72]. SCORE2 и SCORE2-OP откалиброваны для четырех кластеров стран (низкий, средний, высокий и очень высокий ССР), которые сгруппированы на основании национальных показателей смертности от ССЗ, опубликованных ВОЗ (дополнительная табл. 3 и рис. 4) [73].

Страны низкого риска: Бельгия, Великобритания, Голландия, Дания, Израиль, Испания, Люксембург, Норвегия, Швейцария и Франция. **Страны умеренного риска:** Австрия, Германия, Греция, Исландия, Ирландия, Италия, Кипр, Мальта, Португалия, Сан-Марино, Словения, Финляндия и Швеция. **Страны высокого риска:** Албания, Босния и Герцеговина, Хорватия, Чехия, Эстония, Венгрия, Казахстан, Польша, Словакия и Турция. **Страны очень высокого риска:** Алжир, Армения, Азербайджан, Беларусь, Болгария, Бывшая Югославская республика (Македония), Грузия, Египет, Киргизия, Латвия, Ливан, Ливия, Литва, Монтенегро, Марокко, Молдавия, Румыния, Россия, Сербия, Сирия, Тунис, Украина и Узбекистан. Для преобразования показателей смертности от ССЗ в фатальные и нефатальные ССС был использован множительный подход [74].

Алгоритм SCORE2 может быть рассчитан в приложении ESC CVD Risk (в бесплатном доступе в app store) и в таблицах по оценке риска для 4 кластеров стран (рис. 4). Алгоритм SCORE2 не применим для лиц с документированными ССЗ и состояниями с очень высоким риском, например СД, генетические или редкие нарушения липидов или АД, ХБП, а также у беременных женщин.

Чтобы оценить общий 10-летний риск развития ССС у человека, необходимо сначала определить правильный кластер стран и соответствующую таблицу рисков для его пола, статуса курения и (ближайшего) возраста. Затем в этой таблице нужно найти ячейку, ближайшую по его уровню АД и ХС-неЛВП. Затем оценки риска необходимо скорректировать в сторону увеличения по мере приближения человека к следующей возрастной категории.

3.2.3.3. Преобразование риска ССЗ в пороговые значения для терапии

Хотя не существует универсального порога риска, интенсивность лечения должна возрастать с увеличением ССР. Однако в отдельных случаях нижний порог общего риска ССЗ не препятствует лечению ФР. В отдельных случаях даже нижний порог общего ССР не исключает необходимость лечения ФР. И наоборот, нет высокого порога общего ССР, который подразумевал бы “обязательное” лечение ФР. Во всем диапазоне ССР решение о начале вмешательств остается вопросом индивидуального подхода и совместного принятия решений (см. также Раздел 4.1). В целом рекомендации по лечению ФР основаны на категориях риска ССЗ (“от низкого до умеренного”, “высокий” и “очень высокий”).

Пороговые уровни риска для этих категорий численно различаются для разных возрастных групп для того, чтобы избежать нерезидуального лечения у молодых и чрезмерного лечения у пожилых людей. Поскольку возраст является основным ФР ССЗ, но пожизненные преимущества лечения ФР выше у молодых, пороги риска для рассмотрения возможности лечения для молодых людей ниже (табл. 5).

Категории риска не переводятся “автоматически” в рекомендации по началу медикаментозного лечения. Во всех возрастных группах принятию решения



Рис. 5. Схематическое изображение повышения пороговых значений 10-летнего риска ССЗ в разных возрастных группах.
Сокращение: ССР — сердечно-сосудистый риск.

о лечении может способствовать учет модификаторов риска, пожизненного риска ССЗ, пользы от лечения, сопутствующих заболеваний, старческой астении и предпочтений пациента.

Также обратите внимание, что многие пациенты могут перемещаться в более низкую категорию риска самостоятельно без приема препаратов, просто бросив курить. В дополнение обратите внимание, что люди ⩾70 лет могут иметь очень высокий риск при достижении целевого САД, и первичная профилактика с помощью гиполипидемических препаратов у пожилых людей является рекомендацией класса IIb ("можно рассмотреть"); см. Раздел 4.6.

В возрастном диапазоне 50-69 лет 10-летний порог риска смерти от ССЗ, равный 5%, рассчитанный с помощью ранее использовавшегося алгоритма SCORE, в среднем соответствует 10-летнему пороговому значению риска фатальных и нефатальных ССС, равному 10% при оценке с помощью SCORE2, поскольку примерно такое количество людей превышает порог риска и может получить лечение.

Для относительно здоровых лиц ⩾70 лет рекомендации по лечению гиполипидемическими препаратами относятся к классу IIb ("можно рассмотреть").

Разделение популяции на три различные возрастные группы (<50, 50-69 и ⩾70 лет) приводит к скачкообразному возрастанию пороговых значений риска для низкого и умеренного, высокого и очень высокого риска. В действительности возраст, очевидно, непрерывен, и разумное применение пороговых значений в клинической практике потребует некоторой гибкости в обращении с этими порогами риска по мере того, как пациенты переходят в следующую возрастную группу или недавно преодолели возрастной порог. На рисунке 5 показано, как постоянное увеличение возраста связано с повышением пороговых значений риска, и его можно использовать в качестве руководства для повседневной практики.

Поскольку 10-летние пороги ССР определяют решения о лечении и влияют на затраты и ресурсы здравоохранения, страны или регионы могут принимать решение об использовании более высоких или более низких пороговых значений для начала лечения.

3.2.3.4. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц 50-69 лет

Отказ от курения, рекомендации по ОЖ и САД <160 мм рт. ст. показаны всем (рис. 6).

10-летний ССР (летальные и нефатальные атеросклеротические ССС) ⩾10% обычно считается "очень высоким риском", и в таком случае рекомендуется лечение ФР ССЗ. 10-летний риск ССЗ от 5 до <10% считается "высоким риском", и следует рассмотреть возможность лечения ФР, но принимая во внимание модификаторы ССР, пожизненный риск и пользу от лечения (в регионах с низким и умеренным риском, вставка 1) и предпочтения пациента. 10-летний риск ССЗ <5% считается "низким или умеренным риском" и, как правило, не соответствует критериям для старта терапии ФР, если только нет одного или нескольких модификаторов (см. Раздел 3.3), увеличивающих риск, или предполагаемый пожизненный риск и польза лечения считаются существенными.

3.2.3.5. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц ⩾70 лет

Отказ от курения, рекомендации по ОЖ и САД <160 мм рт.ст. показаны всем (рис. 6).

Возраст является главным ФР ССЗ. Расчетный 10-летний ССР почти у всех лиц ⩾70 лет превышает общепринятые пороги. Однако пожизненная польза от лечения с точки зрения увеличения времени жизни без ССЗ у пожилых людей меньше. Следовательно, пороговые значения ССР для лечения ФР у относительно здоровых лиц ⩾70 лет выше. 10-летний ССР >15% обычно считается "очень высоким риском", рекомендуется лечение ФР АССЗ (примечание: рекомендация по гиполипидемической терапии у относительно здоровых людей ⩾70 лет относится к классу IIb; "можно рассмотреть"; см. Раздел 4.6). 10-летний ССР от 7,5 до <15% считается

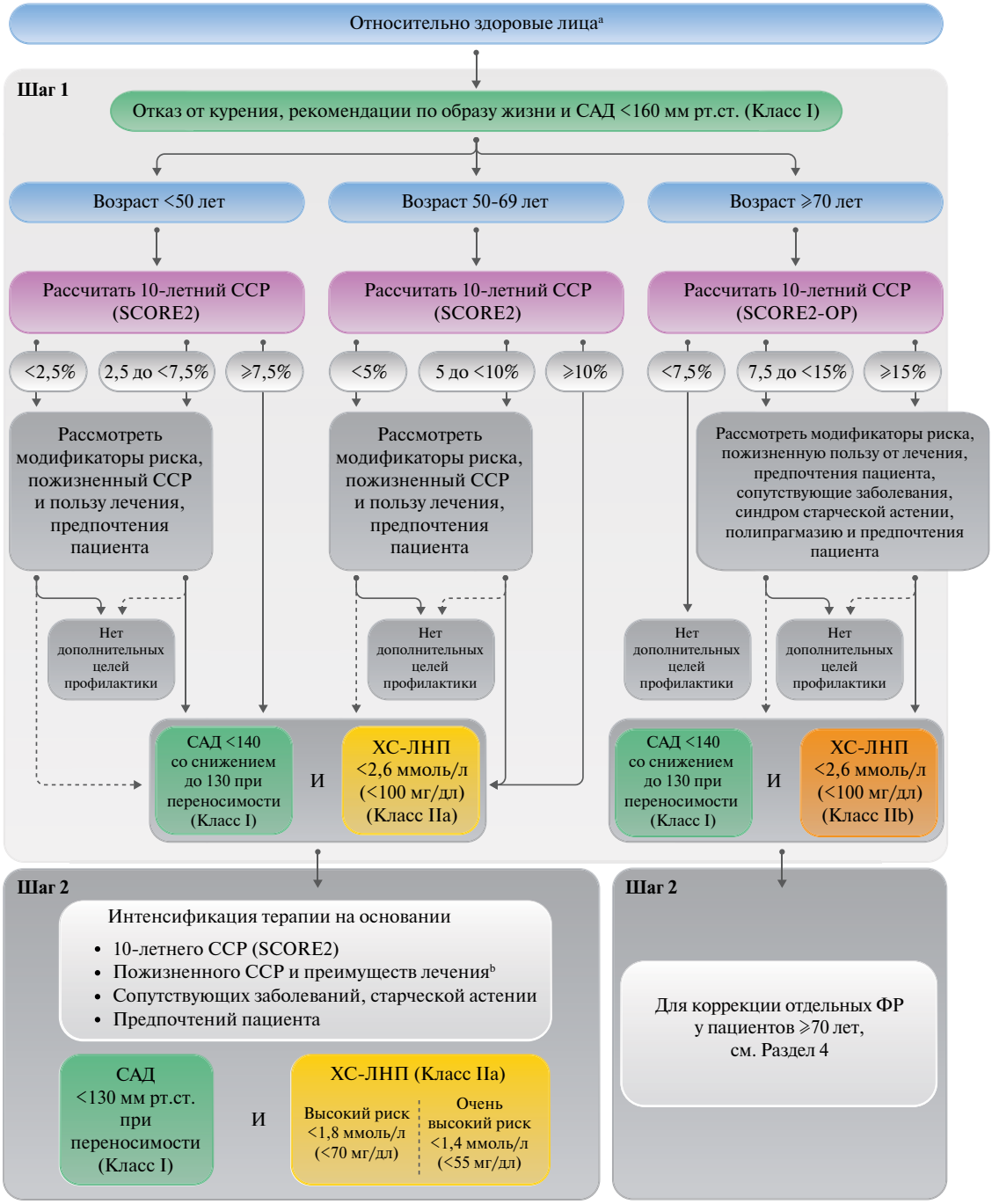


Рис. 6. Схематическое изображение ССР и лечения ФР у относительно здоровых лиц.

Примечание: [a] — не включает пациентов с ССЗ, СД, ХБП или СГХС; [b] — модель LIFE-CVD для оценки пожизненного ССР и пользы от лечения откалибрована для регионов низкого и умеренного риска (см. вставку 1).

Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) и SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons); LIFE-CVD — LIFEtime-perspective CardioVascular Disease (пожизненная перспектива ССЗ). Сплошные линии представляют параметры по умолчанию для большинства людей. Пунктирные линии представляют собой альтернативные варианты выбора для некоторых лиц в зависимости от конкретных характеристик пациента и условий, указанных в боксах. Должны быть достигнуты конечные цели лечения САД (<130 мм рт.ст.) и ХС-ЛНП (в зависимости от уровня риска) согласно соответствующим рекомендациям ESC. Поэтапный подход должен применяться целиком: после ШАГА 1 необходимо переходить к усиленным целям ШАГА 2. Оценки рисков доступны в приложении ESC CVD Risk Calculator для мобильных устройств (https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Program/Risk-Assessment/esc-cvd-risk-Расчет-приложение) и на таких веб-сайтах, как https://www.u-prevent.com.

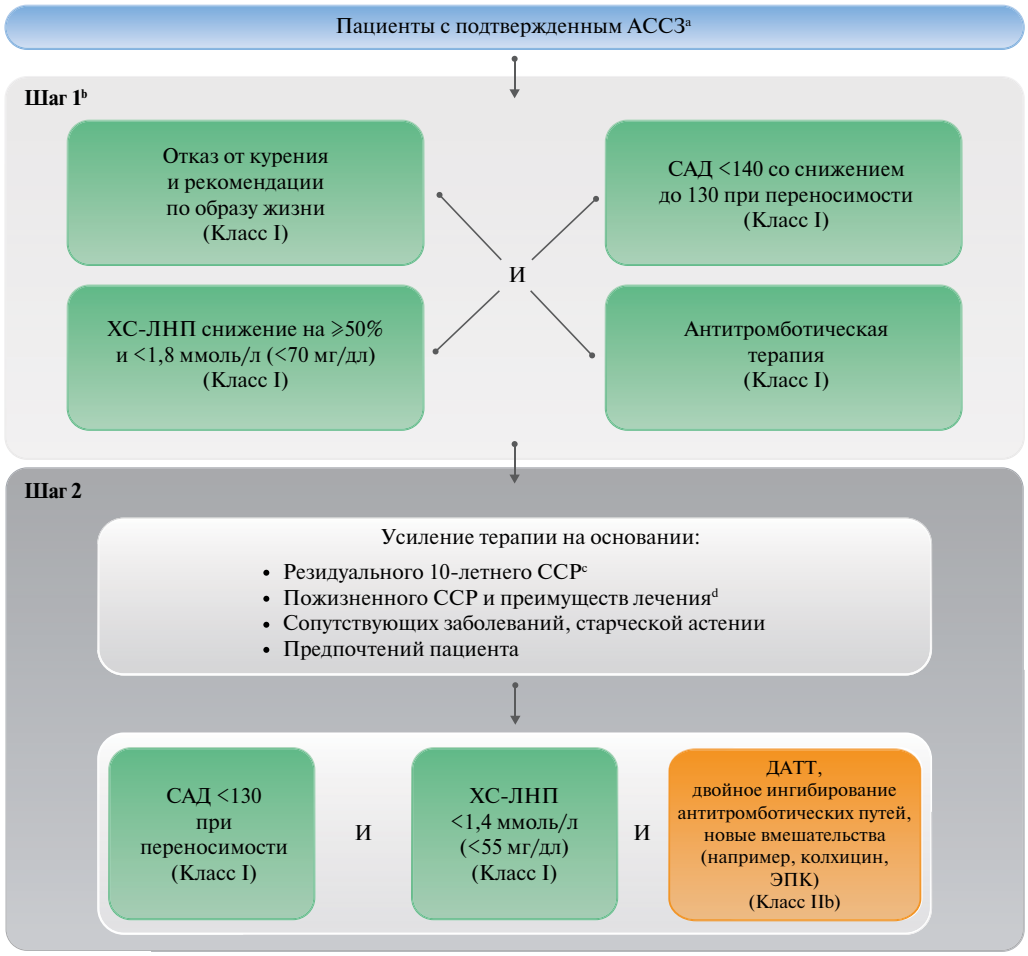


Рис. 7. Схематическое изображение ССР и лечения ФР у пациентов с подтвержденным АССЗ.
Должны быть достигнуты конечные цели лечения САД (<130 мм рт.ст.) и ХС-ЛНП (в зависимости от уровня риска) согласно соответствующим рекомендациям ESC [3, 4]. Поэтапный подход должен применяться целиком: после ШАГА 1 необходимо переходить к усиленным целям ШАГА 2.
Примечание: [a] — для пациентов с СД см. блок-схему для СД (рис. 8), [b] — для пациентов с недавно перенесенным ОКС эти профилактические цели являются частью участия в кардиореабилитации (Класс I / A). [c] — Для пациентов ⩾70 лет высокий 10-летний риск может быть связан с более низкой абсолютной пожизненной пользой от лечения из-за ограниченной продолжительности жизни. [d] — польза лечения на протяжении всей жизни выражается в увеличении продолжительности жизни без ССЗ в результате определенного вмешательства или интенсификации лечения.
Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭПК — эйкозапентовая кислота, ESC — European Society of Cadriology, EUROASPIRE — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events, Европейская работа по вторичной и первичной профилактике путем вмешательств для сокращения числа событий, SMART — Secondary Manifestations of Arterial Disease — вторичные проявления артериальной болезни.
Оценки рисков доступны в приложении ESC CVD Risk Calculator для мобильных устройств (https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention-of-CVD-Program/Risk-Assessment/esc-cvd-risk-Расчет-приложение) и на таких веб-сайтах, как https://www.u-prevent.com.

"высоким риском", и лечение ФР следует рассматривать с учетом модификаторов риска ССЗ, синдрома старческой астении, пожизненной пользы (в регионах с низким и умеренным риском, вставка 1), сопутствующих заболеваний, полипрагмазии и предпочтений пациента. Учитывая субъективный характер большинства этих факторов, невозможно определить строгие критерии для принятия решения. 10-летний ССР <7,5% считается "низким или умеренным риском" и, как правило, не соответствует критериям начала терапии ФР, если только нет одного или нескольких модификаторов (Раздел 3.3), увеличивающих риск, или предполагаемый пожизненный риск и преимущества лечения считаются существенными [75-79].

3.2.3.6. Оценка риска и лечение ФР у относительно здоровых лиц <50лет

Отказ от курения, рекомендации по ОЖ и САД <160 мм рт.ст. показаны всем (рис. 6). Десятилетний ССН у относительно молодых, практически здоровых людей в среднем низок даже при высоком уровне ФР,

но пожизненный ССН в этих обстоятельствах очень высок. У практически здоровых людей <50 лет 10-летний ССР ⩾7,5% обычно считается “очень высоким”, поскольку связан с высоким пожизненным риском, и в таком случае рекомендуется лечение ФР АССЗ. 10-летний ССР от 2,5 до <7,5% считается “высоким риском”, и следует рассмотреть возможность лечения ФР с учетом модификаторов ССР, пожизненного риска и преимуществ лечения (в регионах с низким и умеренным риском), а также предпочтений пациента. 10-летний ССР <2,5% считается риском от низкого до умеренного и, как правило, не соответствует критериям начала лечения ФР, если только нет одного или нескольких модификаторов риска (Раздел 3.3), увеличивающих риск, или предполагаемый пожизненный риск и преимущества лечения считаются существенными (см. вставку 1) (рис. 6) [75-78].

При обсуждении риска с молодыми людьми может быть использована перспектива пожизненной пользы. Также освещается потенциальное предотвращение крупных ССС в краткосрочной и среднесрочной перспективе, несмотря на то что 10-летний ССР может быть очень низким.

Прогнозы ССР, а также прогнозы пожизненного преимущества лечения ФР, вероятно, будут неточными в очень молодом возрасте (<40 лет). В этом возрасте гиполипидемическая и антигипертензивная медикаментозная терапия обычно не рассматриваются, за исключением пациентов с СГХС или специфическими вариантами гипертонической болезни (ГБ). ЗОЖ, который сохраняется на протяжении всей жизни, более актуален для очень молодых. Исследования с менделевской рандомизацией очень хорошо иллюстрируют, что относительно небольшие различия в ХС-ЛНП или САД, сохраняемые в течение всей жизни, имеют большое значение для пожизненного ССР [80].

3.2.3.7. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с подтвержденным АССЗ

Пациенты с клинически установленным АССЗ в среднем имеют очень высокий риск повторных ССЗ, если не лечить ФР. Таким образом, отказ от курения, принятие ЗОЖ и лечение ФР рекомендуется всем пациентам (ШАГ 1). Дальнейшая интенсификация лечения ФР с целью достижения более низких целей лечения (ШАГ 2) полезна для большинства пациентов и должна рассматриваться с учетом 10-летнего ССР, сопутствующих заболеваний, пожизненного риска и пользы от лечения (вставка 1), старческой астении и предпочтений пациента в процессе совместного принятия решений (рис. 7).

После первоначального лечения ФР и достижения целей лечения индивидуальный резидуальный риск рецидива ССЗ широко варьирует, и его следует учитывать [81].

Вставка 1. Оценка пожизненного ССР и преимуществ лечения

Профилактика ССЗ путем лечения ФР обычно проводится на протяжении всей жизни. Пожизненный ССР может быть приблизительно определен клиническим опытом с критериями, такими как возраст, (изменение) уровней ФР, модификаторами риска и т. д., или оценен у практически здоровых людей, пациентов с установленным АССЗ и лиц с СД 2 типа с помощью специальных шкал ССР [75-77]. Пожизненная польза коррекции ФР может рассчитываться путем комбинирования моделей пожизненного риска с ОР, полученными из РКИ, метаанализов РКИ или исследований с менделевской рандомизацией, которые оценивают эффекты более длительного лечения ФР. Онлайн-калькуляторы (например, приложение ESC CVD Risk) можно использовать для средней оценки пользы отказа от курения (см. также рис. 11), снижения липидов (см. также рис. 12) и снижения АД (см. также рис. 15) на индивидуальный уровень риска пациента, выраженный в дополнительных годах жизни без ССЗ [78]. Среднее преимущество в течение жизни легко интерпретировать. Его применение может облегчить обсуждение потенциальных преимуществ терапии с пациентами в рамках процесса совместного принятия решений. Это, в свою очередь, может увеличить вовлеченность пациентов, их самоэффективность, мотивацию к изменению ЛЖ и приверженность к лечению.

Пожизненный риск — это оценка возраста, в котором существует 50% вероятность того, что человек либо перенесет ССС, либо умрет. Пожизненная польза — это числовая разница между прогнозируемым возрастом, при котором существует 50% вероятность того, что человек либо испытает ССС, либо умрет с предложенным лечением и без него. В настоящее время не существует официальных пороговых значений средней пользы на протяжении всей жизни. Кроме того, предполагаемую индивидуальную пожизненную пользу следует рассматривать в свете предполагаемой продолжительности лечения.

Продолжительность пожизненного лечения, как правило, больше у молодых лиц по сравнению с пожилыми. И эффект лечения, и продолжительность лечения определяют индивидуальную “рентабельность инвестиций” в лечение ФР. В процессе совместного принятия решений врачом и пациентом необходимо определить минимальную желаемую пользу от определенного лечения, принимая во внимание предпочтения пациента, ожидаемый вред от лечения и финансовые затраты.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, АД — артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистое событие, ФР — факторы риска, ESC — European Society of Cardiology.

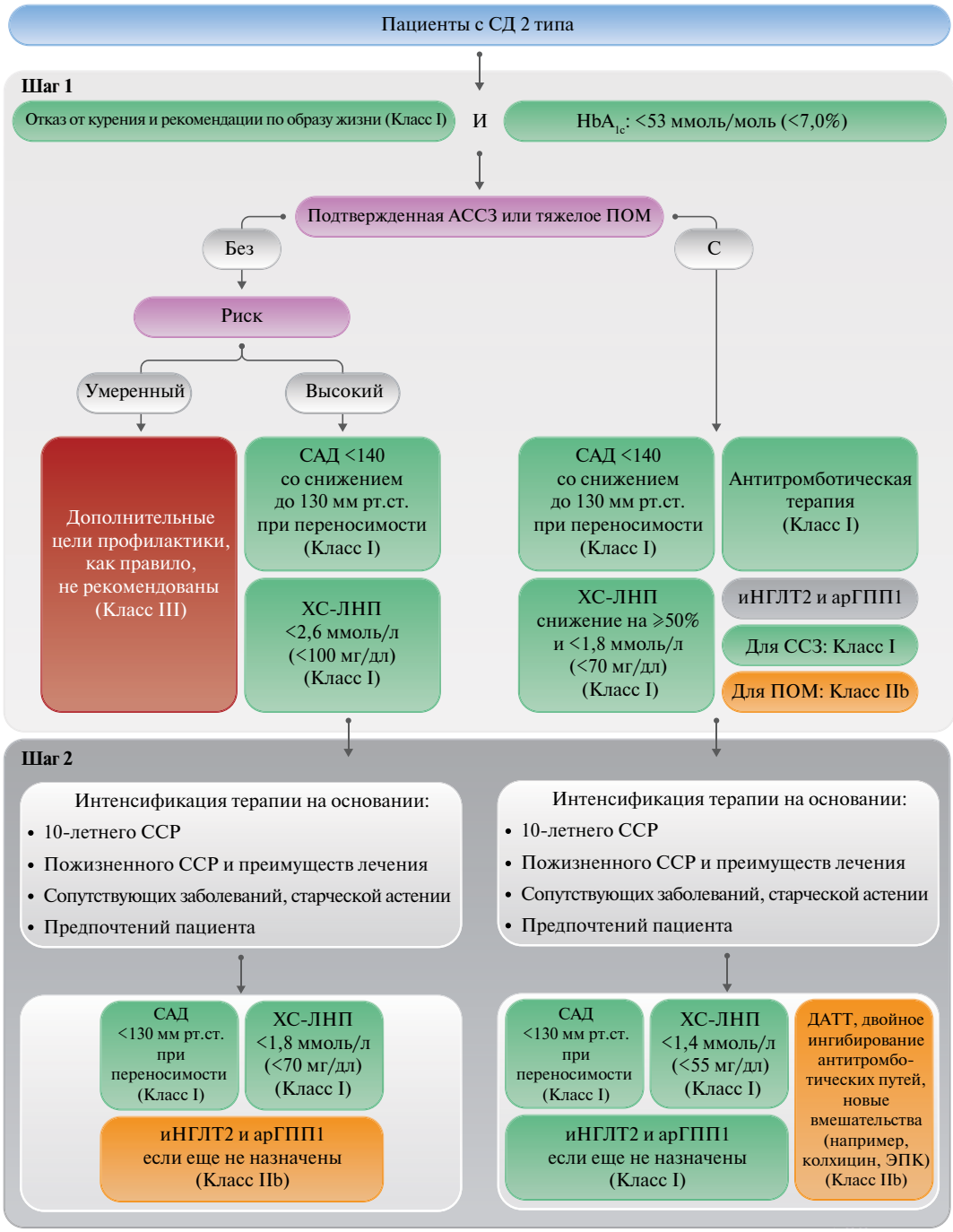


Рис. 8. Схематическое изображение ССР и лечения ФР у пациентов с СД 2 типа.

Примечание: [a] — при тяжелом ПОМ должно быть одно из: СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 независимо от наличия или отсутствия альбуминурии; СКФ 46-59 мл/мин/1,73 м^2 и микроальбуминурия (АКС 30-300 мг/г или 3-30 мг/ммоль); протеинурия (АКС >300 мг/г или 30 мг/ммоль); наличие микроваскулярной болезни по крайней мере трех различных локализаций (например микроальбуминурия плюс ретинопатия плюс нейропатия), [b] — см. таблицу 4 для групп ССР, [c] — пациентам со значимой СН или ХБП рекомендованы иНГЛТ2, а пациентам после инсульта показано назначение арГПП1, [d] — пожизненные преимущества лечения выражаются в дополнительных годах жизни без ССЗ за счет определенных вмешательств или интенсификации лечения. см. вкладку 1.

Сокращения: АКС — альбумин-креатининовое соотношение, арГПП1 — агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ДАТТ — двойная антиатромбоцитарная терапия, иНГЛТ2 — ингибитор натрийглюкозного котранспортера 2, ПОМ — поражение органов-мишеней (ретинопатия, нефропатия, нейропатия), САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гипертхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭПК — эйкозапентовая кислота, ESC — European society of cardiology, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Должны быть достигнуты конечные цели лечения САД (<130 мм рт.ст.) и ХС-ЛНП (в зависимости от уровня риска) согласно соответствующим рекомендациям ESC [3, 4]. Поэтапный подход должен применяться целиком: после ШАГА 1 необходимо переходить к усиленным целям ШАГА 2.

Оценки рисков доступны в приложении ESC CVD Risk Calculator для мобильных устройств (https://www.escardio.org/Education/ESCPrevention- of-CVD-Program / Risk-Assessment / esc-cvd-risk-Расчет-приложение) и на таких веб-сайтах, как https://www.u-prevent.com.

Очевидно, что пациенты с недавно перенесенным ОКС или прогрессирующим ССЗ и пациенты с СД и ССЗ имеют исключительно высокий риск повторных ССС. Для других пациентов с подтвержденным АССЗ резидуальный риск может быть менее очевидным. Его можно рассчитать на основании клинических критериев, таких как возраст, изменение уровней ФР и его модификаторов, или путем расчета резидуального ССР при помощи специального калькулятора.

На риск повторного ССЗ в основном влияют классические ФР, локализация сосудистой патологии и функция почек. Инструменты стратификации риска для вторичной профилактики включают шкалу риска SMART (Secondary Manifestations of Arterial Disease-вторичные проявления болезни артерий, доступную в приложении ESC CVD Risk) для оценки 10-летнего резидуального ССР у пациентов со стабильным АССЗ, определяемым как ИБС, ЗПА или цереброваскулярное заболевание [81], и модель риска из EUROASPIRE (Европейская работа по вторичной и первичной профилактике путем вмешательств для сокращения числа событий), которая оценивает двухлетний риск рецидива ССЗ у пациентов со стабильной ИБС [82].

Иногда риск повторных ССР очень высок, несмотря на максимально назначенную (переносимую) стандартную терапию. В таких случаях могут быть рассмотрены новые, но менее известные профилактические методы лечения, такие как двойное ингибирование антитромботических путей [83], икозапент этил [84] или противовоспалительная терапия колхицином (см. Раздел 4.10) [85, 86].

3.2.3.8. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с СД 2 типа

Большинство взрослых с СД 2 типа относятся к группе высокого или очень высокого риска ССЗ в будущем, особенно начиная со среднего возраста. В среднем СД 2 типа удваивает ССР и сокращает продолжительность жизни на 4-6 лет, причем абсолютный риск наиболее высок у людей с любым поражением органов-мишеней (ПОМ). СД 2 типа также увеличивает риск кардиоренальных исходов, в частности, СН и ХБП. Относительные риски (RRs) ССЗ при СД 2 типа выше при более молодом возрасте дебюта и несколько выше у женщин по сравнению с мужчинами [87]. Отказ от курения и ЗОЖ рекомендуются для всех лиц с СД 2 типа. Лечение ФР следует рассматривать для всех людей с СД, по крайней мере, для тех, кто старше 40 лет (см. Разделы 4.6 и 4.7). Тем не менее существует широкий диапазон индивидуального риска ССС, особенно после первичной коррекции ФР [88].

Лица с СД и тяжелым ПОМ (определение см. табл. 4) могут рассматриваться как группа очень высокого ССР, как и люди с установленными ССЗ (см. табл. 4). Большинство других пациентов с СД следует относить к группе высокого риска АССЗ [64]. Однако можно сделать исключение для пациентов с хорошо контролируемым СД и недолгим анамнезом (например, <10 лет), без признаков ПОМ и дополнительных ФР АССЗ, которых можно рассматривать как лиц с умеренным ССР.

В дополнение к полуколичественному разделению на три категории риска, описанные выше, модели риска, специфичные для СД, могут уточнить оценки риска и проиллюстрировать влияние лечения. Эти модели обычно включают продолжительность СД, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), наличие и выраженность ПОМ. Примеры: ADVANCE (действия при СД и ССЗ; оценка под контролем preterAx и diamicroN-MR) — оценка риска, которая позволяет прогнозировать 10-летний ССР, а также алгоритм оценки риска UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), который прогнозирует риск фатальных и нефатальных ССЗ и доступен для использования в Великобритании. Однако мы рекомендуем использовать эти калькуляторы осторожно, поскольку оба основаны на данных из более старых когорт [89, 90] (рис. 8).

Рекомендации по оценке ССР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У относительно здоровых лиц <70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2 [68].	I	B
У относительно здоровых лиц ⩾70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2-OP [72].	I	B
У относительно здоровых лиц после оценки 10-летнего риска фатальных и нефатальных ССЗ должны учитываться пожизненный риск и польза от лечения, модификаторы риска, старческая астения, полипрагмазия и предпочтения пациента.	IIa	C
Пациенты с установленным АССЗ и/или СД и/или умеренным или тяжелым заболеванием почек и/или генетическим/редким нарушением липидного обмена или редкими формами ГБ относятся к категории высокого или очень высокого ССР [75, 77, 81, 88-90].	I	A
Поэтапная интенсификация терапии, направленная на интенсивное лечение ФР рекомендуется для относительно здоровых лиц с высоким или очень высоким ССР, а также для пациентов с установленным АССЗ и/или СД, с учетом ССР, преимуществ лечения ФР, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента [66, 67].	I	B
Лечение ФР АССЗ рекомендовано всем условно здоровым лицам без СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или ГБ при наличии очень высокого риска ССЗ (SCORE2 ⩾7,5% для лиц до 50 лет; SCORE2 ⩾10% для лиц 50-69 лет; SCORE2-OP ⩾15% для лиц ⩾70 лет) [68, 72].	I	C

Следует рассмотреть лечение ФР АССЗ у относительно здоровых лиц без СД, ХБП, СД, генетических/редких нарушений липидного обмена или ГБ при наличии высокого риска ССЗ (SCORE2 от 2,5 до <7,5% для лиц до 50 лет; SCORE2 от 5 до <10% для лиц 50-69 лет; SCORE2-OP от 7,5 до <15% для лиц ⩾70 лет) с учетом модификаторов ССР, пожизненного риска пользы и преимуществ лечения, и предпочтений пациента.	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек (см. определение в табл. 4), SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

Для всех пациентов должна рассматриваться интенсификация терапии ФР в ШАГЕ 2 с учетом 10-летнего ССР, сопутствующих заболеваний, пожизненного риска и пользы от лечения (вставка 1), старческой астении и предпочтений пациента в процессе совместного принятия решения [75].

3.2.3.9. Оценка риска и лечение ФР у пациентов с СД 1 типа

Лица с СД 1 типа имеют повышенный ССР. У женщин по сравнению с мужчинами более ранний дебют СД 1 типа связан с большим количеством потерянных лет жизни, преимущественно за счет ССЗ [91]. В среднем RRs для ССЗ при 1 типе СД выше, чем при 2, что связано с приблизительно тремя-четырьмя дополнительными десятилетиями гипергликемии, и традиционные ФР сильно влияют на исходы ССЗ при СД 1 типа [92]. Со временем ССР уменьшились соразмерно увеличению продолжительности жизни [92].

Пожизненный ССР при СД 1 типа тем выше, чем хуже гликемический контроль, ниже социальный статус и раньше возраст начала. Абсолютный риск ССС или смерти от ССЗ является самым высоким среди тех, у кого есть какие-либо признаки микрососудистого поражения, особенно почечных осложнений, и сильно зависит от возраста. Стратификация ССР у лиц с СД 1 типа может быть основана на той же классификации риска, что и для СД 2 типа, которая обобщена в таблице 4, хотя уровень доказательности для СД 1 типа слабее.

3.2.4. Информирование о ССР

Снижение ССР на индивидуальном уровне начинается с соответствующей оценки индивидуального риска и эффективного информирования о риске и его ожидаемом снижении путем коррекции ФР. Взаимодействие между пациентом и врачом сложное, и сообщить о риске сложно [94, 95]. Не существует единого “правильного” подхода; скорее, он будет зависеть от предпочтений человека и его способности понимать сказанное, которые могут отличаться в зависимости от уровня образования и математических способностей. На восприятие риска также сильно влияют эмоциональные факторы, такие как страх, оптимизм и т. д. (“Пациенты не думают о риске, они чувствуют риск”) [96].

Важно выяснить, понимают ли пациенты свой риск, ожидаемое снижение риска, а также плюсы и минусы вмешательства, и определить, что для них важно. Например, один пациент может сосредоточиться на том, чтобы жить без лекарств, тогда как другой может быть менее готов к изменению ОЖ. С точки зрения результатов, для одних решающее значение имеет снижение риска смертности, в то время как для других важнее риск заболевания. Некоторых пациентов может мотивировать краткосрочный риск, тогда как пожизненная польза (см. вставку 1) будет иметь большее влияние на других. В целом, наглядные пособия (графики и т. д.) улучшают понимание риска, понятие абсолютного риска (снижение) воспринимается лучше, чем RR (снижение), а использование “количества, необходимого для лечения”, является наименее понятным.

У относительно здоровых людей применяется стандартный подход — сообщить абсолютный 10-летний риск ССС, рассчитанный с помощью SCORE2 или SCORE2-OP, которые можно найти в приложении ESC CVD Risk Calculator (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-оценка/esc-cvd-risk-Расчет-приложение) или на http://www.heartscore.org или https://www.u-prevent.com. В определенных ситуациях можно выбрать выражение риска в терминах, отличных от абсолютного 10-летнего риска. Примеры таких ситуаций включают риски у молодых или очень старых людей. У молодых людей пожизненный риск может быть более информативным, поскольку 10-летний ССР обычно невысок даже при наличии ФР. У пожилых людей требуется конкретная оценка риска с учетом конкурирующей смертности, не связанной с ССЗ [78]. Непосредственный перевод RRs в решения о терапии не рекомендуется, поскольку абсолютный риск остается ключевым критерием для начала лечения.

Альтернативным способом выражения индивидуального риска является расчет “возраста риска” человека [96]. Возраст риска человека с несколькими ФР АССЗ — это возраст человека того же пола с таким же уровнем риска, но с низким влиянием ФР. Возраст риска — это интуитивный и понятный способ иллюстрации вероятного сокращения ожидаемой продолжительности жизни, которому подвергнется молодой человек с низким абсолютным, но высоким RR ССР, если не будут приняты профи-

лактические меры. Возраст риска также автоматически рассчитывается как часть HeartScore (http://www.heartscore.org) [97-99].

ССР также может выражаться с помощью пожизненного, а не 10-летнего горизонта, например, при помощи калькулятора LIFE-CVD (LIFEtime-перспектива ССЗ) (приложение ESC CVD Risk Calculation или https://www.u-prevent.com) (также см. вставку 1) [78]. Модели прогнозирования ССР на протяжении всей жизни позволяют выявлять лиц с высоким риском как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Такие модели учитывают прогнозируемый риск в контексте конкурирующих рисков от других заболеваний в течение оставшейся ожидаемой продолжительности жизни человека. Аналогичный подход, также использующий пожизненную перспективу, заключается в подсчете пожизненной пользы профилактических вмешательств [78]. Пожизненная польза профилактических вмешательств может быть выражена в увеличении продолжительности жизни без ССЗ (в годах), о чем легче сообщить пациенту и что может помочь в процессе совместного принятия решений.

Рекомендации по сообщению ССР

Рекомендация	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендовано информированное обсуждение ССР и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращение: ССР — сердечно-сосудистый риск.

Рекомендации по модификаторам ССР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Симптомы стресса и психосоциальные стрессоры изменяют ССР. Следует проводить оценку этих стрессоров [100-102].	IIa	B
Оценка коронарного кальция может рассматриваться для улучшения классификации риска относительно пороговых значений для терапии. Обнаружение атеросклеротических бляшек при УЗИ сонных артерий — альтернатива, когда оценка коронарного кальция недоступна или неосуществима [103, 104].	IIb	B
Для отдельных этнических подгрупп следует рассматривать умножение рассчитанного риска на RR [105].	IIa	B
Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска, таких как шкалы генетического риска, биомаркеры крови или мочи, а также исследования сосудов и визуализирующие методики (кроме оценки коронарного кальция и УЗИ сонных артерий для выявления бляшек), не рекомендована.	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, RR — относительный риск.

3.3. Потенциальные модификаторы риска

Помимо общепринятых ФР ССЗ, включенных в диаграммы риска, дополнительные ФР или варианты индивидуальной информации также могут изменять расчетный риск. Оценка потенциального модификатора может быть рассмотрена, если:

- Он улучшает показатели прогнозирования рисков, таких как дискриминация или реклассификация (например, путем расчета индекса чистой реклассификации)
- Воздействие на общественное здоровье очевидно (например, количество, необходимое для скрининга или чистая польза)
- Это применимо в повседневной практике.
- Доступна не только информация о том, как увеличивается риск с неблагоприятным результатом, но также и то, как уменьшается риск, если есть благоприятный результат для модификатора
- Литература по данному модификатору не содержит противоречий.

Очень немногие потенциальные модификаторы соответствуют всем этим критериям. Метаанализы в данной области, например, содержат существенные систематические ошибки смещения [106]. Кроме того, в большинстве случаев неизвестен точный способ внедрения дополнительной информации поверх обычных вводных параметров калькулятора рисков. Наконец, в целом отсутствуют РКИ для определения влияния добавленной информации о рисках к улучшению результатов в отношении здоровья.

Оценка потенциальных модификаторов риска кажется особенно актуальной, если индивидуальный риск близок к порогу принятия решения. В ситуациях с низким или очень высоким риском дополнительная информация с меньшей вероятностью повлияет на решения. Число лиц в этой “серой зоне” велико. Следовательно, по мере того, как модификаторы становятся более сложными или дорогими, например, некоторые методы визуализации, ограничением становится их осуществимость.

Следует проявлять осторожность, чтобы не использовать модификаторы риска только для увеличения оцениваемого риска при неблагоприятном показателе модификатора, но также применять их и в обратную сторону. Хотя неблагоприятный модификатор риска может увеличить расчетный риск индивидуума, более благоприятный профиль, чем можно было бы ожидать, исходя из других характеристик пациента, должен иметь противоположный эффект. Наконец, важно признать, что степень, в которой рассчитанный абсолютный риск зависит от модификаторов, обычно намного меньше, чем (независимые) RRs, указанные для этих модификаторов в литературе [107]. Принимая во внимание вышесказанное, в этом разделе собраны литературные данные по нескольким популярным модификаторам риска [107].

3.3.1. Психосоциальные факторы

Психосоциальный стресс пропорционально его количеству связан с развитием и прогрессированием АССЗ независимо от традиционных ФР и пола. Психосоциальный стресс включает симптомы стресса (т.е. симптомы психических расстройств), а также стрессоры, такие как одиночество и критические жизненные события. RRs психосоциального стресса обычно составляет от 1,2 до 2,0 [108, 109] (дополнительная табл. 4). И наоборот, показатели психического здоровья, такие как оптимизм и целеустремленность, связаны с более низким риском [109]. Психосоциальный стресс имеет прямые биологические эффекты, но, кроме того, сильно коррелирует с социально-экономическими и поведенческими ФР (например, курением, низкой приверженностью к лечению) [100, 109-113]. Хотя связи психосоциального стресса с сердечно-сосудистым здоровьем устойчивы, как было доказано, только "жизненное истощение" улучшает реклассификацию рисков [101]. Вследствие важности симптомов стресса среди пациентов с АССЗ, несколько руководств и научных публикаций рекомендуют проводить скрининг пациентов с АССЗ на психологический стресс [113-115] (вставка 2 и дополнительная табл. 5). В недавнем проспективном когортном исследовании со средней продолжительностью наблюдения 8,4 года сообщалось о благоприятном влиянии скрининга на депрессию на основные атеросклеротические ССС [102].

3.3.2. Этническая принадлежность

В Европе проживает много лиц с этническим происхождением из таких стран, как Индия, Китай, Северная Африка и Пакистан. Учитывая значительную вариабельность ФР АССЗ между группами иммигрантов, ни одна шкала ССР не работает адекватно во всех группах.

Скорее, для оценки ССР, обусловленного этнической принадлежностью, было бы полезно использовать множитель, не зависящий от других факторов в оценке риска. Наиболее актуальные данные получены в результате исследования QRISK3 в Великобритании [105], хотя оно сосредоточено на более широком диапазоне исходов ССЗ, а не просто на смертности от ССЗ.

У иммигрантов из Южной Азии (особенно из Индии и Пакистана) частота ССЗ выше независимо от других ФР, тогда как скорректированные ССР кажутся ниже в большинстве других этнических групп. Причины таких различий остаются недостаточно изученными, как и риски, связанные с другим этническим происхождением. Следующие поправочные коэффициенты, основанные на данных из Великобритании, могут применяться при оценке ССР с использованием калькуляторов риска [105]. В идеале следует использовать ОР для конкретной страны и калькулятора риска, поскольку влияние этнической принадлежности может варьировать в зависимости от региона и калькулятора риска.

- Южная Азия: умножьте риск на 1,3 для индейцев и бангладешцев и 1,7 для пакистанцев.
- Другие азиатские страны: умножьте риск на 1,1.
- Черный Карибский бассейн: умножьте риск на 0,85.
- Чернокожие африканцы и китайцы: умножьте риск на 0,7

Вставка 2. Основные темы для психосоциальной оценки

Одномоментная диагностическая оценка	По крайней мере каждый пятый пациент имеет диагноз психического расстройства, обычно проявляющегося физическими симптомами (например, стесненность в груди, одышка). Поэтому врачи должны одинаково внимательно относиться к соматическим и эмоциональным причинам симптомов.
Скрининг	Рекомендуются инструменты скрининга, позволяющие оценить депрессию, тревогу и бессонницу (например, Patient Health Questionnaire (Анкета о состоянии здоровья) [116], см. дополнительную табл. 5) [117, 118].
Стрессоры	Есть простые вопросы, которые помогут начать разговор о значимых стрессорах [112]: "Беспокоит ли вас стресс на работе, финансовые проблемы, трудности в семье, одиночество или какие-либо стрессовые события?"
Потребность в поддержке психического здоровья	Вы заинтересованы в направлении к психотерапевту или в психиатрической службе?

3.3.3. Визуализация

3.3.3.1. Индекс коронарного кальция

Оценка коронарного кальция может реклассифицировать ССР в сторону повышения или понижения в дополнение к традиционным ФР. Таким образом, оценка коронарного кальция целесообразна у мужчин и женщин с расчетным риском, близким к порогам принятия решений [103, 104]. Доступность и экономическую эффективность крупномасштабного сканирования коронарного кальция, однако, следует учитывать в региональном контексте (см. Раздел 2.3 о рентабельности). При обнаружении коронарно-

го кальция необходимо сравнить его степень с тем, что можно было бы ожидать у пациента того же пола и возраста. Более высокий, чем ожидалось, коронарный кальций увеличивает расчетный риск, в то время как отсутствие или более низкий, чем ожидалось, коронарный кальций связан с риском ниже расчетного. Индекс коронарного кальция не дает прямой информации об общем количестве бляшек или степени их стенозирования и может быть низким или даже нулевым у пациентов среднего возраста с мягкими некальцинированными бляшками. Врачам-клиницистам рекомендуется ознакомиться с существующими протоколами для получения подробной информации о том, как оценивать и интерпретировать баллы коронарного кальция.

3.3.3.2. Коронарная компьютерная томография-ангиография

Коронарная компьютерная томография-ангиография (ККТА) позволяет выявлять коронарные стенозы и прогнозировать ССС [119]. В SCOT-HEART (Scottish Computed Томография сердца), 5-летняя частота коронарной смерти или ИМ уменьшались при использовании ККТА у пациентов со стабильной болью в груди [120]. Относительное уменьшение частоты ИМ было аналогичным у пациентов с внесердечной болью в груди. Неизвестно, улучшает ли ККТА классификацию рисков или имеет большую прогностическую ценность по сравнению с оценкой коронарного кальция.

3.3.3.3. Ультразвуковое исследование сонных артерий

Систематическое использование толщины комплекса интима-медиа (КИМ) для улучшения оценки риска не рекомендуется из-за отсутствия стандартизированной методики и дополнительных преимуществ применения КИМ в прогнозировании будущих ССС, даже в группе промежуточного риска [121].

Атеросклеротическая бляшка определяется как локальное утолщение стенки на >50% по сравнению с толщиной стенки сосуда в ближайших участках, или как локальный участок сосудистой стенки с КИМ >1,5 мм, выступающий в просвет [122]. Хотя доказательств меньше, чем у коронарного кальция, оценка наличия бляшек сонных артерий с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), вероятно, также реклассифицирует ССР [104, 122] и может рассматриваться как модификатор риска у пациентов с промежуточным риском, когда оценка коронарного кальция невозможна.

3.3.3.4. Артериальная жесткость

Артериальная жесткость сосудистой стенки обычно измеряется с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны в аорте или индекса аугментации. Исследования показывают, что артериальная жесткость сосудистой стенки позволяет прогнозировать будущий риск ССЗ и улучшает классификацию рисков [123]. Однако, трудности измерения и существенные разногласия в публикациях [106] являются аргументами против широкого использования этого параметра.

3.3.3.5. Лодыжечно-плечевой индекс

Согласно расчетам, у 12-27% лиц среднего возраста лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,9, при этом около 50-89% из них не имеют типичных симптомов перемежающей хромоты [124]. Как показал метаанализ индивидуальных данных пациентов, у ЛПИ ограничен потенциал реклассификации ССР, возможно, за исключением женщин с промежуточном уровнем риска [125].

3.3.3.6. Эхокардиография

Ввиду отсутствия убедительных данных об улучшении реклассификации ССР, эхокардиография не рекомендуется для улучшения прогнозирования риска ССР.

3.3.4. Старческая астения

Старческая астения — это многокомпонентное состояние, не зависящее от возраста и множественной патологии, которое делает человека более уязвимым для воздействия стрессоров. Она представляет собой функциональный ФР неблагоприятных исходов, включая высокую сердечно-сосудистую и несердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [126, 127].

Старческая астения — это не то же самое, что старение, и их не следует путать. Частота астении увеличивается с возрастом, но люди одного и того же хронологического возраста могут значительно различаться с точки зрения состояния здоровья и жизнеспособности. “Биологический возраст” гораздо более важен в контексте клинического статуса (включая признаки астении) и тяжелых клинических исходов (включая ССС) [126, 127]. Аналогичным образом, хотя наличие сопутствующих заболеваний и может усугубить астенизацию у человека, старческая астения — это не синоним множественной патологии (см. Раздел 6.7).

Скрининг астении показан каждому пожилому пациенту, но его также следует проводить каждому человеку, независимо от его/ее возраста, если он/она подвержены риску ускоренного старения [126, 127]. Большинство инструментов оценки астении используют медлительность, оценку физической активности (ФА), утомляемость и зажатость (например, шкала Fried, краткий набор тестов ФА, шкала хрупкости по Роквуду, сила захвата, скорость походки) [126, 129]. Оценка астении важна на каждом этапе траек-

тории АССЗ. Однако во время острого ССЗ оценка астении сложнее, и приходится либо полагаться на данные анамнеза, либо оценка откладывается до того момента, когда пациент вернется к стабильному состоянию.

Старческая астения — это потенциальный модификатор общего ССР. Влияние астении на ССР было продемонстрировано на всем спектре АССЗ, включая людей с ФР АССЗ, пациентов с субклиническим АССЗ, стабильным АССЗ, острым церебральным и коронарным синдромами и СН [126-130]. Сама старческая астения лучше, чем традиционные ФР ССЗ, позволяла прогнозировать как смертность от всех причин, так и от ССЗ у очень пожилых людей [130, 131]. Важно отметить, что способность обследования на астению улучшать прогнозирование ССР официально не оценивалась. Следовательно, мы не рекомендуем интегрировать измерение астении в формальную оценку ССР.

Важно отметить, что старческая астения может влиять на лечение. Немедикаментозные вмешательства (например, сбалансированное питание, добавление питательных микроэлементов, физические упражнения, социальная активация), направленные на предотвращение, ослабление или обратное развитие астении, имеют первостепенное значение [126, 127, 132]. С точки зрения фармакотерапии и имплантации устройств, оценка астении не является критерием определения показаний к какому-либо конкретному лечению, а скорее служит для построения индивидуального плана ухода с заранее расставленными приоритетами. У ослабленных людей часто бывают сопутствующие заболевания, полипрагмазия и может быть большая вероятность побочных эффектов лекарств и серьезных осложнений во время инвазивных и хирургических процедур [126, 127].

3.3.5. Семейный анамнез

Семейный анамнез преждевременных ССЗ — простой индикатор риска ССЗ, отражающий взаимодействие генетики и окружающей среды [133]. В нескольких исследованиях, которые одновременно оценивали влияние семейного анамнеза и генетики, семейный анамнез оставался в значительной степени связанным с ССЗ даже после поправки на генетические параметры [134, 135]. Однако семейный анамнез лишь незначительно улучшает прогнозирование ССР по сравнению с традиционными ФР АССЗ [136-141]. Возможными объяснениями являются различия в определении семейного анамнеза и тот факт, что общепринятые ФР ССЗ во многом объясняют его влияние. Семейный анамнез преждевременных ССЗ — это простая и недорогая информация, которая может инициировать всестороннюю оценку риска у лиц с семейным анамнезом преждевременных ССЗ [136].

3.3.6. Генетика

Этиология АССЗ имеет генетический компонент, но эта информация в настоящее время не используется в профилактических подходах [142]. Прогресс в области оценки полигенного риска для стратификации рисков может увеличить использование генетики в профилактике [143-145]. Для АССЗ, однако, нет единого мнения относительно того, какие гены и соответствующие единичные нуклеотидные полиморфизмы использовать, и какие шкалы полигенного риска применять, — связанные с факторами или исходами [146].

Оценка полигенного риска показала некоторый потенциал в улучшении прогнозирования риска АССЗ для первичной профилактики [147-149], но точность улучшенного прогноза относительно невысока и требует дальнейшей оценки как у мужчин, так и у женщин [150, 151]. Дополнительные данные необходимы для возможности применения полигенных шкал оценки риска в других клинических условиях, например, у пациентов с ранее существовавшими АССЗ [152].

3.3.7. Социально-экономические детерминанты

Низкий социально-экономический статус и стресс на работе независимо друг от друга связаны с развитием АССЗ и прогнозом у обоих полов [153, 154]. Самая сильная связь была обнаружена между низким доходом и смертностью от ССЗ, с ОР 1,76 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,45-2,14) [155]. Стресс на работе определяется рабочей нагрузкой (т. е. сочетанием высоких требований и низкого контроля на рабочем месте) и дисбалансом между усилиями и вознаграждением. Существуют предварительные данные о том, что пагубное влияние рабочего стресса на здоровье АССЗ не зависит от традиционных ФР и их лечения [156].

3.3.8. Воздействие окружающей среды

Факторы окружающей среды с потенциалом модификации ССР включают загрязнение воздуха и почвы, а также уровни шума выше пороговых значений. Оценка индивидуального кумулятивного воздействия загрязняющих веществ и шума остается сложной задачей, но при их наличии может повлиять на оценку индивидуального риска.

Компоненты загрязнения атмосферного воздуха включают переносимые по воздуху твердые частицы (ТЧ) (размером от крупных 2,5-10 мм в диаметре до мелких (<2,5 мм; $ТЧ_{2,5}$) и ультрамелких (<0,1 мм)) и газообразные загрязнители (например, озон, диоксид азота, летучие органические соединений, монооксида углерода, диоксид серы), образующиеся в основном при сжигании ископаемого топлива. Загрязнение почвы и воды также является модификатором ССР; повышенное воздействие свинца, мышьяка и кадмия связано с многими исходами

ССЗ, включая АГ, ИБС, инсульт и смертность от ССЗ [157]. Загрязнение окружающей среды ТЧ признано ведущим изменяемым ФР смертности, а также на глобальном уровне определяет длительность жизни с поправкой на инвалидность [158]. По расчетам из недавней модели, потеря ожидаемой продолжительности жизни из-за загрязнения окружающего воздуха аналогична, если не превышает, таковую от курения табака, и приводит к глобальной избыточной смертности, оцениваемой в 8,8 млн человек/год [159].

Краткосрочные эффекты на смертность связаны, в первую очередь, с воздействием ТЧ, диоксида азота и озона, при этом общая смертность повышается в среднем на 1,0% при увеличении воздействия $ТЧ_{2,5}$ на 10 лг/м^3. Долгосрочные эффекты связаны в основном с $ТЧ_{2,5}$. Доказательства связи воздействия ТЧ и ССЗ основаны на крупномасштабных эпидемиологических и экспериментальных исследованиях. Ассоциации со смертностью от АССЗ различаются, но большинство когортных исследований связывают долгосрочное загрязнение воздуха с повышенным риском фатальной или нефатальной ИБС, а также с субклиническим атеросклерозом. Фактические данные свидетельствуют о том, что снижение $ТЧ_{2,5}$ связано с уменьшением воспаления, тромбоза и окислительного стресса, а также со снижением смертности от ИБС [38, 160, 161]. Поскольку трудно получить достаточно точные оценки индивидуального воздействия, формально рассчитать реклассификацию риска в настоящее время сложно.

Рекомендации по ССР, связанному с загрязнением воздуха

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с (очень) высоким риском ССЗ следует рекомендовать ограничение длительного пребывания в регионах с высоким уровнем загрязнения воздуха.	IIb	C
В регионах с длительным воздействием высокого уровня загрязнения воздуха могут быть рассмотрены программы скрининга (случайного) риска ССЗ.	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращение: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

3.3.9. Биомаркеры крови и мочи

Для улучшения стратификации риска предложено множество биомаркеров. Некоторые могут быть связанными с причинами (например, липопротеин (а), представляющий патогенную фракцию липидов), тогда как другие отражают лежащие в основе механизмы (например, С-реактивный белок, отражающий воспаление) или быть ранними маркерами повреждения сердца (например, натрийуретический пептид или высокочувствительный сердечный тропонин).

В Рекомендациях 2016г [2] мы рекомендовали отказаться от рутинного использования биомаркеров, поскольку большинство из них не улучшает прогнозирование риска, а серьезные противоречия в публикациях уменьшают их значимость [106, 162]. Новые исследования подтверждают, что дополнительная ценность С-реактивного белка весьма ограничена [103]. Последнее время возобновился интерес к липопротеину (а), но его дополнительная ценность с точки зрения возможности реклассификации также ограничена [163, 164]. Кардиологические биомаркеры являются многообещающими [165, 166], но необходимы дальнейшие исследования.

3.3.10. Состав тела

За последние десятилетия у детей, подростков и взрослых во всем мире значительно увеличился ИМТ [43]. В наблюдательных исследованиях смертность от всех причин минимальна при ИМТ 20-25 кг/м^2, а соотношение между ними имеет J-образную или U-образную (у курильщиков) форму [45, 46]. Исследования с менделевской рандомизацией предполагают линейную связь между ИМТ и смертностью у никогда не куривших и J-образную зависимость у постоянных курильщиков [44]. Метаанализ показал, что ИМТ и окружность талии похожим образом, сильно и непрерывно ассоциированы с АССЗ у пожилых лиц и молодых, у мужчин и женщин [47].

Среди пациентов с установленными АССЗ доказательства противоречивы. По данным систематических обзоров пациентов с ОКС и СН, предложен “парадокс ожирения”, в соответствии с которым ожирение играет защитную роль [167-169].

Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как может действовать обратная причинно-следственная связь, а также из-за других систематических ошибок смещения [45].

3.3.10.1. Какой показатель ожирения является лучшим предиктором ССР?

ИМТ легко измерить, и он широко используется для определения категорий веса (см. дополнительную табл. 6). Висцеральный жир и жир в других эктопических депо, ассоциирован с более высоким риском, чем подкожный. Для измерения общего и абдоминального жира доступно несколько параметров, самым простым из которых является измерение окружности талии. Пороговые значения ВОЗ для окружности талии широко признаны в Европе.

Рекомендуются действия на двух уровнях:

- Окружность талии >94 см у мужчин и >80 см у женщин: не допускать дальнейшего увеличение веса.
- Окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин: рекомендуется снижение веса.

Различные пороговые значения антропометрических измерений могут быть необходимы для разных национальностей.

Приобретает интерес фенотип “метаболически здорового ожирения”, определяемый как наличие ожирения при отсутствии метаболических ФР. Долгосрочные результаты подтверждают мнение о том, что метаболически здоровое ожирение — это скорее переходная фаза на пути к глюкометаболическим аномалиям, чем отдельное состояние [170].

3.3.10.2. Реклассификация рисков

Связь между ИМТ, окружностью талии, соотношением талии и бедер с ССЗ сохраняется после поправки на традиционные ФР. Однако эти показатели не улучшили прогнозирование ССР, оцененное посредством реклассификации [47].

Рекомендации по оценке ССР в различных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
ХБП	У всех пациентов с ХБП с СД и без него рекомендован соответствующий скрининг АССЗ и прогрессии почечной патологии, включая мониторирование альбуминурии [172].	I	C
Онкологические заболевания	Рекомендуется контролировать сердечную дисфункцию с помощью визуализации циркулирующих биомаркеров до, во время и после лечения онкологических заболеваний [173].	I	B
	У пациентов из группы высокого риска (с высокими кумулятивными дозами или комбинированной лучевой терапией), получающих химиотерапию препаратами антрациклинового ряда, может быть рассмотрена кардиопротекция для предотвращения дисфункции ЛЖ [174, 175].	IIb	B
	Пациентам, получающим лечение по поводу онкологического заболевания, рекомендуются скрининг ФР АССЗ и оптимизация профиля ССР.	I	C
ХОБЛ	Всем пациентам с ХОБЛ рекомендовано обследование на АССЗ и ФР АССЗ	I	C
Воспалительные заболевания	У лиц с хроническим воспалением следует рассмотреть оценку общего ССР [176].	IIb	B
	У взрослых с РА рекомендуется умножение общего ССР на 1,5 [177, 178].	IIa	B
Мигрень	Наличие мигрени с аурой должно учитываться при расчете ССР [179-181].	IIa	B
	У женщин, страдающих мигренью с аурой, следует избегать назначение комбинированных оральных контрацептивов [182, 183].	IIb	B
Нарушения сна и СОАС	У пациентов с АССЗ, ожирением и ГБ рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: “Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием, сонливостью или слишком долгого сна?”).	I	C
	Если есть серьезные проблемы со сном, которые не корректируются в течение 4 нед. соблюдения гигиены сна, рекомендовано направление к специалисту.	I	C
Психические расстройства	Рекомендуется рассматривать психические расстройства со значительными функциональными нарушениями или ограничением в использовании медицинской помощи в качестве факторов, влияющих на общий ССР.	I	C
Состояния, связанные с полом	У женщин с преэклампсией и/или АГ беременности в анамнезе следует проводить периодический скрининг на АГ или СД [184-187]	IIa	B
	У женщин с синдромом поликистозных яичников в анамнезе или гестационным СД показан периодический скрининг СД [188-191].	IIa	B
	У женщин с преждевременными родами или мертворождением в анамнезе следует рассмотреть периодический скрининг на ГБ или СД [192, 193].	IIb	B
	У мужчин с ЭД следует оценивать ССР.	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ГБ — гипертоническая болезнь, ЛЖ — левый желудочек, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭД — эректильная дисфункция.

3.3.10.3. Оценка ФР и риска ССЗ у лиц с ожирением

Следует рассмотреть возможность комплексной оценки ССР у лиц с ожирением. Основные последствия ожирения включают АГ, дислипидемию, инсулинорезистентность, системное воспаление, протромботическое состояние, альбуминурию, а также снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [171] и развитие СД 2 типа, ССС и т.д. а также СН и ФП.

3.4. Клинические состояния

Индивидуальные расчетные ССР, оцениваемые с помощью традиционных ФР в шкалах, подлежат корректировке за счет потенциальных модификаторов риска, как говорилось в Разделе 3.3. Помимо данных потенциальных модификаторов, на ССР могут влиять определенные клинические состояния. Эти клинические состояния часто повышают вероятность ССЗ или связаны с худшим клиниче-

ским прогнозом. В текущем разделе рассматриваются некоторые из этих условий, которые не часто входят в традиционные шкалы риска, но могут быть включены в некоторые национальные шкалы. Здесь мы обсуждаем, как эти условия увеличивают риск.

Многие клинические состояния имеют общие ФР с ССЗ и АССЗ, поэтому их коррекция позволяет синергетически снижать общее бремя болезни.

3.4.1. Хроническая болезнь почек

Во всем мире общее число людей с ХБП, не получающих заместительную почечную терапию, составило примерно 850 млн в 2017г [194]. Это число включает распространенность 10-12% среди мужчин и женщин. ХБП — третья по темпам роста причина смерти в мире [195].

ХБП определяется как нарушение структуры или функции почек, присутствующее >3 мес. и имеющее последствия для здоровья. Критериями и маркерами поражения почек, особенно болезни почек, вызванной СД, являются альбуминурия (отношение альбумина к креатинину (АКС) >30 мг/г в разовых образцах мочи) и СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2. СКФ можно оценить на основе креатинина сыворотки и расчетных уравнений с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology, хроническая эпидемиология почек). Степень тяжести болезни почек разделяется на стадии (категории) в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии. Пациент с СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 классифицируется как страдающий ХБП 3а стадии, что свидетельствует о серьезном нарушении функции почек [172].

ССЗ являются ведущей причиной заболеваемости и смертности лиц с ХБП [196]. Даже после поправки на известные ФР ИБС, включая СД и АГ, риск смертности очень сильно увеличивается при прогрессировании ХБП [197]. По мере снижения СКФ <60-75 мл/мин/1,73 м^2 вероятность развития ИБС линейно растает [198], что в три раза увеличивает риск смерти от ССЗ при достижении СКФ 15 мл/мин/1,73 м^2. Заболевание почек связано с очень высоким ССР. Среди лиц с ХБП широко распространены традиционные ФР ИБС, такие как СД и АГ. Использование индекса коронарного кальция для стратификации риска пациентов с ХБП может стать весьма многообещающим инструментом [199-203].

Кроме того, на больных с ХБП влияют другие нетрадиционные ФР АССЗ, в частности, связанные с уремией, включая воспаление, окислительный стресс и стимуляторы кальцификации сосудов. ХБП и почечная недостаточность не только увеличивают риск ИБС, но и изменяют ее клиническую картину и основные симптомы [204].

3.4.2. Фибрилляция предсердий

ФП, по-видимому, связана с повышенным риском смерти, ССЗ и заболеваний почек [205]. Более того, ФП является более сильным фактором ССЗ у женщин, чем у мужчин [206].

Распространенность ФП колеблется от 2% до 4% и ожидается увеличение в 2,3 раза, частично из-за старения населения и активизации поиска недиагностированной ФП, а также снижения смертности от ССЗ [207]. Скорректированная по возрасту заболеваемость, распространенность и пожизненный риск ФП ниже у женщин по сравнению с мужчинами, и у темнокожих по сравнению с европеоидами [208, 209]. Оценка пожизненного риска ФП сейчас составляет 1 из 3 лиц европейского происхождения в индексном возрасте 55 лет [210]. Набор ФР АССЗ и сопутствующих заболеваний, факторов ОЖ и возраста значительно влияют на пожизненный риск развития ФП [211-213].

Наблюдаемое влияние клинического набора ФР АССЗ и множественной сопутствующей патологии на пожизненный риск ФП (значительно увеличивается с 23,4% среди лиц с оптимальным профилем клинических ФР до 33,4% и 38,4% у лиц с пограничными и повышенными клиническими ФР, соответственно [214]) предполагает, что раннее вмешательство и контроль изменяемых ФР АССЗ могут снизить частоту возникновения ФП. Сочетание нездорового ОЖ, ФР и ССЗ может способствовать ремоделированию предсердий/кардиомиопатии и развитию ФП, которая обычно возникает в результате совместного влияния множества взаимодействующих факторов (рис. 9) [215]. Коррекция ФР и лечение ССЗ снижает распространенность ФП. Целевое воздействие на основные состояния может значительно улучшить поддержание синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП и СН [216]. Однако исследования, посвященные изолированному контролю только определенных состояний (например, АГ), дали противоречивые результаты [217].

Общий ежегодный риск ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с ФП составляет 5%, но значительно варьируется в зависимости от сопутствующих заболеваний [215]. Кардиоэмболические инсульты, связанные с ФП, обычно более тяжелые и часто повторяются [218]. Более того, ФП, по-видимому, является более сильным предиктором инсульта у женщин, чем у мужчин [215]. ФП также связана с нарушением когнитивных функций, от легких когнитивных нарушений до деменции [219]. ФП независимо ассоциируется с удвоенным риском общей смертности у женщин и в 1,5 раза более высоким риском у мужчин [220]. В одной популяции наиболее частыми причинами смерти были СН (14,5%), злокачественные новообразования (23,1%) и инфекция/сепсис (17,3%), тогда как смертность от инсульта со-

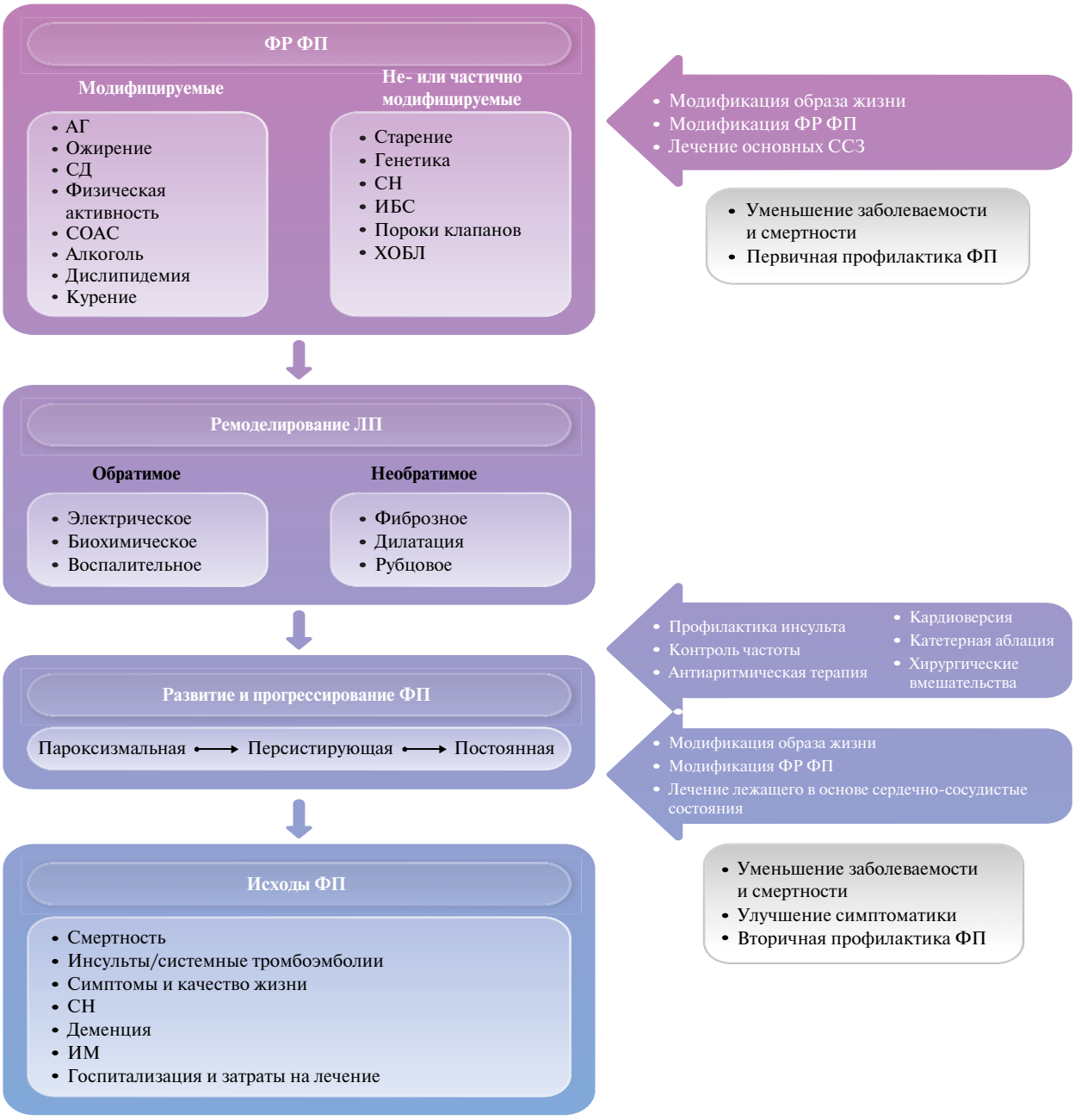


Рис. 9. Роль ФР и сопутствующих заболеваний в развитии ФП.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛП — левое предсердие, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ставила только 6,5% [221]. Эти данные указывают на то, что в дополнение к антикоагулянтной терапии и лечению СН для снижения смертности и заболеваемости, связанных с ФП, необходимо активно лечить сопутствующие заболевания.

Что касается тромбоэмболии легочной артерии, то малоподвижный ОЖ и очень высокий уровень тромбоэмболии связаны с развитием ФП (U-образная ассоциация) посредством различных механизмов. Более того, когда ФП развивается у спортсменов, она не ассоциируется со столь же повышенным риском инсульта.

3.4.3. Сердечная недостаточность

СН ишемического генеза представляет собой тяжелое клиническое проявление АССЗ. Напротив, сама по себе СН (преимущественно ишемической этиологии) увеличивает риск ССС (ИМ, аритмии,

ИИ, сердечно-сосудистой смерти). Бессимптомная дисфункция ЛЖ (систолическая и/или диастолическая дисфункция), а также явная симптоматическая СН (по всему спектру ФВ ЛЖ, то есть СН со сниженной ФВ (СНнФВ), СН со средней ФВ [222] и СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)) увеличивают риск сердечно-сосудистых госпитализаций (включая госпитализации из-за ухудшения течения СН), сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин.

Такие неблагоприятные эффекты на клинические исходы продемонстрированы как у бессимптомных больных без явных ССЗ, так и у пациентов с острым и перенесенным ИМ, у пациентов с острым и перенесенным инсультом, а также у больных с другими клиническими проявлениями ССЗ [223].

Диагноз ишемической СН относит людей к группе очень высокого ССР и оправдывает рекомендации в отношении терапевтических стратегий вторичной профилактики. Кроме того, пациентам с симптоматической СНсФВ рекомендуется несколько препаратов для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. Раздел 6.2).

3.4.4. Онкологические заболевания

У пациентов с онкологическими заболеваниями ФР онкологического заболевания и АССЗ частично совпадают по общими биологическими механизмам и генетической предрасположенности. Следовательно, их профилактика и лечение полезны для снижения риска как ССЗ, так и онкологического заболевания. Более того, степень ССР зависит как от кардиотоксичности лечения, так и от факторов, связанных с пациентом. Благодаря последним улучшениям в клинических исходах у многих онкологических больных смертность от ССЗ может в конечном итоге превысить смертность от большинства форм рецидива онкологического заболевания [224, 225].

Быстро расширяющееся разнообразие новых противоопухолевых препаратов/адъювантов продемонстрировали широкий спектр как ранних, так и поздних побочных эффектов на ССЗ, включая кардиомиопатию, дисфункцию ЛЖ, СН, АГ, ИБС, аритмию и другие проблемы. Следовательно, крайне важны эффективные стратегии прогнозирования и профилактики кардиотоксичности.

Течение латентного периода и тяжесть кардиотоксичности лучевой терапии, а также ускорения атеросклероза и патологии сосудов головного мозга зависят от множества факторов, включая дозу (общую на курс), объем облучения сердца, одновременный прием других кардиотоксичных препаратов и факторы со стороны пациента (которые включают, среди прочего, более молодой возраст, традиционные ФР и ССЗ в анамнезе) [226, 227]. Кроме того, лучевая и химиотерапия могут оказывать прямое воздействие на сосуды и увеличивать связанные с атеросклерозом исходы ССЗ [227, 228].

3.4.4.1. Диагностика и скрининг

Для раннего выявления отклонений у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию, следует контролировать симптомы и показатели сердечной дисфункции до, во время и после лечения онкологического заболевания. В настоящее время рекомендуется обнаружение субклинических нарушений с использованием визуализирующих методик и измерения циркулирующих биомаркеров (таких как сердечный тропонин и натрийуретический пептид) [173, 229].

Измерение миокардиального стрейна, особенно систолической глобальной продольной деформации, может заранее предсказать значительное снижение ФВ ЛЖ [230-233].

3.4.4.2. Профилактика кардиотоксичности и коррекция ФР ССЗ

РКИ по профилактическому назначению ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и/или бета-адреноблокаторов (ББ) после трастузумаба или антрациклинов показали противоречивые результаты [230, 234, 235]. Главными преимуществами было менее значимое ремоделирование ЛЖ и менее выраженное снижение ФВ ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии сердца, но перевод результатов в улучшение исходов остается спекулятивным.

Настоятельно рекомендуется выполнять упражнения. В частности, аэробные упражнения считаются многообещающей немедикаментозной стратегией для предотвращения и/или лечения токсичности химиотерапии [236]. Исследование показало значительно более высокий ССР у лиц, переживших онкологические заболевания в детском возрасте, чем в контрольной группе взрослых, не имевших онкологическую патологию в анамнезе, и особенно высокий у лиц с традиционными ФР АССЗ, перенесших онкологическое заболевание во взрослом возрасте [237]. Поэтому рекомендуется агрессивное лечение ФР АССЗ в этой популяции.

3.4.5. Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — комплексное прогрессирующее респираторное заболевание и в настоящее время занимает четвертое место среди причин смерти во всем мире. Она характеризуется хроническим ограничением воздушного потока с респираторными симптомами и связана с усилением воспалительного ответа и аномалиями дыхательных путей, вызванными значительным воздействием вредных частиц или газов

(в основном курения). Хотя ХОБЛ признана и тщательно изучена как сопутствующая патология ССЗ, ее роль как ФР ССЗ не изучена до конца. Тем не менее пациенты с ХОБЛ имеют в два-три раза более высокий риск ССЗ по сравнению с контрольной группой того же возраста с поправкой на курение. Пациенты с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести в 8-10 раз чаще умирают от АССЗ, чем от дыхательной недостаточности, у них более высокий уровень госпитализации и смерти из-за ССЗ, инсульта и СН [238, 239]. ССЗ в этой группе также часто не диагностируются; менее чем у одной трети пациентов с ХОБЛ и электрокардиографическими (ЭКГ) признаками ИМ диагностируют ССЗ [240]. На каждые 10% уменьшения объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) смертность от ССЗ увеличивается на 28%, а частота нефатальных ССС — на 20% [241]. Острые обострения ХОБЛ, в основном из-за инфекций, являются частыми и сопровождаются четырехкратным увеличением частоты ССС [242]. Риск как ИМ, так и ИИ увеличивается в течение 3 мес. после обострения [243].

Высокая распространенность ССЗ у пациентов с ХОБЛ может объясняться тем фактом, что оба заболевания имеют общие ФР, такие как курение, возраст, АД и дислипидемия [244].

Метаболический синдром и снижение ФА встречается у 34% пациентов с ХОБЛ, причем наиболее распространенными компонентами являются АГ (56%), абдоминальное ожирение (39%) и гипергликемия (44%) [245]. ССЗ могут быть связаны с гипоксией во время физических упражнений за счет гиперинфляции легких, высокого пульса в покое, нарушения сосудорасширяющей способности, а также периферическим, сердечным и нейрогуморальным симпатическом стрессом. Атеросклероз и кальцификация коронарных артерий могут быть результатом окислительного стресса и уменьшения количества молекул, препятствующих старению, вызывая старение как легких, так и сосудов [246]. Для ХОБЛ характерно системное воспаление с высокими концентрациями циркулирующих биомаркеров, и оно же ассоциировано с повышением смертности [247]. Тропонин повышается во время обострения ХОБЛ, и 10% госпитализированных пациентов соответствуют определению острого ИМ (ОИМ) [248]. Повышенный уровень В- натрийуретического пептида повышает риск смерти [249].

Системное воспаление и окислительный стресс, вызванные ХОБЛ, способствуют ремоделированию сосудов, повышению жесткости сосудистой стенки и атеросклерозу, а также вызывают “прокоагулянтное” состояние, которое влияет на все типы сосудов [250]. Когнитивные нарушения и деменция из-за церебрального микрососудистого повреждения коррелируют с тяжестью ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ на 20% выше риск как ИИ, так и геморрагического инсульта, а после обострения он может быть выше в семь раз [251]. ЗПА присутствует примерно у 9% пациентов с ХОБЛ [252], у которых почти вдвое повышен риск развития ЗПА [253], так же, как и выше распространенность бляшек в каротидных артериях с зависимостью [264] от тяжести заболевания. Наконец, ХОБЛ коррелирует с развитием аневризмы брюшной аорты, независимо от статуса курения [255].

Нарушения ритма распространены и могут быть связаны с гемодинамическими эффектами (легочная гипертензия, диастолическая дисфункция, структурное и электрическое ремоделирование предсердий), вызванными заболеванием в сочетании с вегетативным дисбалансом и нарушением реполяризации желудочков [256]. ФП встречается часто, имеет прямую взаимосвязь с ОФВ1. Обычно триггером для ФП является острое обострение ХОБЛ. ФП является независимым предиктором внутрибольничной смертности от ХОБЛ [257, 258]. ХОБЛ также является ФР желудочковой тахикардии независимо от ФВ ЛЖ [259] и внезапной сердечной смерти независимо от профиля риска ССЗ [260].

Нераспознанная желудочковая дисфункция часто встречается при ХОБЛ [261], хотя СН у пациентов с ХОБЛ встречается в 3,8 раза чаще, чем у контрольной группы [262]. У пациентов с частыми обострениями распространена диастолическая дисфункция. Риск СНсФВ выше из-за высокой распространенности АГ и СД [263].

Принимая во внимание эти факты, обследование пациентов с ХОБЛ на наличие АССЗ и ФР АССЗ кажется чрезвычайно важным, но с обязательным учетом влияния ХОБЛ на точность диагностических тестов ССЗ. Достижение адекватных физических нагрузок затруднительно, сосудорасширяющие средства для сканирования перфузии миокарда могут быть противопоказаны из-за риска бронхоспазма, а стресс- или трансторакальная эхокардиография часто затруднены из-за плохих диагностических окон для УЗИ. Альтернативой могут быть компьютерная томография, коронарная ангиография или магнитно-резонансная томография, но они остаются дорогостоящими, трудоемкими и не всегда доступны.

Использование лекарств для ХОБЛ (антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия и бета-агонисты длительного действия) не связано с общими нежелательными СС явлениями у пациентов со стабильной ХОБЛ. Олодатерол может снизить риск общих нежелательных явлений со стороны ССЗ, а формотерол может уменьшать риск сердечной ишемии. Бета-агонисты длительного действия могут снижать частоту АГ, но также способны увеличивать риск СН, поэтому их следует применять с осторожностью у пациентов с СН [264].

3.4.6. Воспалительные заболевания

Воспалительные заболевания повышают ССР как в острой стадии, так и в течение дальнейшего времени. Самые убедительные доказательства того, что хроническое воспаление увеличивает ССР, доступны для ревматоидного артрита, который увеличивает ССР примерно на 50% наряду с установленными ФР [176]. Следовательно, у взрослых с ревматоидным артритом уместен низкий порог для оценки общего ССР. Следует рассмотреть возможность увеличения оценки риска на основании степени активности заболевания [176]. Имеются также данные о повышении ССР примерно на 20% у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [265].

При других хронических воспалительных заболеваниях, таких как псориаз [177] и анкилозирующий спондилит [178], ССР также быть повышен. Однако доказательства этих связей менее убедительны, так же, как и независимость повышения риска от традиционных ФР АССЗ.

Тем не менее кажется разумным по крайней мере рассмотреть оценку ССР у пациентов с любым хроническим воспалительным заболеванием и принять во внимание наличие таких состояний, когда есть сомнения относительно начала профилактических вмешательств. Кумулятивная нагрузка болезнью и недавняя степень воспаления являются важными детерминантами повышения риска.

Помимо оптимального противовоспалительного лечения, ССР при воспалительных состояниях следует корректировать с помощью тех же вмешательств, что и в общей популяции высокого риска, поскольку есть доказательства того, что традиционные методы снижения риска (например, гиполипидемическая терапия) столь же полезны при предотвращении АССЗ.

3.4.7. Инфекции (вирус иммунодефицита человека, грипп, периодонтит)

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связано с 19% повышением риска ЗПА и ИБС в дополнение к традиционными ФР атеросклероза [266, 267]. Однако у больных с длительным снижением CD4 <200 клеток/мм^3 в 2 раза выше риск возникновения ЗПА, тогда как для тех, у кого постоянное количество клеток CD4 >500 клеток/мм^3 риск возникновения ЗПА не выше в сравнении с неинфицированными людьми [268].

ССЗ и грипп уже давно связаны из-за наложения пиков заболеваемости в зимние месяцы. В эпидемиологических исследованиях отмечено увеличение смертности от ССЗ во время эпидемий гриппа, что указывает на то, что СС осложнения гриппа, включая острые формы ИБС и, реже, инсульт, вносят важный вклад в заболеваемость и смертность во время эпидемии гриппа.

Риск ОИМ или инсульта после инфекции дыхательных путей повышен более чем в четыре раза с наибольшим риском в первые 3 дня после постановки диагноза [269]. Профилактика гриппа, особенно с помощью вакцинации, может предотвратить вызванный гриппом ОИМ [270].

Исследования связывают заболевания пародонта как с атеросклерозом, так и с ССЗ [271-273], а серологические тесты показали связь повышения титров антител периодонтальных бактерий с атеросклерозом [274]. Тем не менее, несмотря на предварительные данные, требуются дальнейшие исследования, чтобы понять, насколько активное лечение или профилактика периодонтита улучшают прогноз [275, 277].

3.4.8. Мигрень

Мигрень является очень распространенным заболеванием, которым страдает около 15% населения. [278]. Существует два основных типа мигрени — мигрень без ауры, которая является наиболее распространенным подтипом, и мигрень с аурой, на которую приходится около одной трети всех случаев; у многих пациентов эти две формы сосуществуют.

Имеющиеся данные показывают, что мигрень в целом связана с двукратным увеличением риска ИИ и 1,5-кратным увеличением риска ИБС [179-181, 279, 280] При этом связь с мигренью с аурой более очевидна. Учитывая достаточно молодой средний возраст населения, страдающего мигренью, абсолютное повышение риска на индивидуальном уровне невелико, но значимо на популяционном уровне из-за высокой распространенности мигрени [281].

Несколько направлений научных исследований также подтверждают увеличение сосудистого риска у лиц, страдающих мигренью, при курении [182] и использовании комбинированных гормональных оральных контрацептивов [183, 281-283]. Следовательно, женщинам с мигренью следует избегать контрацепции с использованием комбинированных гормональных оральных контрацептивов [282, 283]. Тем не менее дополнительная информация нужна, поскольку качественные исследования, оценивающие риск инсульта, связанного с использованием низких доз эстрогенов у женщин с мигренью, отсутствуют.

3.4.9. Нарушения сна и обструктивное апноэ сна

Проблемы со сном или ненормальная продолжительность сна связаны с повышенным ССР [284-286]. Что касается продолжительности сна, 7 ч кажутся оптимальными для здоровья сердечно-сосудистой системы [287].

В общей популяции распространенность нарушений сна составляет около 32,1%: 8,2% — бес-

сонница, 6,1% — парасомния, 5,9% — гиперсомния, 12,5% — синдром беспокойных ног и движения конечностей во время сна и 7,1% — связанные со сном нарушения дыхания (например, обструктивное апноэ сна (СОАС)) [288]. Все нарушения сна тесно связаны с психическими расстройствами, и в их основе лежит гипервозбуждение [289, 290].

Наиболее важным нарушением дыхания, связанным со сном, является СОАС, который характеризуется повторяющимися эпизодами апноэ, продолжительность каждого из которых превышает 10 сек. Несмотря на сильную ассоциацию СОАС с ССЗ, включая АГ, инсульт, СН, ИБС и ФП, лечение СОАС с помощью положительного давления в дыхательных путях (РАР) не помогло улучшить тяжелые СС исходы у пациентов с установленным ССЗ [291-293]. Таким образом, необходимы вмешательства, включающие изменение поведения (снижение ожирения, воздержание от алкоголя), гигиену сна и снижение стресса в дополнение к РАР [290, 294]. Что касается АГ и РАР, есть умеренное влияние РАР на уровень АД, но только у пациентов с подтвержденной с помощью СМАД резистентной АГ, которые применяют РАР >5,8 ч/ночь [295].

3.4.10. Психические расстройства

Распространенность психических расстройств среди европейского населения за 12 мес. составляет от 27% до 38% в зависимости от источников и определений [296]. Все психические расстройства (например, тревожные расстройства, соматоформные, зависимость от веществ, расстройства личности, настроения и психотические расстройства) ассоциированы с развитием ССЗ и сокращением продолжительности жизни у обоих полов [297-300]. Риск возрастает с увеличением тяжести психического расстройства, и решающее значение имеет пристальное внимание к (часто неспецифическим) симптомам [301]. ССЗ связаны с повышением риска психических расстройств примерно в 2-3 раза по сравнению со здоровым населением [115, 302]. В этом контексте скрининг следует проводить при каждой консультации (или 2-4 раза в год). Распространенность психических расстройств у пациентов с ССЗ в течение 12 мес. составляет ~40%, что приводит к значительному ухудшению прогноза [100, 108, 303, 304]. Дебют ССЗ увеличивает риск совершения самоубийства [305]. В этом контексте следует повышать настороженность на предмет симптомов тревоги и депрессии.

Точный механизм, лежащий в основе увеличения частоты ССЗ при психических расстройствах, остается неясным. Потенциально негативные эффекты связаны с нездоровым ОЖ, повышенным воздействием социально-экономических стрессоров и кардиометаболическими побочными эффектами некоторых лекарств [113], но также и с прямым воздействием системы защиты от страха, расположенной в миндалевидном теле, и других прямых патофизиологических механизмах [303]. Злоупотребление психостимуляторами (например, кокаин) является мощным триггером ишемии миокарда [306]. Кроме того, способность этих пациентов в полной мере использовать медицинскую помощь снижается из-за их психического состояния (например, неспособности доверять другим людям и обращаться за помощью, снижения приверженности) [100]. К препятствиям со стороны медицинских работников относят стигматизирующее отношение, недостаточную грамотность в области психического здоровья и отсутствие знаний в психиатрической помощи [307-309]. Хотя пациенты с психическими расстройствами имеют повышенный риск ССЗ, выявление и лечение традиционных ФР ССЗ у них проводится реже [310]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что включение психических расстройств совершенствует классические модели ССР [311, 312].

Определенные категории пациентов с трудностями в обучении и связанными с ними расстройствами (такими как синдром Дауна) имеют повышенный риск ССЗ, но, возможно, не конкретно АССЗ. Однако неравенство в отношении здоровья и распространенность ФР ССЗ могут быть выше в этих группах населения, хотя эпидемиологические исследования немногочисленны.

3.4.11. Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) связана с повышенным риском ИМ и инсульта. НАЖБП представляет собой накопление эктопического жира. Люди с НАЖБП часто имеют избыточный вес или ожирение и нередко имеют ненормальные уровни АД, глюкозы и липидов. Недавнее исследование, посвященное изучению возможности НАЖБП увеличивать риск ССЗ по сравнению с традиционными ФР [313], показывает, что после поправки на установленные ФР ассоциации не сохранялись. Тем не менее пациентам с НАЖБП следует рассчитывать ССР, проводить скрининг на СД и рекомендовать ЗОЖ с сокращением потребления алкоголя.

3.4.12. Состояния, связанные с полом

3.4.12.1. Акушерские состояния

Преэклампсия (определяемая как связанная с беременностью АГ, сопровождающаяся протеинурией) встречается в 12% всех беременностей и связана с увеличением ССР в 1,5-2,7 раза по сравнению с остальными женщинами [185, 186, 314], в то время как ОР развития АГ — 31-87, а СД — 2 [184, 185]. Не установлено, повышается ли ССР после преэклампсии вне зависимости от ФР ССЗ. Однако основание для обследования этих женщин на наличие АГ и СД весьма убедительно. В настоящее время создание от-

дельной модели риска для женщин с гипертензивными расстройствами в анамнезе не представляется необходимым, несмотря на их более высокий исходный риск [315].

АГ, связанная с беременностью, встречается в 10-15% всех беременностей. Ассоциированный с ней риск ССЗ в дальнейшем ниже, чем после преэклампсии, но все же повышен (RR 1,7-2,5) [193, 314, 316, 317]. Кроме того, повышен риск устойчивой АГ или повышения давления в будущем (RR варьируются от 2,0 до 7,2 или даже выше) [187, 318]. Опять же, корректировка на традиционные ФР была неполной. Также у этих женщин повышен риск развития СД (RR 1,6-2,0) [314, 319]. Как рождение раньше срока (RR 1,6), так и мертворождение (RR 1,5) были ассоциированы с умеренным увеличением ССР [316].

Наконец, гестационный СД значительно повышает риск будущего СД. При этом у 50% женщин с гестационным СД в течение 5 лет после беременности разовьется СД. Также они имеют двукратное повышение риска ССЗ в будущем [188, 320]. Скрининг с помощью определения глюкозы натощак или HbA_{1c} может быть предпочтительнее перорального глюкозотолерантного теста [191, 321].

3.4.12.2. Состояния, не связанные с беременностью

Синдром поликистозных яичников встречается у 5% всех женщин фертильного возраста [322, 323]. Он связан с повышенным ССР [314]. Риск развития АГ, вероятно, повышен, хотя данные противоречивы [324]. Синдром поликистозных яичников связан с более высоким риском развития СД (RR 2-4) [189, 190], что свидетельствует о целесообразности периодического скрининга СД.

Преждевременная менопауза встречается примерно у 1% женщин в возрасте до 40 лет. До 10% женщин переживают раннюю менопаузу, определяемую как менопауза, наступающая к 45 годам [314, 325]. Ранняя менопауза связана с повышенным ССР (RR 1,5) [326, 328]. Существует обратная линейная связь между ранней менопаузой и риском ИБС. Было обнаружено, что уменьшение возраста наступления менопаузы на 1 год повышает риск ИБС на 2%.

3.4.12.3. Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция (ЭД), определяемая как постоянная неспособность достигать и поддерживать эрекцию, удовлетворительную для сексуальной активности, имеет многофакторную природу. Она поражает почти 40% мужчин старше 40 лет и >50% мужчин старше 60 лет [330, 331]. Мужчины с ЭД имеют повышенный риск смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ) 1,26, 95% ДИ 1,01-1,57] и смертность от ССЗ (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,00-2,05). ЭД и ССЗ имеют общие ФР (СГХС, АГ, инсулинорезистентность и СД, курение, ожирение, метаболический синдром, малоподвижный ОЖ и депрессия) и общие патофизиологические основы этиологии и прогрессирования [332, 333].

Лекарства, используемые для предотвращения ССЗ, например антагонисты рецепторов альдостерона, некоторые ББ и тиазидные диуретики, могут вызывать ЭД [330, 332-335]. ЭД связана с субклинической сосудистой патологией [336] и предшествует ИБС, инсульту и ЗПА на период от 2 до 5 лет (в среднем 3 года). Мужчины с ЭД имеют на 44-59% более высокий общих риск ССС, на 62% — ОИМ, на 39% — инсульта и на 24-33% — смертности от всех причин, с наиболее высоким риском у пациентов с тяжелой ЭД [337-341].

Имеются убедительные доказательства необходимости оценки ССР у мужчин с ЭД [336, 342]. У мужчин с ЭД и низким или средним ССР предлагается подробная оценка профиля риска, например, с помощью оценки коронарного кальция, что, однако же пока не имеет убедительных доказательств [338, 341]. Оценка тяжести ЭД и физикальное обследование должны быть частью первой линии оценки ССР у мужчин [333, 341]. Для улучшения сексуальной функции у мужчин эффективны изменения ОЖ: энергичные физические упражнения [334, 343], улучшение питания, контроль веса и отказ от курения [343-345].

4. Факторы риска и вмешательства на индивидуальном уровне

4.1. Рекомендации по лечению: классы, уровни и свобода выбора

Перед любым началом лечения крайне важно проговорить все риски и преимущества. Информирование о рисках обсуждалось в секции 3.2.3.

Темой настоящего раздела являются преимущества терапии на индивидуальном уровне. Во всех случаях, когда рекомендации по индивидуальным вмешательствам для снижения риска являются сильными (класс I или IIa), важно понимать, что многие пациенты, получившие соответствующую информацию о своем риске (до 50% случаев, по данным некоторых исследований), сознательно отказывались от предлагаемых вмешательств. Это относится не только к мерам, связанным с ОЖ, но и к лекарственной терапии.

Очевидно, что мнение докторов насчет достаточного снижения риска, которое стоит соответствующих усилий или начала приема препарата с небольшими побочными эффектами, не всегда совпадает с мнением пациентов. Верно и обратное: не только некоторые пациенты с (очень) высоким риском могут отказываться от вмешательств, но и некоторые пациенты с низким уровнем риска могут иметь сильную мотивацию для его дальнейшего снижения. Следовательно, рекомендации по лечению никогда

Таблица 6

Цели терапии для разных групп пациентов

Группа пациентов	Цели профилактики (ШАГ 1)	Интенсификация/ дополнительные цели профилактики[a] (ШАГ 2)
Относительное здоровые лица	Для АД и липидов: инициация медикаментозного лечения на основании оценки ССР (табл. 5) или САД >160 мм рт.ст.	
<50 лет	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)	САД <130 мм рт.ст. при переносимости[b] ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) со снижением на ⩾50% у пациентов высокого риска ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижение на ⩾50% у пациентов очень высокого риска
50-69 лет	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)	САД <130 мм рт.ст. при переносимости[b] ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) со снижением на ⩾50% у пациентов высокого риска ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) и снижение на ⩾50% у пациентов очень высокого риска
⩾70 лет	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при нормальной переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл)	Специфическая коррекция ФР у пациентов ⩾70 лет см. соответствующий раздел в секции 4.
Пациенты с ХБП	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) со снижением на ⩾50% Или в соответствии с АССЗ или СД	ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у пациентов высокого риска ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пациентов очень высокого риска (см. табл. 4)
Пациенты с СГХС	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) со снижением на ⩾50% Или в соответствии с АССЗ или СД	ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) у пациентов высокого риска ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) у пациентов очень высокого риска (см. табл. 4)
Пациенты с СД 2 типа		
Хорошо контролируемый СД с недолгим анамнезом (<10 лет) без признаков ПОМ и без дополнительных ФР АССЗ	Отказ от курения и изменение образа жизни	
Без подтвержденного АССЗ или тяжелого ПОМ (см. табл. 4 для определения)	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) HbA_{1c} <7,0% (53 ммоль/моль)	САД <130 мм рт. ст. при переносимости [b] ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) со снижением на ⩾50% иНГЛТ2 или арГПП1
С подтвержденным АССЗ и/или тяжелым ПОМ (см. табл. 4 для определения	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости[b] ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) HbA_{1c} <8,0% (64 ммоль/моль) иНГЛТ2 или арГПП1 ССЗ: дезагреганты	САД <130 мм рт.ст. при нормальной переносимости[b] ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) со снижением на ⩾50% иНГЛТ2 или арГПП1 Может дополнительно рассматриваться новая терапия: ДАТТ, двойное ингибирование антитромботических путей Колхицин, ЭПК
Пациенты с подтвержденным АССЗ	Отказ от курения и изменение образа жизни САД <140 мм рт.ст. с снижением до 130 при нормальной переносимости[b] Интенсивная пероральная липидснижающая терапия со снижением ХС-ЛНП на ⩾50% и уровнем ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) Дезагреганты	САД <130 мм рт.ст. при нормальной переносимости[b] ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) Может дополнительно рассматриваться новая терапия: ДАТТ, двойное ингибирование антитромботических путей Колхицин, ЭПК

Примечание: [a] — в зависимости от 10-летнего (резидуального) риска и/или расчета пожизненной пользы (детально в табл. 4), сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента. Уровни доказательности целей после интенсификации варьируют, см. рекомендации в таблицах секции 4.6 и 4.7. Для ХБП и СГХС целевые уровни ХС-ЛНП из рекомендаций ESC/EAS по лечению дислипидемий [3]; [b] — целевое значение офисного ДАД <80 мм рт.ст.

Сокращения: АД — артериальное давление, арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий глюкозного котранспортера 2, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭПК — эйкозапентоеновая кислота, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, EAS — European Atherosclerosis Society, ESC — European Society of Cardiology.

не являются “обязательными” для пациентов (очень) высокого риска, а вмешательства никогда не “запрещаются” для пациентов с низким или умеренным риском. Имеются данные о том, что по сравнению с мужчинами большинство женщин мало осведомлены о риске ССЗ и необходимости терапевтических вмешательств. Это требует усилий по повышению осведомленности, оценке рисков и лечению женщин [52, 346-351].

4.2. Оптимизация управления сердечно-сосудистыми рисками

4.2.1. Цели коммуникации врача и пациента

Врачам необходимо предоставлять пациентам персонализированные инструкции с целью улучшения их осведомленности, поощрения изменения ОЖ и поддержки приверженности к медикаментозной терапии. Применение этого в повседневной практике имеет различные препятствия [352]. Способность пациентов вести ЗОЖ зависит от когнитивных и эмоциональных факторов, значимости диагноза или симптомов, социально-экономических факторов, уровня образования и психического здоровья. Осознаваемая предрасположенность к болезни и ожидаемая тяжесть последствий также являются важными составляющими мотивации пациента [353].

4.2.2. Как улучшить мотивацию?

Полезны коммуникативные стратегии, такие как мотивационное интервью [354]. Консультации могут проводиться с участием члена семьи или друга, особенно для пожилых пациентов. Контакт имеет первостепенное значение: сконцентрироваться перед приветствием; внимательно слушать; договориться о наиболее важном; связать с анамнезом человека; исследовать эмоции [355]. Принцип OARS (открытые вопросы, подтверждение, рефлексивное слушание и обобщение) помогает пациентам выражать свое восприятие, а врачам — обобщать. SMART (конкретный, измеримый, достижимый, реалистичный, своевременный) принцип может помочь в постановке целей по изменению поведения [353, 356]. Медицинские работники должны учитывать способности, возможности (физические, социальные или экологические) и мотивацию для изменения поведения [357]. Рекомендуются мультидисциплинарные поведенческие подходы, сочетающие знания и навыки разных лиц, осуществляющих уход [358].

4.2.3. Оптимизация приверженности к терапии

Приверженность к лечению колеблется от 50% для первичной профилактики АССЗ до 66% — для вторичной [359]. Врачи должны учитывать несоблюдение режима лечения у каждого пациента и беспристрастно выяснять это [360]. Примерно в 9% случаев АССЗ в Европе наблюдается плохая приверженность к лечению [361]. К факторам, способствующим несоблюдению режима лечения, относятся полипрагмазия, сложность схем приема лекарств/дозировок, плохие отношения между врачом и пациентом, непринятие болезни, ожидания по поводу последствий и побочных эффектов, интеллектуальные/когнитивные способности, психические расстройства, физические ограничения, финансовые аспекты и одиночество [360, 362364]. Важно, что только существенное снижение риска мотивирует пациентов к профилактическому медикаментозному лечению, устраняя необходимость в соответствующем обсуждении рисков [365, 366]. Депрессия — еще один важный фактор, и ее адекватное лечение улучшает приверженность [367, 368]. Приложения для мобильных телефонов могут улучшить как приверженность к лечению, так и поведенческие изменения [369]. Их использование просто и, вероятно, экономически оправданно [370].

4.2.4. Цели лечения

В следующих разделах обсуждаются различные аспекты индивидуального лечения. В таблице 6 приведены цели лечения и некоторые ключевые вмешательства для различных групп пациентов. Дополнительную информацию о группах риска и принципе поэтапного подхода к целевым показателям см. В Разделе 3.2.3.1. Для получения подробной информации о целях лечения, способах их достижения, сильных сторонах рекомендаций и уровнях доказательств перейдите в соответствующие подразделы.

4.3. Оптимизация образа жизни

4.3.1 Физическая активность и упражнения

Рекомендации по ФА

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Взрослым любого возраста для снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендовано стремиться по крайней мере к 150-300 мин аэробной ФА умеренной интенсивности в неделю или 75-150 мин интенсивных нагрузок или эквиваленту из их сочетания	I	A
Взрослые, которые не могут выполнять 150 мин ФА средней интенсивности в неделю, должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья [373, 374]	I	B
Для снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендуется сократить время сидячего ОЖ, чтобы в течение дня иметь хотя бы легкую ФА	I	B
Для снижения общей смертности в дополнение к аэробной ФА рекомендуется выполнять упражнения с сопротивлением 2 или более дней в неделю [378, 379].	I	B

Для увеличения ФА следует рассмотреть такие изменения ОЖ, как групповое или индивидуальное обучение, методы изменения поведения, консультации по телефону и использование носимых устройств отслеживания активности [380, 382]	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ОЖ — образ жизни, ФА — физическая активность.

ФА снижает риск многих неблагоприятных последствий для здоровья и ФР для всех возрастов и обоих полов. Существует обратная зависимость между ФА от умеренной до сильной и смертностью от всех причин, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, а также частотой возникновения СД 2 типа [371-373, 383-387].Снижение риска продолжается во всем диапазоне объема ФА, и степень снижения риска наиболее выражена у наименее активных людей [371, 374, 386, 387]. Более подробную информацию о рекомендации физических нагрузок можно найти в недавнем Руководстве ESC [388].

4.3.1.1 Рекомендации по ФА

Физические нагрузки следует оценивать индивидуально и назначать с указанием частоты, интенсивности, времени (продолжительности), типа и усиления. Рекомендации относительно скрининга перед участием в физических упражнениях можно найти в предыдущем руководстве ESC [388]. Вмешательства, основанные на бихевиоральной теории, такие как постановка целей, пересмотр целей, самоконтроль и обратная связь, показали влияние на изменение уровня ФА и уменьшение сидячего ОЖ [372, 380, 381]. Использование носимого трекера активности также может способствовать увеличению ФА [382]. Наиболее важно поощрять деятельность, которая нравится людям и/или которую они могут включить в свой распорядок дня, поскольку такая деятельность с большей вероятностью будет постоянной.

4.3.1.2. Аэробная ФА

Примеры аэробной ФА включают ходьбу, бег трусцой, езду на велосипеде и т.д. [389]. Взрослым рекомендуется выполнять не менее 150-300 мин ФА средней интенсивности в неделю или 75-150 мин ФА высокой интенсивности, или их эквивалентной комбинации, в течение всей недели [371, 372]. Дополнительные преимущества дает еще большее количество ФА. Тем не менее следует поощрять практику ФА у лиц, не способных выполнить минимум. Людям, ведущим малоподвижный ОЖ, рекомендуется постепенное повышение уровня ФА. Если пожилые люди или люди с хроническими заболеваниями не могут достичь 150 мин ФА средней интенсивности в неделю, они должны быть настолько активными, насколько позволяют их возможности и условия [371-375, 384, 385]. Даже ФА, накопленная из подходов по <10 мин, ассоциируется с благоприятным исходом, включая снижение смертности [371, 390]. ФА может выражаться в абсолютных или относительных величинах [389]. Абсолютная интенсивность — это количество энергии, затрачиваемое на минуту ФА, оцениваемое по потреблению кислорода в единицу времени (мл/мин или л /мин) или метаболическим эквивалентом задания (MET). Доступен список затрат энергии в значениях MET для различных видов деятельности [391]. Абсолютный показатель не учитывает индивидуальные факторы, такие как масса тела, пол и уровень физической подготовки.

Относительная интенсивность определяется на основе максимальных (пиковых) усилий человека,

Таблица 7

Классификация интенсивности физических нагрузок и примеры абсолютного и относительного уровней интенсивности

Абсолютная интенсивность			Относительная интенсивность		
Интенсивность	**MET**	**Примеры**	**%ЧССмакс**	**СВН (Шкала Борга)**	**“Тест разговора”**
Легкая	1,1-2,9	Ходьба <4,7 км/ч, легкая работа по дому.	57-63	10-11	
Умеренная	3-5,9	Ходьба в умеренном или быстром темпе (4,8-6,5 км/ч), медленная езда на велосипеде (15 км/ч), малярные работы/декорирование, работа пылесосом, садоводство (кошение газона), гольф, теннис (парный), бальные танцы, аква-аэробика.	64-76	12-13	Дыхание учащенное, но пациент может говорить полными предложениями.
Интенсивная	⩾6	Быстрая ходьба на беговой дорожке, бег трусцой или обычный бег, езда на велосипеде >15 км/ч, интенсивное садоводство (копание земли, работа мотыгой), плавание по дорожкам, теннис (одиночный).	77-95	14-17	Дыхание очень тяжелое, пациенту некомфортно говорить.

Примечание: MET (метаболический эквивалент) оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленное на энергопотребление покоя: 1 MET соответствует 3,5 мл кислорода $кг^{-1}мин^{-1}$ VO2. СВН — субъективно воспринимаемая напряженность (20-балльная шкала Борг); %ЧССмакс — процент от измеренной или предполагаемой максимальной ЧСС (“220 — возраст”), VO_2 — потребление кислорода. Адаптировано из [392].

например процент кардиореспираторной пригодности (% VO_2 max), процент максимальной (пиковой) частоты сердечных сокращений (% ЧССмакс) или субъективно воспринимаемая напряженность по шкале Борга. Менее подготовленным людям для выполнения той же деятельности обычно требуется более высокий уровень усилий, чем людям физически развитым. Измерение относительной интенсивности необходимо для индивидуальной рекомендации по ФА [389]. Классификация как для абсолютной, так и для относительной интенсивности и примеры представлены в таблице 7.

4.3.1.3. Упражнения на сопротивление

Упражнения на сопротивление в дополнение к аэробной ФА связаны с более низким риском общих ССС и общей смертности [378, 379, 393-395]. Предлагаемая рекомендация — от одного до трех подходов по 8-12 повторений с интенсивностью 60-80% от индивидуального максимума в первой попытке, с частотой не менее 2 дней в неделю в виде 8-10 разнообразных упражнений с участием каждой из основных групп мышц. Пожилым или нетренированным лицам рекомендуется начинать с одного подхода из 10-15 повторений с 40-50% от максимума первого подхода [389]. Кроме того, пожилым людям рекомендуется выполнять многокомпонентную ФА, которая сочетает в себе аэробные упражнения, укрепление мышц и упражнения на равновесие для предотвращения падений [372].

4.3.1.4. Сидячий ОЖ

Малоподвижный ОЖ связан с большим риском нескольких основных хронических заболеваний и смертности [371, 372, 375-377, 396-399]. Физически малоподвижным взрослым людям скорее всего принесет пользу даже 15 мин легкой физической нагрузки в день. Существуют неоднозначные данные, позволяющие предположить, что периоды ФА, прерывающие малоподвижный ОЖ, связаны с последствиями для здоровья [375, 398, 400].

4.3.2. Питание и алкоголь

Рекомендации по питанию и алкоголю

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Всем рекомендуется здоровое питание в качестве краеугольного камня профилактики ССЗ [401, 402].	I	A
Рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов для снижения риска ССЗ [403,404].	I	A
С целью снижения риска ССЗ рекомендована замена насыщенных жиров на ненасыщенные [405-409].	I	A
Рекомендовано ограничение употребления соли для снижения АД и ССР [410].	I	A
Рекомендовано употребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые, фрукты, овощи, бобовые и орехи [411, 412].	I	B
Рекомендовано ограничение употребления алкоголя до 100 г в неделю [413-415].	I	B
Рекомендовано употребление рыбы, преимущественно жирных сортов, по крайней мере 1 раз в неделю, и ограничение (обработанного) мяса [406, 416-418]	I	B
Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в частности сахаросодержащих напитков, максимум до 10% от потребляемой энергии [419, 420].	I	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Характер питания влияет на ССР преимущественно через ФР, такие как липиды, АД, вес и СД [401, 402]. В таблице 8 собраны характеристики здорового питания. Хотя рекомендации по нутриентам и питанию важны для сердечно-сосудистого здоровья, увеличивается интерес к экологической устойчивости, что выражается в поддержке перехода от животной к более растительной диете [411, 412].

Таблица 8

Характеристики здорового питания

Основой питания является преимущественно растительная пища, а не животная
Насыщенные жирные кислоты составляют <10% суточной калорийности и замещаются ПНЖК, МНЖК и цельнозерновыми углеводами
По возможности следует минимизировать количество трансненасыщенных жирных кислот, исключая их поступление из обработанных пищевых продуктов.
<5 г поваренной соли в день
30-45 г пищевых волокон в день, предпочтительно из цельнозерновых продуктов
⩾200 г фруктов в день (⩾2-3 порций)
⩾200 г овощей в день (⩾2-3 порций)
Ограничение употребления красного мяса до 350-500 г в неделю, особенно следует минимизировать количество обработанного мяса
Рекомендуется употреблять рыбу 1-2 раза в неделю, особенно жирную
30 г несоленых орехов в день
Ограничение употребления алкоголя до 100 г в неделю
Не рекомендуется употреблять сахаросодержащие напитки, такие как безалкогольные напитки и фруктовые соки

Сокращения: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты.

4.3.2.1. Жирные кислоты

При адекватной замене насыщенных жиров риск ИБС снижается (рис. 10). Это также относится к замене мясных и молочных продуктов [406, 407]. Полиненасыщенные жиры (-25%), мононенасыщен-

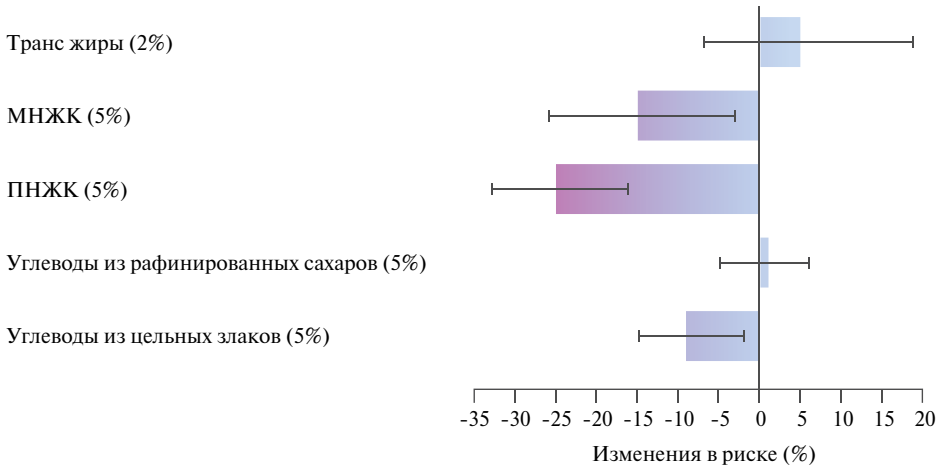


Рис. 10. Расчетное изменение риска ИБС в процентах при изокалорийной замене насыщенных жиров другими типами жиров или углеводов.
Примечание: воспроизведено из Sacks et al. [409].
Сокращения: МНЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

ные жиры (-15%) и, в меньшей степени, углеводы цельного зерна (-9%) были связаны с уменьшением риска ИБС при изокалорийной замене пищевых насыщенных жиров [408, 409] Снижение потребления насыщенных жирных кислот до менее 10% энергии может иметь дополнительные преимущества [405]. Однако эффект снижения уровня ХС-ЛНП при замещении полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на насыщенные жиры кислот может быть меньше у людей с ожирением (5,3%), чем у людей с нормальным весом (9,7%) [421].

Трансжирные кислоты, образующиеся при промышленной переработке жиров, неблагоприятно влияют на общий ХС (повышают) и ХС-ЛВП (снижают). В среднем увеличение трансжиров на 2% от общей калорийности пищевого рациона приводит к увеличению риска ИБС на 23% [422]. Комиссия Европейского союза установила верхний предел в 2 г на 100 г жира, что отмечено в постановлении (апрель 2019г) (https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_Nutrition/rans-fat-food_en).

Соблюдение рекомендаций по снижению потребления насыщенных жиров сопровождается уменьшением потребления ХС с пищей.

4.3.2.2. Минералы и витамины

Снижение потребления соли может снижать САД в среднем на 5,8 мм рт.ст. у пациентов с АГ и на 1,9 мм рт.ст. у пациентов с нормальным давлением [410].

При изучении DASH диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension) была показана дозозависимая взаимосвязь между уменьшением потребления поваренной соли и снижением АД [423]. По данным метаанализа, снижение употребления соли на 2,5 г/день привело к 20% сокращению атеросклеротических ССС (RR 0,8) [410]. Обсуждается U-образная или J-образная связь между низким потреблением соли и АССЗ [424]. Наличие заболеваний и недоедание могут объяснять как низкое потребление пищи и соли, так и увеличение частоты АССЗ [410, 425, 426] Совокупные данные оправдывают сокращение потребления соли для предотвращения ИБС и инсульта.

В большинстве западных стран потребление соли высокое (около 9-10 г/день), тогда как рекомендуемая максимальная доза составляет 5 г/день, а оптимальная — 3 г/день. Снижение потребления поваренной соли может быть достигнуто путем уменьшения употребления полуфабрикатов и выбора в пользу основных продуктов питания, а также путем снижения содержания поваренной соли в пище (см. Раздел 5.2.2).

Употребление калия (например, во фруктах и овощах) благоприятно влияет на АД и снижает риск инсульта (RR 0,76) [427].

Что касается витаминов, наблюдательные исследования показали обратную связь между витаминами А и Е и риском АССЗ. Однако интервенционные испытания не подтвердили эти выводы. Кроме того, клинические исследования добавок с витаминами В (В6, фолиевая кислота и В12) и витаминами С и D не показали положительных эффектов [428, 429].

4.3.2.3. Пищевые волокна

Повышение потребления клетчатки на каждые 7 г/день приводит к снижению риска ИБС на 9% (RR 0,91) [430]. Более высокое потребление клетчатки на 10 г в день было связано с уменьшением риска инсульта на 16% (RR 0,84) и снижением риска СД 2 типа на 6% (RR 0,94).

При повышении ежедневного приема пищевых волокон на 7 г/день риск ИБС снижается на 9% (RR 0,91), а при повышении на 10 г/день риск инсульта

снижается на 16% (RR 0,84), риск СД 2 типа — на 6% (RR 0,94) [431, 432]. Употребление большого количества пищевых волокон приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии после высокоуглеводной пищи и снижению триглицеридов (ТГ).

4.3.2.4. Отдельные продукты и продуктовые группы

4.3.2.4.1. Фрукты, овощи и бобовые

Метаанализ показал снижение риска смертности от ССЗ на 4% на каждую дополнительную порцию фруктов (эквивалент 77 г) или овощей (эквивалент 80 г) в день, тогда как смертность от всех причин не снижалась далее даже при употреблении более чем 5 порций.

Метаанализ показал уменьшение риска инсульта на 11% при употреблении 3-5 порций фруктов и овощей в день и на 26% при употреблении более чем 5 порций по сравнению с употреблением менее трех порций [435, 436].

Однократная порция зернобобовых (бобовых) в день уменьшает уровень ХС-ЛНП на 0,2 ммоль/л и снижает риск ИБС [437, 438].

4.3.2.4.2. Орехи

По результатам метаанализа проспективных когортных исследований, употребление орехов в количестве 30 г/день снижает риск АССЗ на 30%. И бобовые, и орехи содержат клетчатку и другие биологически активные вещества [43].

4.3.2.4.3. Мясо

Как с точки зрения здоровья, так и с точки зрения заботы об окружающей среде рекомендуется ограничение потребления мяса, особенно обработанного [411]. Уменьшение потребления красного мяса может оказывать незначительное влияние или вообще не влиять на основные кардиометаболические исходы [416]. Однако замена красного мяса высококачественной растительной пищей (например, орехами, соей и бобовыми) действительно улучшает концентрацию ХС-ЛНП [406]. Недавний анализ показал, что более высокое потребление обработанного мяса и необработанного красного мяса связано с повышенным риском АССЗ на 7% и 3%, соответственно [417]. При ограничении потребления обработанного мяса также уменьшается потребление соли. Всемирный фонд исследования рака рекомендует ограничить потребление красного мяса до 350-500 г в неделю [439].

4.3.2.4.4. Рыба и добавки из рыбьего жира

Исследования показывают, что употребление в пищу рыбы, особенно богатой n-3 ПНЖК, хотя бы один раз в неделю снижает риск ИБС на 16% [418], а употребление рыбы два-четыре раза в неделю на 6% уменьшает риск инсульта [440]. Наибольший риск наблюдался при отсутствии рыбы в рационе или очень низком ее потреблении. Несколько метаанализов и недавний Кокрановский обзор не показали положительного влияния рыбьего жира на СС исходы и/или смертность [441, 443] хотя наблюдалось 7% снижение риска событий, связанных с ИБС. Метаанализ 13 РКИ включал результаты VITAL (витамин D и Omega-3 Trial), ASCEND (исследование ССС при СД) и REDUCE-IT (уменьшение ССС с эйкозапента этилом, интервенционное исследование) [444]. В анализе, за исключением REDUCE-IT, рыбий жир снижал общую АССЗ (RR 0,97) смертность и смертность от ССЗ (RR 0,92) [444]. Включение REDUCE-IT (исследование, проведенное на участниках с высоким уровнем ТГ, сравнение очень высоких доз эйкозапента этила по сравнению с плацебо на минеральном масле) усилило результаты [444]. Однако это единственное исследование, в котором изучалась высокая доза эйкозапента этила, и были вопросы относительно выбора плацебо. Совсем недавно STRENGTH (исследование долгосрочных результатов оценки резидуального риска применения статинов с Epanova у пациентов с высоким ССР и гипертриглицеридемией) не смогло продемонстрировать преимущества комбинированного препарата эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот [445].

4.3.2.4.5. Алкогольные напитки

Верхний предел безопасного потребления спиртных напитков — около 100 г чистого алкоголя в неделю. Как это переводится в количество порций, зависит от их объема, стандарты последнего различаются в зависимости от страны, в основном от 8 до 14 г на порцию. Этот предел одинаков и для мужчин, и для женщин [413]. Употребление алкоголя сверх него снижает продолжительность жизни.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, более высокое потребление алкоголя примерно линейно связано с повышенным риском всех подтипов инсульта, ИБС, СН и нескольких менее распространенных подтипов ССЗ, но примерно логарифмически связано с более низким риском развития ИМ [413]. Более того, исследования с менделевской рандомизацией не подтверждают возможную защитную роль умеренных доз алкоголя против ААСЗ в сравнении с полным отказом от него, подтверждая, что самый низкий риск сердечно-сосудистых исходов наблюдается у лиц, не употребляющих алкоголь, и что любое его количество равномерно увеличивает АД и ИМТ [414, 415]. Эти данные ставят под сомнение теорию о том, что умеренное потребление алкоголя всегда связано с более низким риском ССЗ.

4.3.2.4.6. Безалкогольные напитки и сахар

Регулярное употребление сладких напитков (то есть две порции в день по сравнению с одной порци-

ей в месяц) было связано с 35% повышением риска ИБС у женщин в исследовании Nurses' Health Study (исследование здоровья медсестер), тогда как напитки, подслащенные заменителями сахара, не имели связи с ИБС. В когорте EPIC (Европейское проспективное исследование рака и питания) как искусственно подслащенные безалкогольные напитки, так и сахаросодержащие безалкогольные напитки были связаны со смертностью от всех причин в то время, как только первые были связаны с болезнями кровообращения [419]. ВОЗ рекомендует получать не более 10% калорий из углеводов (моно- и дисахаридов), включая добавленные сахара и сахара, имеющиеся во фруктах и фруктовых соках.

4.3.2.4.7. Кофе

Нефильтрованный кофе содержит кафестол и кавеол, повышающие уровень ХС-ЛНП, и может быть связан с 25% повышением риска смертности от ССЗ при потреблении девяти или более порций в день [446]. Нефильтрованный кофе включает вареный, греческий и турецкий кофе, а также кофе эспрессо. Умеренное потребление кофе (3-4 чашки в день), вероятно, не вредно, возможно, даже умеренно полезно [447].

4.3.2.4.8. Функциональные продукты

Функциональные продукты, содержащие фитостеролы (растительные стеролы и станолы), эффективны в снижении уровня ХС-ЛНП в среднем на 10% при употреблении их в количестве 2 г/день [448]. ХС-снижающий эффект развивается дополнительно к диете с низким содержанием жиров или использованию статинов. Исследования с клиническими конечными точками пока не проводились.

Добавки из красного дрожжевого риса не рекомендуются и даже могут вызывать побочные эффекты [449].

4.3.2.4.9. Диетические модели

Изучение влияния диетической модели теоретически показывает общее защитное воздействие диеты.

Средиземноморская диета включает потребление большого количества фруктов, овощей, бобовых, цельнозерновых продуктов, рыбы и оливкового масла, умеренное потребление алкоголя и низкое потребление мяса (красного), молочных продуктов и насыщенных жирных кислот. Приверженность средиземноморской диете связана со снижением риска развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности на 10% и снижением смертности от всех причин на 8% [403]. Следование средиземноморской диете, обогащенной орехами, в течение 5 лет снижало риск ССЗ на 28%, а диете, обогащений оливковым маслом extra virgin — на 31% по сравнению с контрольной диетой [404].

Кроме того, переход от рациона питания, в большей степени основанного на продуктах животного происхождения, к преимущественно растительному типу питания может снизить риск ССЗ [411].

4.3.3. Вес и состав тела

Рекомендации по снижению веса тела

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Людям с избыточным весом и лицам с ожирением рекомендуется снижение веса для уменьшения АД, дислипидемии и риска СД 2 типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР [450, 451].	I	A
Несмотря на то, что множество диет эффективны для похудания, с точки зрения ССР в течение длительного периода рекомендуется придерживаться здорового питания [452, 454].	I	A
Следует рассмотреть возможность бариатрической хирургии для лиц с ожирением и высоким риском при отсутствии эффекта от изменения ОЖ на снижение и удержание веса [455].	IIa	B

Сокращения: АД — артериальное давление, ОЖ — образ жизни, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

4.3.3.1. Цели и методы лечения

Хотя основными направлениями лечения ожирения являются диета, физические упражнения и изменение ОЖ, зачастую этого недостаточно для достижения долгосрочных результатов. Тем не менее поддержание даже умеренной потери веса (на 5-10% от исходного уровня) благотворно влияет на ФР, включая АД, липиды и контроль гликемии [450, 451], а также на преждевременную смертность от всех причин [456]. Потеря веса связана с более низкой заболеваемостью, но более высокой смертностью среди (биологически) пожилых людей ("парадокс ожирения"). В этой группе следует меньше делать упор на похудание и больше на поддержание мышечной массы и правильное питание.

4.3.3.2. Диеты для снижения веса

Ограничение энергии — краеугольный камень в снижении веса. ФА необходима для поддержания потери веса и предотвращения обратного набора, но не рассматривается в этой главе. Гипокалорийные диеты можно разделить на следующие категории:

1. Диеты, направленные на уменьшение риска ССЗ, включая растительные [457, 458] и гипокалорийные средиземноморские диеты, [458, 459] с изменениями, соответствующими доступности продуктов питания и предпочтениям в данной местности.

2. Изменения жирового и углеводного макронутриентного состава рациона, включая диеты с низким или очень низким содержанием углеводов

(с 50-130 г углеводов и 20-49 г углеводов в день соответственно), диеты с умеренным содержанием углеводов (>130-225 г углеводов/день) и диеты с низким содержанием жиров (<30% энергии из жиров).

3. Диеты с высоким содержанием белка для сохранения сухой мышечной массы и увеличения сытости.

4. Диеты, ориентированные на определенные группы продуктов (например, увеличение количества фруктов и овощей или отказ от рафинированного сахара).

5. Диеты, ограничивающие потребление энергии на определенные периоды времени, например, 2 дня в неделю или через день (интервальное голодание), или в определенные часы дня (питание, ограниченное по времени).

Эти диеты дают в целом сходную краткосрочную потерю веса [452-454]. К 12 мес. эффекты имеют тенденцию уменьшаться [453], однако при средиземноморской диете, как правило, сохраняются. Качество питательных веществ в рационе, например, замена насыщенных жиров ненасыщенными (см. Раздел 4.3.2.1) и включение богатых клетчаткой углеводов [460], определяет, является ли диета здоровой в долгосрочной перспективе.

Диеты с низким или очень низким содержанием углеводов могут иметь преимущества в отношении контроля аппетита, снижения уровня ТГ и снижения количества лекарств от СД 2 типа [461]. Такие диеты могут быть кетогенными и требовать медицинского или, по крайней мере, диетического контроля. Исследования продолжительностью >2 лет очень редки. Следует избегать чрезмерного потребления углеводов в долгосрочной перспективе. Замена углеводов растительными жирами и белками имеет преимущество перед животными белками и жирами [462]. Интервальное голодание приводит к потере веса, эквивалентной постоянному ограничению энергии, если совпадает по потреблению энергии [463].

Лекарства, одобренные в Европе для снижения веса (орлистат, налтрексон/бупропион, высокие дозы лираглутида) могут дополнять изменение ОЖ для достижения похудания и поддержания здоровья, хотя иногда и за счет побочных эффектов. Метаанализ похудания с помощью препаратов показал положительное влияние на АД, гликемический контроль и смертность от АССЗ [464].

Очень эффективным вариантом лечения ожирения высокой степени или ожирения при сопутствующих заболеваниях является бариатрическая хирургия. Метаанализ показал, что у пациентов после бариатрических операций риск общей смертности, смертности от АССЗ и рака был на 50% меньше по сравнению с людьми такого же веса без хирургического вмешательства [455].

4.4. Психическое здоровье и психосоциальное окружение

Рекомендации по психологическому здоровью и психосоциальным вмешательствам на индивидуальном уровне

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с психическими расстройствами требуются повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению ОЖ и терапии [3, 465].	I	C
Пациентам с АССЗ и психическими расстройствами рекомендуются научно обоснованная психиатрическая помощь и междисциплинарное взаимодействие [100, 113, 466].	I	B
Пациентов с АССЗ и стрессом следует направлять к специалистам по психотерапевтическому управлению стрессом для улучшения исходов ССЗ и уменьшения симптомов стресса [467-469].	IIa	B
Пациентам с ИБС и большой депрессией средней — тяжелой степени следует рассмотреть назначение антидепрессантов из группы СИОЗС [470, 471].	IIa	B
У пациентов с СН и большой депрессией СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, а также трициклические антидепрессанты не рекомендованы [472, 473][c].	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — разъяснения к данной рекомендации даны в дополнительных материалах секции 2.1.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОЖ — образ жизни, СН — сердечная недостаточность, СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

Изменение ОЖ снижает риск ССЗ, а также улучшает психологическое здоровье. Например, на исходы депрессии положительно влияют как отказ от курения [474, 475] и лечебная физкультура [113, 476], так и здоровое питание [477]. Имеющие доказательную базу мероприятия по прекращению курения, увеличению ФА и улучшению питания считаются полезными и применимыми для людей с психическими расстройствами [465, 478-480].

Психические расстройства связаны с повышенным ССР и худшим прогнозом у пациентов с ССЗ из-за ССС или других причин смерти, включая самоубийство [100, 113, 305]. Психотерапевтические методы лечения эффективно уменьшают симптомы стресса и улучшают качество жизни. В нескольких наблюдательных исследованиях показано, что лечение или ремиссия депрессии снижают риск ССЗ [113, 481, 484]. Психологическая помощь у пациентов с ИБС может снизить сердечную смертность (RR 0,79) и облегчить психологические симптомы [466]. Психотерапия, направленная на управление стрессом у пациентов с АССЗ, улучшает исходы ССЗ. В SUPRIM (проект “Вторичная профилактика в первичной медико-санитарной помощи Упсалы”) у па-

циентов в группе вмешательства частота фатальных и нефатальных ССС АССЗ (отношение рисков (ОР) 0,59)] и повторных ИМ (ОР 0,55) была ниже на 41% [467]. В SWITCHD (Стокгольмское исследование вмешательства у женщин при ИБС) вмешательство привело к существенному снижению общей смертности (ОШ 0,33) [468]. Недавнее контролируемое РКИ показало, что кардиологическая реабилитация, усиленная контролем над стрессом, привела к значительному сокращению событий АССЗ по сравнению со стандартной кардиореабилитацией (КР) (ОР 0,49) [469]. Что касается психофармакотерапии пациентов с ИБС и депрессией, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина снижает частоту повторной госпитализации ИБС (коэффициент риска 0,63) и смертность от всех причин (коэффициент риска 0,56) [470]. Недавнее контролируемое РКИ показало, что у пациентов с ОКС и депрессией лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, эсциталопрамом, приводило к более низкому уровню комбинированной конечной точки смертности от всех причин, миокардиального инфаркта или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (ОР 0,69) [471]. Совместная помощь пациентам с ИБС и депрессией оказывает небольшое положительное влияние на депрессию, но значительно снижает краткосрочные серьезные ССС [485].

Что касается побочных эффектов психофармакологического лечения, многие психотропные препараты связаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти [486]. У пациентов с СН антидепрессанты связаны с повышенным риском сердечной и общей смертности (ОР 1,27; подробности см. в дополнительных материалах к Разделу 4.4) [472]. Следовательно, пациенты с АССЗ со сложными психическими расстройствами, особенно нуждающиеся в лечении психиатрическими препаратами, нуждаются в междисциплинарном сотрудничестве.

4.5. Отказ от курения

Рекомендации по отказу от курения

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендовано прекратить любое курение, т. к. курение является сильным и независимым ФР, вызывающим ССЗ [487, 488].	I	A
Курильщикам следует предлагать помощь с наблюдением, назначением препаратов, замещающих никотин (варениклин, бупропион), по отдельности или в комбинации [489-494].	IIa	A
Отказ от курения рекомендован вне зависимости от набора веса, так как прибавка в весе не уменьшает пользы прекращения курения для АССЗ [495].	I	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска.

Таблица 9

Очень короткая рекомендация по отказу от курения

Очень короткие советы по прекращению курения — это проверенное 30-секундное клиническое вмешательство, разработанное в Великобритании, которое выявляет курильщиков, дает им советы о способе отказа от курения, и поддерживает последующие попытки.
Три элемента очень краткой рекомендации:
• СПРОСИТЕ — установление и запись статуса курения
• СОВЕТУЙТЕ — посоветуйте, как лучше всего бросить
• ДЕЙСТВУЙТЕ — предлагайте помощь

4.5.1. Отказ от курения

Отказ от курения является потенциально самой эффективной из всех профилактических мер со значительным снижением частоты ИМ (повторных) или смертности [487, 488] Прирост продолжительности жизни в годах без ССЗ существенен во всех возрастах, а преимущества еще очевиднее, если принимать во внимание другие последствия курения. С 45 лет прирост на 3-5 лет сохраняется у мужчин до 65 лет и у женщин до 75 лет (рис. 11). Даже при курении >20 сигарет в день отказ от курения снижает ССР в течение 5 лет, хотя он остается повышенным и после 5 лет. Общая польза для здоровья будет еще больше из-за улучшения аспектов здоровья, не связанных с ССЗ.

Всем курящим необходимо рекомендовать отказ от курения. Также, по возможности, следует избегать пассивного курения. Очень краткая рекомендация может быть полезной в условиях ограниченного времени (табл. 9). Основной стимул к прекращению курения возникает во время диагностики или лечения ССЗ. Мотивирование человека на попытку бросить курить, краткое повторение сердечно-сосудистых и других преимуществ отказа от курения, а также согласование конкретного плана с последующим наблюдением — это вмешательства с доказательной базой.

Курильщики после отказа могут рассчитывать на прибавку в весе в среднем на 5 кг, но польза для здоровья от отказа от табака перевешивает риски, связанные с увеличением веса [495]. Устойчивое курение или повторные неудачные попытки отказа от курения часто встречается у пациентов с ИБС, особенно у больных с тяжелой депрессией и воздействием окружающей среды [498]. Терапия по управлению настроением может улучшить результаты у пациентов с депрессией, текущей или в анамнезе [499].

4.5.2. Применение препаратов по принципам доказательной медицины

Всем курильщикам, согласным на такой вариант лечения, следует рассмотреть вопрос о лекарственной поддержке отказа от курения. Лекарства с доказательной базой включают никотинзаместительную терапию (НЗТ), бупропион, вареникlин и цитизин

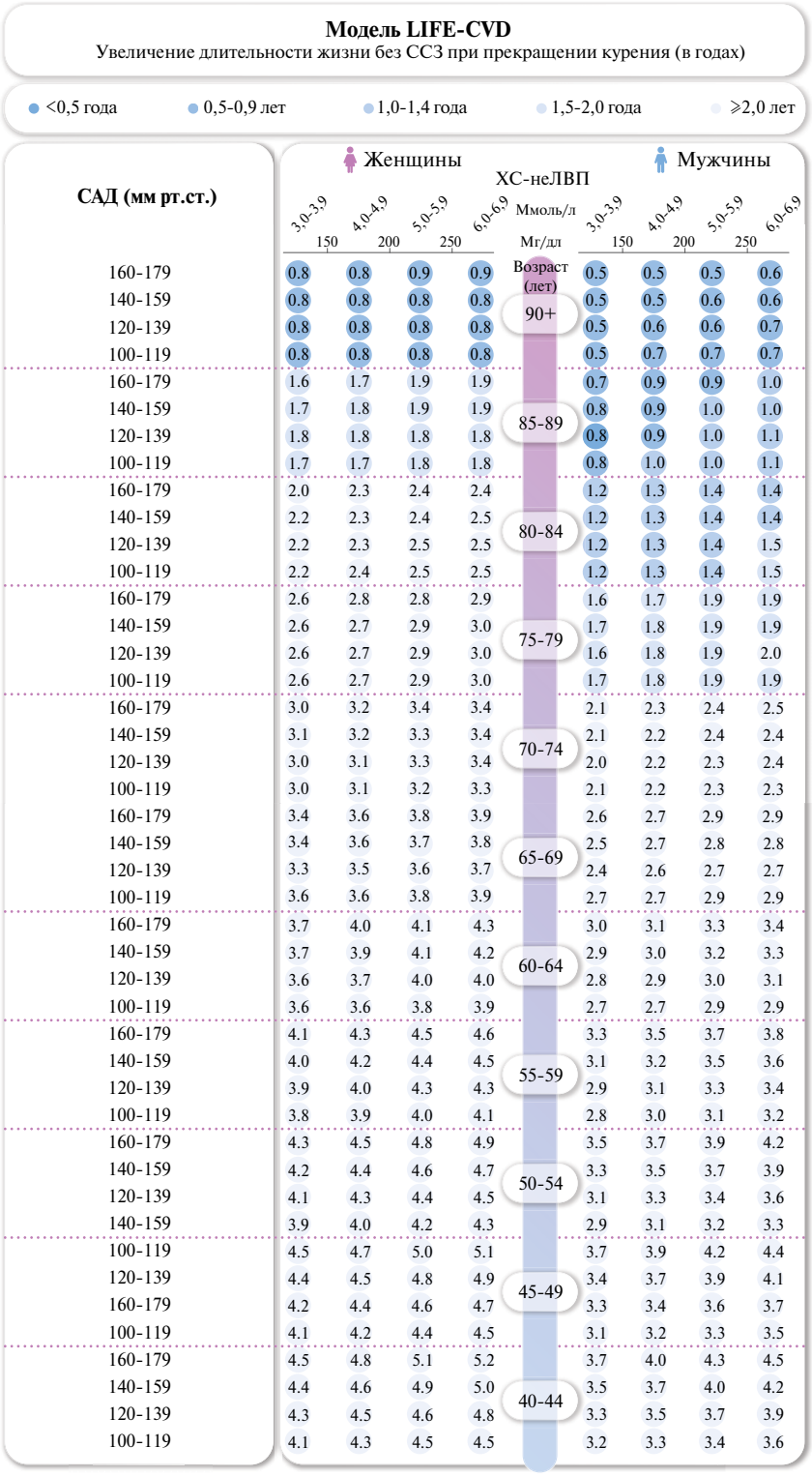


Рис. 11. Пожизненная польза отказа от курения в предотвращении развития АССЗ у относительно здоровых лиц в зависимости от следующих ФР: возраст, пол, САД и ХС-неЛВП. Модель в настоящее время проверена для стран с низким и умеренным риском.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-неЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, ESC — European society of cardiology, LIFE-CVD — LIFEtime-perspective CardioVascular Disease.

Пожизненная польза выражается как “средняя ожидаемая продолжительность жизни без ИМ или инсульта в годах”, полученная в результате отказа от курения. Пожизненная польза рассчитывается путем оценки пожизненного ССР с помощью модели LIFE-CVD76, умноженного на отношение рисков по сравнению с устойчивым курением (0,60) из метаанализа исследований ССР по курению [496] и умноженного на ОР (0,73) для конкурирующей смертности [497]. Для индивидуальной оценки пожизненной пользы можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFECVD, которая доступна в приложении ESC CVD risk или https://u-prevent.com/.

(не широкодоступны) [489-491]. Все формы НЗТ (жевательная резинка, трансдермальные никотиновые пластыри, назальный спрей, ингалятор, сублингвально и таблетки) эффективны. Комбинация НЗТ по сравнению с одной формой и 4 мг vs 2 мг жевательной резинки могут увеличить вероятность успеха [492].

НЗТ не вызывает побочных эффектов у пациентов с АССЗ [493], но доказательства эффективности в этой группе неубедительны [494]. У пациентов с АССЗ вероятность успешного отказа от курения увеличивает прием варениклина (RR 2,6), бупропиона (RR 1,4), телефонное консультирование (RR 1,5) и индивидуальные консультации (относительный RR 1,6) [494]. Антидепрессант бупропион помогает в долгосрочной перспективе с эффективностью, аналогичной НЗТ [490]. Вареникли 1 мг 2 раза в день увеличивает показатели успешности отказа от курения более чем в два раза по сравнению с плацебо [491]. RR для воздержания от курения против НЗТ составил 1,25, а по сравнению с бупропионом — 1,4. Более низкие или вариабильные дозировки также эффективны и уменьшают побочные эффекты. Вареникли хорошо переносится сверх 12-нед. стандартного режима. Терапия вареникли ном, инициированная в стационаре после ОКС, эффективна и безопасна [500].

Основным побочным эффектом вареникли на является тошнота, но обычно она проходит.

Маловероятна причинно-следственная связь между вареникли ном и нейропсихическими побочными эффектами [501]. Вареникли, бупропион и НЗТ не повышают риск серьезных нежелательных явлений из группы ССЗ во время или после лечения [502]. Цитизин эффективен для отказа от курения, но на сегодняшний день данные ограничены [491].

4.5.3. Электронные сигареты

Электронные сигареты — это устройства, имитирующие обычные сигареты, нагревая никотин и другие химические вещества до состояния пара. Электронные сигареты являются источником никотина, но при их курении не образуется большинства табачных химикатов. Поэтому, вероятно, электронные сигареты менее вредны, чем табак.

Последние данные свидетельствуют о том, что электронные сигареты, вероятно, более эффективны, чем НЗТ, с точки зрения отказа от курения [503-505]. Тем не менее долгосрочное влияние электронных сигарет на СС систему и здоровье легких требует дополнительных исследований [506]. Следует избегать одновременного использования сигарет двух типов. Более того, поскольку электронные сигареты вызывают привыкание, их использование должно подлежать такому же маркетинговому контролю, как и стандартные сигареты. Особенно это касается ароматизированных вариантов, которые нравятся детям [507]. Несмотря на то, что в сигаретах по типу “нагревание без горения” содержится меньше токсичных веществ, чем в обычных сигаретах, они содержат табак, поэтому их использование не рекомендуется.

4.6. Липиды

В этом разделе приведены рекомендации по диагностике и лечению дислипидемии. Более подробная информация и рекомендации для сложных случаев/медицинской помощи третьего уровня, включая генетические нарушения липидов, доступны в Рекомендациях ESC/Европейского общества атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемии от 2019г [3].

Последние данные подтвердили, что ключевым пусковым событием атерогенеза является накопление в стенке артерий ЛНП и других липопротеинов, богатых ХС. Не вызывает сомнения роль ХС-ЛНП и других апо-В содержащих липопротеинов в развитии АССЗ, что продемонстрировали генетические, наблюдательные и интервенционные исследования [20].

Метаанализы клинических испытаний показали, что относительное снижение ССР пропорционально абсолютному снижению уровня ХС-ЛНП, независимо от использованных для способа лекарственной коррекции, без каких-либо доказательств существования нижней границы нормы ХС-ЛНП или эффекта “J-кривой” [21]. Абсолютная польза от снижения уровня ХС-ЛНП зависит от абсолютного риска АССЗ и величины снижения ХС-ЛНП. Поэтому даже небольшое снижение ХС-ЛНП может привести к значительному снижению абсолютного риска у пациентов высокого и очень высокого ССР [22].

В недавнем РКИ, изучающем снижение ХС-ЛНП у пациентов после ИИ или транзиторной ишемической атаки (ТИА), был продемонстрировано, что достижение целевого уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) при использовании статинов и, при необходимости, эзетимиба, было связано с более низким СРР, по сравнению с группой с целевым диапазоном 2,3-2,8 ммоль/л (90-110 мг/дл) [508]. Исследования клинической безопасности (очень) низких значений ХС-ЛНП не вызвали особых опасений, хотя требуется более длительный период наблюдения.

4.6.1. Измерение липидов и липопротеинов

4.6.1.1. Измерения натощак и не натощак

Для общего скрининга рекомендуется забор крови для определения липидного спектра не натощак, поскольку он имеет такую же прогностическую ценность, как и образцы, полученные натощак. У пациентов с метаболическим синдромом, СД или гипертриглицеридемией следует с осторожностью интерпретировать значения ХС-ЛНП, рассчитанные из проб, взятых не натощак.

Таблица 10

Соотношение ХС-неЛВП и уровня апо(В) для используемых целевых значений ХС-ЛНП

ХС-ЛНП	ХС-неЛВП	Апо(В)
2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	3,4 ммоль/л (131 мг/дл)	100 (мг/дл)
1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	2,6 ммоль/л 100 (мг/дл)	80 (мг/дл)
1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	2,2 ммоль/л 85 (мг/дл)	65 (мг/дл)

Сокращения: апоВ — аполипопротеин-В, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

4.6.1.2. Измерение ХС-ЛНП

ХС-ЛНП можно измерить напрямую, но в большинстве исследований и во многих лабораториях ХС-ЛНП рассчитывается по формуле Фридевальда:

- В ммоль/л: ХС-ЛНП = общий холестерин ХС-ЛВП (0,45 х ТГ)
- В мг/дл: ХС ЛНП = общий холестерин ХС ЛВП (0,2 х ТГ)

Расчет действителен только при концентрации ТГ <4,5 ммоль/л (400 мг/дл) и не точен, когда уровень ХС-ЛНП очень низкий (<1,3 ммоль/л (50 мг/дл)]. У пациентов с низким уровнем ХС-ЛНП и/или гипертриглицеридемией (⩽800 мг/дл) доступны альтернативные формулы [511, 512] или прямое измерение ХС-ЛНП.

4.6.1.3. ХС-неЛВП

Значение ХС не-ЛВП рассчитывается путем вычитания ХС-ЛВП из общего ХС. ХС Не-ЛВП, в отличие от ХС-ЛНП, не требует, чтобы концентрация ТГ была <4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Он также имеет преимущество в том, что он точен при измерении не натощак и может быть более точным у пациентов с СД. Имеются данные о роли ХС не-ЛВП в качестве цели лечения, поскольку он содержит информацию обо всех липопротеинах, содержащих апо-В [513]. Мы предлагаем его в качестве обоснованной альтернативной цели для всех пациентов, особенно для больных с гипертриглицеридемией или СД. Как уровни ХС не-ЛВП соотносятся с широко используемыми целевыми показателями ХС-ЛНП, показано в таблице 10.

4.6.1.4. АпоВ

АпоВ дает прямую оценку общей концентрации атерогенных липидных частиц, особенно у пациентов с повышенным уровнем ТГ. Однако в среднем информация, которую несет апоВ, аналогична расчету ХС-ЛНП [514]. Как уровни апоВ соотносятся с широко используемыми целевыми значениями ХС-ЛНП, показано в таблице 10.

4.6.2. Определение целевых уровней липидов

4.6.2.1. Целевые значения ХС-ЛНП

Рекомендации по целевым значениям ХС-ЛНП[a]

Рекомендация	Класс[b]	Уровень[c]
Пошаговый подход к интенсификации лечения рекомендуется для относительно здоровых людей с высоким или очень высоким ССР, а также пациентам с установленным АССЗ и/или СД с учетом ССР, пользы от лечения, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента.	I	C

Примечание: [a] — рекомендации из секции 3.2, [b] — класс рекомендаций, [c] — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска.

Целевые уровни ХС-ЛНП кратко изложены в приведенных ниже рекомендациях. Поскольку не все лекарства имеют хорошую переносимость и доступность по цене и наличию в продаже, лечение должно быть сосредоточено на достижении уровней ХС-ЛНП, максимально приближенных к поставленным целям. Терапия должна быть частью совместного процесса принятия решений врачом и пациентом.

Как объяснялось ранее в настоящих рекомендациях (Раздел 3.2.3.1), мы предлагаем пошаговый подход к целям лечения, в том числе и для ХС-ЛНП (рис. 6-8). Этот подход может показаться новым, но на самом деле он отражает клиническую практику, где интенсификация лечения рассматривается на основе ожидаемой пользы, побочных эффектов и, что важно, предпочтений пациента. Конечные цели в отношении липидов такие же, как и в Рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии 2019г [3]. Данные исследований глюкозоснижающей терапии показывают, что пошаговое лечение не ставит под угрозу достижение цели и связано с меньшим количеством побочных эффектов и большей удовлетворенностью пациентов [66, 67]. В особых случаях (при очень высоком риске) врач может выбрать объединение обоих этапов и перейти непосредственно к низкому целевому уровню ХС-ЛНП в ШАГЕ 2. У практически здоровых людей пожизненная эффективность снижения ХС-ЛНП может играть роль в совместном принятии решений вместе с модификаторами риска, сопутствующими заболеваниями, предпочтениями пациентов и астенией. Рисунок 12 может помочь в принятии решений, поскольку он показывает предполагаемую выгоду в течение жизни, выраженную в годах без ССЗ по отношению к общему профилю ССР. Схема откалибрована для стран с низким или умеренным ССР.

После ШАГА 1 необходимо рассмотреть возможность интенсификации лечения (ШАГ 2) у всех пациентов. Учитывая, что чем меньше ХС-ЛНП, тем

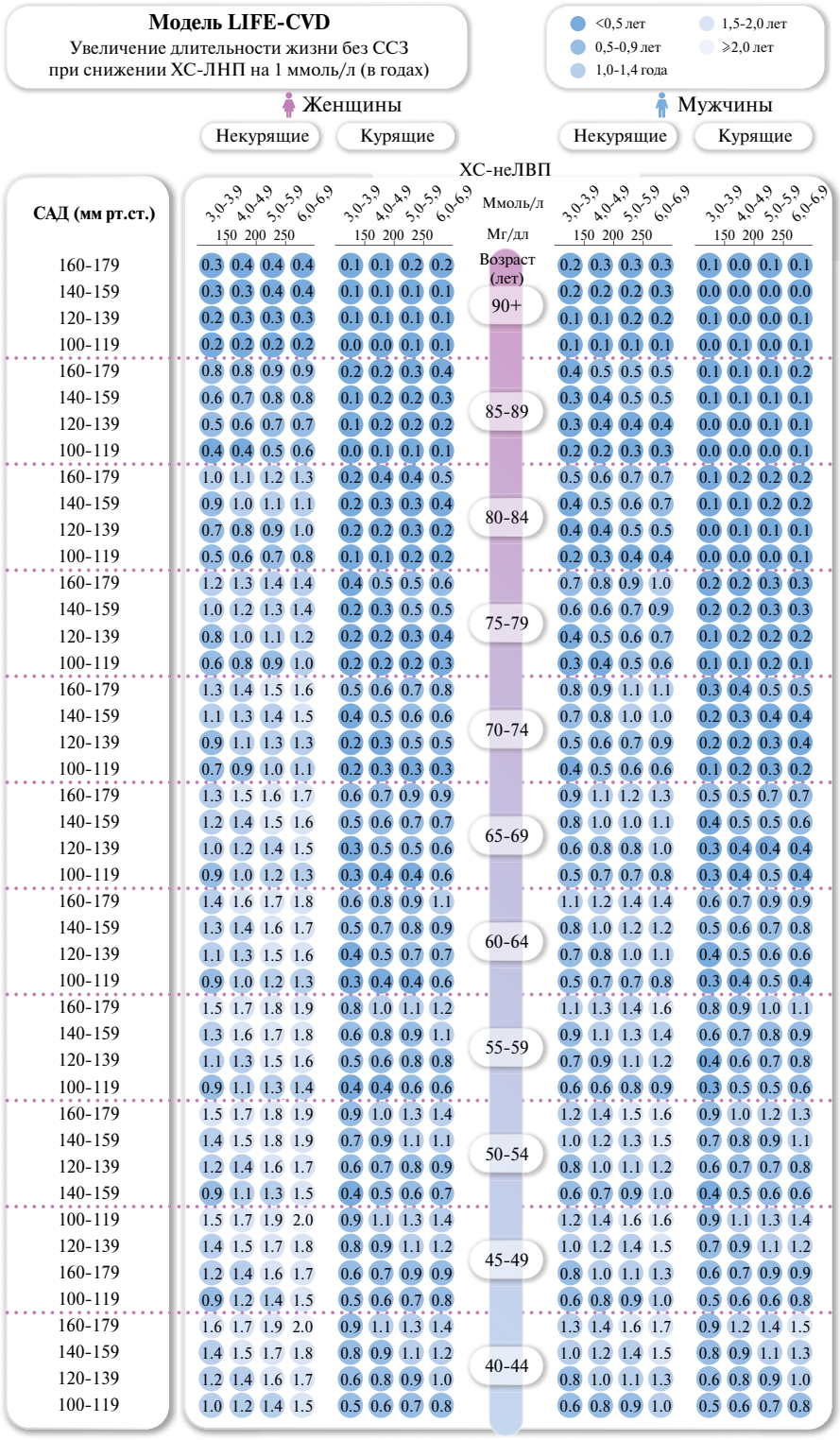


Рис. 12. Среднее увеличение количества лет без ССЗ при снижении ХС-ЛНП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) у практически здоровых людей.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-неЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ESC — European society of cardiology, LIFE-CVD — LIFEtime-perspective CardioVascular Disease.

Модель в настоящее время валидизирована для стран с низким и умеренным риском. Пожизненная польза от снижения уровня ХС-ЛНП на 1 ммоль/л у практически здоровых людей на основании следующих ФР: возраст, пол, курение в настоящее время, САД и ХС не-ЛВП. Пожизненная польза выражается в виде медианы лет ожидаемой продолжительности жизни без ИМ или инсульта, увеличенной за счет снижения ХС-ЛНП на 1 ммоль/л. При снижении уровня ХС-ЛНП на 2 ммоль/л средний эффект почти вдвое больше, и так далее. Пожизненная польза рассчитывается путем оценки пожизненного ССР с помощью модели LIFE-CVD76, умноженного на ОР (0,78), из метаанализа эффекта снижения липидов [22]. Для индивидуальной оценки пожизненной пользы можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFE-CVD, которую можно рассчитать через приложение ESC CVD risk app или https://u-prevent.com/.

лучше, мы поощряем интенсификацию лечения, особенно если используются субмаксимальные дозы (недорогих) генерических статинов и побочные эффекты не проявляются.

Цель лечения — ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) на ШАГЕ 2, у пациентов с установленным АССЗ или без АССЗ, но с очень высоким риском, и она ниже минимального целевого значения ХС-ЛНП — 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), указанного в Рекомендациях ESC по профилактике 2016г [2].

Столь низкое целевое значение было установлено на основании данных последних исследований с менделевской рандомизацией, 80 метаанализов, проведенных в рамках коллаборации исследователей лечения ХС, 21 РКИ, включая IMPROVE-IT (Улучшенное снижение исходов: международное испытание эффективности виторина) [515], и совсем недавнего исследования влияния ингибитора пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9) на клинические исходы [516-518]. Класс и уровень доказательности, подтверждающие целевой уровень ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) для пациентов с АССЗ, идентичны таковым в последних рекомендациях по дислипидемии ESC/EAS.

Однако для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском класс рекомендаций ниже (класс I в руководстве по дислипидемии, класс IIa в текущем руководстве), потому что рабочая группа была менее единогласна в отношении столь низкого целевого уровня ХС-ЛНП в контексте первичной профилактики.

Для пациентов с АССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдается повторное ССС (не обязательно того же типа, что и первое) при приеме максимально переносимой дозы статинов, может рассматриваться еще более низкий целевой уровень ХС-ЛНП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл). Важно отметить, что нет различий в снижении относительного риска между мужчинами и женщинами, а также между пациентами молодого и старшего возраста (по крайней мере, в возрасте до 75 лет) или между пациентами с СД и без него [3].

4.6.2.2. Липопротеины, богатые ТГ, и их ремнанты

Для ТГ нет целевых уровней, но считается, что значение менее 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) ассоциировано с более низким риском, тогда как более уровни выше данного значения являются основанием для поиска других ФР.

4.6.2.3. ХС-ЛВП

На сегодняшний день в клинических исследованиях не определено никаких конкретных целевых значений для ХС-ЛВП, хотя низкий ХС-ЛВП ассоциирован с (остаточным) риском у пациентов с АССЗ. ФА и другие варианты коррекции ОЖ остаются более важными средствами повышения уровня ХС-ЛВП, чем медикаментозное лечение.

4.6.3. Стратегии контроля дислипидемий

Перед началом лечения необходимо исключить наличие вторичной дислипидемии в качестве проявления другого состояния, поскольку лечение основного заболевания может скорректировать гиперлипидемию, не требуя липиднижающей терапии. Это особенно актуально для гипотиреоза.

Вторичные дислипидемии также могут быть вызваны злоупотреблением алкоголем, СД, синдромом Кушинга, заболеваниями печени и почек, а также лекарствами (например, кортикостероидами). Кроме того, изменение ОЖ имеет решающее значение для всех пациентов с уровнем липидов выше оптимального.

4.6.3.1. Стратегии снижения ХС-ЛНП

4.6.3.1.1. Модификации питания и ОЖ

Питание влияет на развитие АССЗ либо напрямую, либо воздействуя на традиционные ФР, такие как липиды плазмы, АД или уровень глюкозы. По согласующимся данным эпидемиологических исследований, более высокое потребление фруктов, некрахмалистых овощей, орехов, бобовых, рыбы, растительных масел, йогурта и цельнозерновых продуктов, наряду с меньшим потреблением красного и обработанного мяса, продуктов с высоким содержанием рафинированных углеводов и соли, связано с более низкой частотой ССС [519]. Более того, замена животных жиров, в том числе молочного, растительными жирами и ПНЖК может снизить риск АССЗ [407]. Более подробную информацию о рекомендациях по ОЖ можно найти ранее в этом разделе.

4.6.3.1.2. Препараты для лечения дислипидемий

Доступные в настоящее время липидоснижающие препараты включают ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы (статины), фибраты, секвестранты желчных кислот, селективные ингибиторы абсорбции ХС (например, эзетимиб) и более новые — ингибиторы PCSK9. В нескольких странах недавно была одобрена бемпедоевая кислота, пероральный ингибитор синтеза ХС. В сочетании с эзетимибом она предназначена в основном для пациентов с непереносимостью статинов. Результаты исследования исходов АССЗ не ожидаются до конца 2022г. Еще один новый препарат инклисиран, представляющий собой малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту, снижает уровень ХС-ЛНП на 50-55% при подкожном применении дважды в год. Эти результаты были получены либо на фоне статинов, либо в монотерапии и практически без побочных эффектов. Инклисиран одобрен в нескольких странах Европы. Результаты исследования исходов АССЗ ожидаются к 2023г.

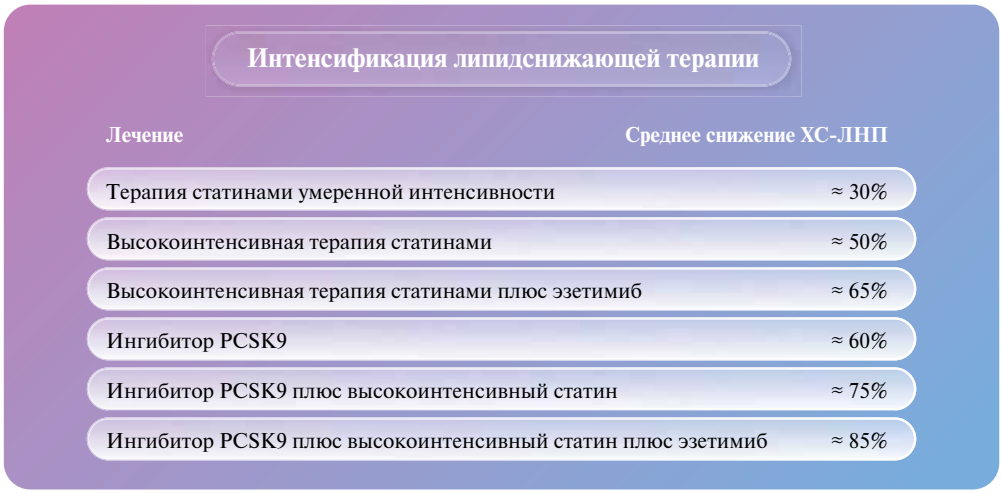


Рис. 13. Ожидаемое снижение холестерина ЛНП при комбинированной терапии.
Примечание: адаптировано Mach et al. [3].
Сокращения: ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Ожидаемое снижение уровня ХС-ЛНП в ответ на терапию показано на рисунке 13 и может широко варьироваться среди пациентов. Поэтому рекомендуется контролировать влияние на уровни ХС-ЛНП с оценкой его уровня через 4-6 нед. после начала или изменения любой лечебной стратегии.

Рекомендации по медикаментозному снижению ХС-ЛНП у лиц <70 лет (рекомендации для лиц ⩾70 лет находятся в соответствующих таблицах)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендовано назначение высокоинтенсивных режимов терапии статинами до максимально переносимой дозы для достижения целевых показателей ХС-ЛНП, установленных для конкретной группы риска [21, 520, 521].	I	A
Целевой уровень ЛНП <1,4 ммоль/л со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений следует рассмотреть для относительно здоровых лиц <70 лет с очень высоким риском [21, 22, 522].	IIa	C
Целевой уровень ЛНП <1,8 ммоль/л со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений следует рассмотреть для относительно здоровых лиц <70 лет с высоким риском [21, 22, 522].	IIa	C
Пациентам с установленным АССЗ показана липидснижающая терапия с целевым уровнем ЛНП <1,4 ммоль/л и снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений [21, 508, 515-517, 522].	I	A
Если целевые уровни не достигнуты при приеме максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом [515].	I	B
Для первичной профилактики у пациентов очень высокого риска без СГХС, не достигающих целевых значений ЛНП на максимально переносимой дозе статинов и эзетимиба, может быть рассмотрена комбинированная терапия с ингибиторами PCSK9.	IIb	C
Пациенты, не достигающие целевых значений ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9 для вторичной профилактики.	I	A
У пациентов с СГХС и очень высоким риском (с АССЗ или наличием прочих больших ФР), не достигающих целевых значений на максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия с ингибитором PCSK9.	I	C
Если терапия статинами не переносится ни в одной дозировке (даже после повторной попытки), следует рассмотреть возможность применения эзетимиба [515, 523-525].	IIa	B
Если терапия статинами не переносится ни в одной дозировке (даже после повторной попытки), можно рассмотреть возможность применения PCSK9 в дополнение к эзетимибу [523, 524, 526].	IIb	C
Если целевой уровень не достигнут, может быть рассмотрена комбинация статинов с секвестрантами желчных кислот.	IIb	C
Терапия статинами не рекомендована у женщин до менопаузы, планирующих беременность или не использующих адекватную контрацепцию.	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ФР — факторы риска, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

4.6.3.1.3. Статины

Статины уменьшают уровень ХС-ЛНП, тем самым снижая заболеваемость и смертность от АССЗ, а также необходимость вмешательства на коронарных артериях. Статины также снижают уровень ТГ и могут уменьшить риск панкреатита. Таким образом, они являются препаратами первого выбора для пациентов с повышенным риском АССЗ [3].

4.6.3.1.3.1. Побочные эффекты, взаимодействия и приверженность к терапии статинами

Наиболее частым побочным эффектом терапии станинами является миопатия, которая встречается нечасто. По данным метаанализа, у статинов не обнаружено какого-либо вклада в увеличение смертности, не связанной с ССЗ [522]. Повышение уровня глюкозы и HbA_{1c} в крови (т.е. увеличение риска СД 2 типа) может проявиться после начала лечения, зависит от дозы и частично связано с небольшим набором веса. Однако у большинства пациентов польза статинов перевешивает риски [527]. Соблюдение ЗОЖ при назначении статинов должно снизить риск СД. Во время терапии статинами могут повышаться печеночные ферменты, как правило, обратимо. Регулярный контроль печеночных ферментов не показан.

У 5-10% пациентов, принимающих статины, развивается миалгия, чаще всего не связанная с их приемом [3]. Риск миопатии (тяжелых мышечных симптомов) может быть сведен к минимуму путем выявления уязвимых групп пациентов и/или исключения взаимодействия статинов со специфическими препаратами. Рабдомиолиз встречается крайне редко. Поскольку статины назначаются на длительной основе, возможные взаимодействия с другими медикаментами заслуживают особого и постоянного внимания в связи с назначением большинству пациентов фармакологической терапии по сопутствующим состояниям. На практике лечение пациента с миалгией, но без значительного повышения уровня креатинкиназы основано на методе проб и ошибок и обычно включает переход на другой статин или использование очень низких доз несколько дней в неделю с постепенным увеличением частоты и дозы. Алгоритм ведения может помочь в лечении таких пациентов [3].

4.6.3.1.4. Ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб)

Пользу комбинации статинов с эзетимибом подтверждают метаанализы, показывающие, что снижение ХС-ЛНП дает преимущества независимо от используемого подхода [3, 21]. Положительный эффект эзетимиба также подтверждается генетическими исследованиями [528]. Вместе эти данные подтверждают позицию, согласно которой эзетимиб следует рассматривать как терапию второй линии, как дополнение к статинам, когда терапевтическая цель не достигнута, либо когда статины не могут быть назначены.

4.6.3.1.5. Ингибиторы PCSK9

Ингибиторы PCSK9 (моноклональные антитела к PCSK9) снижают уровень ХС-ЛНП до 60% либо в виде монотерапии, либо в дополнение к максимально переносимой дозе статинов и/или других гиполипидемических препаратов, таких как эзетимиб. Их эффективность, по-видимому, практически не зависит от остальной терапии. В сочетании с высокоинтенсивными или максимально переносимыми дозами статинов алирокумаб и эволокумаб снижали уровень ХС ЛНП на 46-73% больше, чем плацебо, и на 30% больше, чем эзетимиб [516, 517]. Среди пациентов, которым нельзя назначить статины, ингибиторы PCSK9 снижали уровни ХС-ЛНП при введении в комбинации с эзетимибом [529]. И алирокумаб, и эволокумаб эффективно снижают уровни ХС-ЛНП у пациентов с высоким или очень высоким ССР, в том числе с СД, со значимым уменьшением частоты событий АССЗ в будущем [516, 517].

Ингибиторы PCSK9 также снижают уровень ТГ, повышают концентрацию ХС-ЛВП и аполипопротеина A-I и уменьшают липопротеин(а), хотя относительный вклад такой коррекции липидов остается неизвестным. Ингибиторы PCSK9 стоят дорого, а их экономическая целесообразность, долгосрочная безопасность и эффективность при первичной профилактике пока неизвестны. Мы рекомендуем рассмотреть вопрос о рентабельности в локально-региональном контексте, прежде чем внедрять рекомендации, связанные с их использованием. Рекомендации по применению ингибиторов PCSK9 описаны в Рекомендациях по фармакологическому снижению ХС-ЛНП. Инклисиран представляет собой ингибитор синтеза PCSK9 длительного действия, который также значительно снижает уровень ХС-ЛНП [530]. Его влияние на клинические исходы еще предстоит установить.

4.6.3.2. Стратегии контроля ТГ плазмы

Хотя ССР увеличивается, когда уровень ТГ натощак составляет >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) [531], использование препаратов для снижения уровня ТГ может рассматриваться только у пациентов высокого риска с ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл). ТГ не могут быть снижены за счет изменения ОЖ. Доступные медикаментозные средства включают статины, фибраты, ингибиторы PCSK9 и n-3 ПНЖК (в частности, эйкозапент этил в дозах 2-4 г/день; см. Раздел 4.3.2.4.4).

Рекомендации по лечению гипертриглицеридемии приведены ниже.

4.6.3.2.1. Фибраты

Фибраты используются в основном для снижения уровня ТГ и иногда — для повышения уровня ХС-ЛВП. Доказательства в пользу того, что использование этих препаратов снижает частоту ССС, ограничены. В свете убедительных доказательств в пользу статинов, рутинное использование этих препаратов для профилактики ССЗ не рекомендуется [3]. Для предупреждения развития панкреатита у пациентов с уровнем ТГ >10 ммоль/л (>900 мг/дл) снижение ТГ должно проводиться не только медикаментозно, но и путем ограничения алкоголя, лечением СД, отменой терапии эстрогенами и т. д. В редких случаях первичной семейной гипертриглицеридемии следует направить пациента к специалисту. Имеющий доказательную базу подход к использованию гиполипидемических нутрицевтиков может улучшить качество лечения, включая приверженность к терапии, и достижение целевого уровня ХС-ЛНП в клинической практике. Однако следует четко понимать, что до сих пор нет исследований исходов, доказывающих, что нутрицевтики могут предотвратить заболеваемость или смертность от ССЗ.

4.6.4. Важные группы

Рекомендации по лекарственной терапии пациентов с гипертриглицеридемией

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Статины рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии для снижения ССР у пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л (200мг/дл)) [533].	I	C
У пациентов, принимающих статины с достижением целевого ХС-ЛНП, но с ТГ >2,3 ммоль/л, можно рассмотреть назначение фенофибрата или безафибрата [534-536].	IIb	B
У пациентов высокого и очень высокого риска с ТГ >1,5 ммоль/л, несмотря на терапию статинами и изменение ОЖ, может рассматриваться назначение n-3 ПНЖК (эйкозапент этил 2x2 г/день) в комбинации со статинами [84].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности. Адаптировано из [3].

Сокращения: ОЖ — образ жизни, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

4.6.4.1. Женщины

Уменьшение частоты больших ССС, больших коронарных событий, коронарной реваскуляризации и инсульта, пропорциональное снижению ХС-ЛНП в ммоль/л, одинаково у женщин и мужчин. Кроме того, относительные эффекты препаратов, снижающих уровень ХС-ЛНП помимо статинов (эзетимиб и ингибиторы PCSK9, в дополнение к высокоинтенсивной терапии статинами), также одинаковы как у женщин, так и у мужчин [3].

4.6.4.2. Пожилые пациенты (⩾70 лет)

По сравнению с рекомендациями ESC/EAS по дислипидемии от 2019г [3], мы предоставляем единый порог для определения “пожилых людей” как лиц старше 70 лет, а не 75 лет, по причинам согласованности с другими частями текущих рекомендаций. В результате класс и уровень доказательности были изменены в некоторых возрастных группах, в частности в категории пациентов от 70 до 75 лет. Хотя сейчас используется единый возрастной порог, важно подчеркнуть, что все возрастные пороги такого плана относительно произвольны, и в клинической практике на этот порог влияет биологический возраст. Например, 75-летний человек в хорошей форме может иметь право на лечение, обычно предназначенное для лиц моложе 70 лет, и, наоборот, очень слабого 65-летнего человека иногда следует считать “старше”. Общие рекомендации по гиполипидемической терапии у пожилых пациентов кратко изложены ниже.

Последние данные подтвердили большое значение ХС-ЛНП как ФР АССЗ у пожилых пациентов [537]. Результаты испытаний показывают, что статины и другие гиполипидемические препараты значительно снижают частоту больших ССС независимо от возраста [538, 539]. Однако польза статинов у пациентов без АССЗ менее очевидна. В возрасте до 70 лет статины рекомендуются для первичной профилактики в зависимости от уровня риска. Старше этого возраста можно рассмотреть вопрос о начале лечения статинами для первичной профилактики при (очень) высоком риске, но мы настоятельно рекомендуем также принимать во внимание другие аргументы, такие как модификаторы риска, астению, предполагаемую пожизненную пользу, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента (см. Раздел 3.2.3.3 и рис. 12). В случае нарушения функции почек или риска лекарственного взаимодействия дозу статинов следует титровать аккуратно. Что касается целевых показателей ХС-ЛНП, в настоящий момент недостаточно данных для указания целевых уровней для первичной профилактики у пожилых пациентов. Хотя общепринятая цель ХС-ЛНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) может показаться разумной, необходимо дождаться результатов текущих испытаний первичной профилактики у пожилых пациентов (STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly) NCT02099123). Старческая астения, полипрагмазия и мышечные симптомы остаются важными факторами, которые следует учитывать у пожилых пациентов.

Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых лиц (⩾70 лет)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Терапия статинами у пожилых пациентов с АССЗ рекомендована в соответствии с теми же принципами, что и у более молодых [538, 539].	I	A
Инициация терапии статинами в качестве первичной профилактики у лиц ⩾70 лет может быть рассмотрена, если риск высокий или очень высокий [538, 539].	IIb	B
Рекомендуется стартовать с низких дозировок статинов при значимом поражении почек и/или потенциальном лекарственном взаимодействии.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности. Адаптировано из [3].

Сокращение: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

4.6.4.3. СД

Снижение ХС-ЛНП у пациентов с СД всегда ассоциировано со снижением ССР. Аналогично профилактике у практически здоровых лиц, мы предлагаем пошаговый подход к контролю липидов, в зависимости от риска, предполагаемой пожизненной пользы, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов (рис. 8). Ингибиторы PCSK9 также могут использоваться у пациентов с СД, не достигающих целевых значений ХС-ЛНП статинами и/или эзетимибом.

Рекомендации по лечению дислипидемий при СД

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с СД 2 типа с очень высоким риском (например, с доказанным АССЗ и/или тяжелым ПОМ[c]) показана интенсивная липиднижающая терапия со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений и целевым[d] уровнем ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дд) [21, 22, 522, 540, 541].	I	A
Пациентам в возрасте >40 лет с СД 2 типа и высоким риском показана липиднижающая терапия со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений и уровнем ЛНП <1,8 (70 мг/дл) ммоль/л [540, 541].	I	A
Терапия статинами может быть рекомендована у лиц ⩽40 лет с СД 1 или 2 типа и признаками ПОМ и/или ХС-ЛНП >2,6 ммоль/л (100 мг/дл), если не планируется беременность.	IIb	C
Если целевые уровни ХС-ЛНП не достигнуты, рекомендуется комбинация с эзетимибом [515, 542].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — тяжелое ПОМ конкретно в этом контексте включает СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2; СКФ 46-79 мл/мин/1,73 м^2 плюс микроальбуминурия; протеинурия; наличие микрососудистого заболевания по крайней мере трех областей (например, альбуминурия плюс ретинопатия плюс нейропатия). Детально в таблице 4, [d] — рекомендован пошаговый подход к достижению целевого уровня ХС-ЛНП; см. секцию 3.2.3.1 или рисунок 8. Адаптировано из [3].

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

4.6.4.4. ХБП

У пациентов с ХБП ССР высокий или очень высокий. Эти пациенты имеют характерную дислипидемию (высокие ТГ, нормальный ХС-ЛНП и низкий ХС-ЛВП). Терапия статинами или статинами в комбинации с эзетимибом (что позволяет в большей степени снизить ХС-ЛНП без увеличения дозы статинов) оказывает положительное влияние на исходы АССЗ при ХБП [543]. Однако для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности мы рекомендуем не начинать гиполипидемическую терапию (см. рекомендации ниже). Можно продолжить терапию статинами в том случае, если до наступления терминальной стадии ХБП пациент уже ее получал.

Рекомендации по контролю липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (Инициатива по улучшению исходов заболеваний (KDOQI) почек 3-5-й стадии)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов 3-5-й стадии ХБП, не нуждающихся в диализе [525, 544, 545].	I	A
У пациентов, которые на момент инициации диализа получают терапию статинами или комбинацию статины/эзетимиб, особенно с АССЗ, рекомендовано продолжение терапии.	IIa	C
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется [546, 547].	III	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности. Адаптировано из [3].

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ХБП — хроническая болезнь почек.

4.6.4.5. СГХС

Пациентов, у которых могут быть наследственные дислипидемии, такие как гетерозиготная СГХС, можно выявить по крайним значениям липидов и/или наличию семейного анамнеза (табл. 11). Уровень ХС-ЛНП >4,9 ммоль/л (190 мг/дл) у пациентов, ранее не получавших терапию, требует тщательной оценки для исключения и возможной СГХС. Однако при наличии преждевременного АССЗ или семейного анамнеза возможную СГХС следует рассматривать при более низких уровнях ХС-ЛНП. Помимо генетического тестирования (не всегда доступного), для выявления вероятной СГХС рекомендуется использовать Голландские клинические критерии наследственной СГХС (табл. 11). Пациенты с гомозиготной СГХС встречаются редко и всегда должны находиться под наблюдением специалистов по липидам.

Рекомендации по лечению людей с СГХС можно найти в Руководстве ESC/EAS по дислипидемии 2019г [3].

Таблица 11

Голландские критерии СГХС

Критерий (выбрать только один наиболее подходящий из группы; диагноз основан на общей сумме полученных баллов)	Баллы
1) Семейный анамнез	
Родственники первой линии с известным ранним дебютом ИБС и ССЗ (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) или с уровнем ХС-ЛНП >95-го процентиля	1
Ксантомы сухожилий и/или дуга роговицы у родственников первой линии или дети <18 лет с уровнем ХС-ЛНП >95-го процентиля	2
2) Анамнез	
Пациенты с ранним дебютом ИБС (мужчины <55 лет, женщины <60 лет)	2
Пациенты с ранним дебютом (мужчины <55 лет, женщины <60 лет) цереброваскулярной болезни и ЗПА	1
3) Физикальное обследование	
Ксантозматоз сухожилий	6
Дуга роговицы в возрасте до 45 лет	4
4) Уровень ХС-ЛНП (без терапии)	
ХС-ЛНП ⩾8,5 ммоль/л (⩾326 мг/дл)	8
ХС-ЛНП 6,5-8,4 ммоль/л (251-325 мг/дл)	5
ХС-ЛНП 5,0-6,4 ммоль/л (191-250 мг/дл)	3
ХС-ЛНП 4,0-4,9 ммоль/л (155-190 мг/дл)	1
5) Анализ ДНК	
Мутация в генах *LDLR*, *Apolipoprotein B* или *PCSK9*	8
“Определенный” диагноз СГХС требует >8 баллов	
“Вероятный” диагноз СГХС требует 6-8 баллов	
“Возможный” диагноз СГХС требует 3-5 баллов	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, *LDLR* — ген рецептора ХС-ЛНП.

4.7. Артериальное давление

АГ — одна из важнейших предотвратимых причин преждевременной заболеваемости и смертности. АГ страдает более 150 млн человек в Европе и свыше 1 млд человек во всем мире, с распространенностью 30-45% у взрослых, увеличиваясь с возрастом более чем до 60% у людей в возрасте >60 лет. Ежегодная смертность от причин, связанных с ГБ, во всем мире составляет 10 млн человек [577]. Несмотря на неоспоримые доказательства эффективности снижения АД для уменьшения ССР и смертности, выявление, лечение и контроль АД в Европе и во всем мире остаются субоптимальными [578].

Рекомендации по ведению АГ в клинической практике

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Классификация АД		
Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое-нормальное и 1-3-й степени АГ в соответствии с офисным АД.	I	C
Диагностика АГ		
Рекомендуется подтверждать диагноз АГ на основании: • Повторные измерения офисного АД более чем на 1 визите, за исключением тяжелой АГ (например, 3-я степень и особенно у пациентов из группы высокого риска)	I	C
или • Измерение АД вне офиса с помощью амбулаторного или домашнего мониторинга АД	I	C
Оценка ПООГ		
Для выявления ПООГ всем пациентам рекомендуется выполнять исследование креатинина сыворотки, СКФ, электролитов и АКС. ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам. ЭхоКГ рекомендовано при наличии на ЭКГ признаков дисфункции ЛЖ. Оценка глазного дна или визуализация сетчатки рекомендована пациентам со 2-й и 3-й степенью АГ или всем пациентам с АГ и СД [548-551].	I	B
Пороговые значения для инициации лекарственной терапии АГ		
Больным АГ 1-й степени рекомендовано начинать терапию на основании ССР, оценке пожизненного риска и наличия ПООГ [552, 553].	I	C
Для пациентов с АГ 2-й степени и выше рекомендована медикаментозная терапия [4, 553].	I	A
Целевые уровни офисного АД		
Первоначальной целью терапии является достижение уровня АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов, индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии [552, 554].	I	A

Целевое значение САД для большинства пациентов 18-69 лет, получающих терапию, составляет 120-130 мм рт.ст. [552, 554-556].	I	A
У пациентов ⩾70 лет, получающих терапию, рекомендовано целевое значение САД <140 со снижением до 130 мм рт.ст. при переносимости [552, 554, 557].	I	A
У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД <80 мм рт.ст. [555, 558, 559].	I	A
Лечение АГ: модификация ОЖ		
Изменение ОЖ рекомендовано всем лицам с высоким нормальным АД и выше[c].	I	A
Лечение АГ: медикаментозная терапия		
Большинству пациентов рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке. Исключение составляют слабые пожилые пациенты и больные с АГ 1-й степени низкого риска (особенно если САД <150 мм рт.ст.) [560-565].	I	B
Предпочтительные комбинации включают блокатор РАС (т.е. иАПФ или БРА) с БКК или диуретиком, но можно использовать и другие комбинации пяти основных классов (иАПФ, БРА, ББ, БКК, тиазид/тиазидоподобный диуретик) [566-569].	I	A
При отсутствии контроля АД на терапии двумя препаратами рекомендовано усиление терапии до трех препаратов, обычно блокатор РАС с БКК и диуретиком, предпочтительно в одной таблетке [563, 570, 571].	I	A
Если АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, терапию следует усилить добавлением спиронолактона или, при непереносимости, других диуретиков, таких как амилорид или прочих диуретиков в высоких дозировках, альфа-блокаторов или ББ или клонидина [555, 572–574].	I	B
Не рекомендуется комбинация из двух блокаторов РАС [575, 576].	III	A
Контроль ССР у пациентов с АГ		
Терапия статинами рекомендована для многих пациентов с АГ[d]	Секция 4.6	
Дезагрегантная терапия у пациентов с АГ показана для вторичной профилактики[e]	Секция 4.9	

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — см. секцию 4.3 для деталей, [d] — см. секцию 4.6 для деталей, [e] — см. секцию 4.9 для деталей.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКС — альбумин-креатининовое соотношение, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

В этом разделе представлены рекомендации по диагностике и лечению АГ, которые могут применяться в рутинной первичной и вторичной медицинской помощи. Более подробная информация и рекомендации для сложных случаев/помощи третьего уровня доступны в Руководстве ESC/Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) 2018г по ведению АГ [4].

4.7.1. Определение и классификация АГ

АД классифицируется в соответствии с офисными цифрами (табл. 12), которые приблизительно соответствуют значениям, полученным в ходе амбулаторного мониторирования или при ДМАД (табл. 13).

4.7.2. Измерение АД

4.7.2.1. Измерение офисного АД

Офисное АД следует измерять в стандартных условиях с использованием проверенных аускультативных или (полу) автоматических устройств, как описано в таблице 14.

4.7.2.2. Измерение офисного АД в автоматическом режиме без присутствия медицинского персонала

Повторные автоматизированные измерения АД в кабинете врача могут улучшить воспроизводимость. Если пациент находится в кабинете один без наблюдения, автоматическое измерение АД в кабинете может уменьшить или устранить эффект “белого халата”. Кроме того, значения АД оказываются при этом ниже, чем во время обычного измерения в кабинете, и примерно схожи с результатами, получаемыми при дневном амбулаторном мониторировании АД или при ДМАД [4].

4.7.2.3. Амбулаторное суточное мониторирование АД

СМАД — это среднее значение повторных автоматических измерений АД в дневное и ночное время в течение 24 ч и более. СМАД является более точным предиктором поражения органов-мишеней, опосредованного гипертензией (ПООГ) и клинических исходов, чем офисное АД, и выявляет АГ “белого халата” и маскированную АГ (см. ниже). Диагностические пороги АГ при СМАД ниже, чем при измерении офисного АД (табл. 12) [4].

4.7.2.4. ДМАД

ДМАД — это среднее из всех показаний АД, выполненных с помощью валидизированного полуавтоматического устройства в течение не <3 дней подряд (желательно 6-7 дней), с измерениями утром и вечером, снятыми в тихой комнате после 5 мин отдыха. Пороговые значения АД для диагностики

Таблица 12

Категории АД при обычном измерении офисного АД в положении сидя[a]

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	⩾180	и/или	⩾110
Изолированная систолическая АГ[b]	⩾140	или	<90

Примечание: [a] — категория АД определяется в соответствии с офисным АД в положении сидя, по наибольшему значению, будь то САД или ДАД; [b] — изолированная систолическая АГ имеет степени 1, 2 или 3 в соответствии со значениями САД в указанных диапазонах.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 13

Определение АГ в соответствии с офисным, амбулаторным и домашним АД

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД[a]	⩾140	и/или	⩾90
Амбулаторное АД			
Дневное значение (бодрствование)	⩾135	и/или	⩾85
Ночное значение (сон)	⩾120	и/или	⩾70
24 ч среднее	⩾130	и/или	⩾80
Среднее домашнее АД	⩾135	и/или	⩾85

Примечание: [a] — относится больше к традиционному измерению АД, чем к измерению АД без медицинского персонала.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 14

Рекомендации по измерению АД

Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 мин до начала измерения АД.
Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений.
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными показателями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП, в этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у больных с ФП.
Следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной) для большинства больных, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров для более полных (окружность плеча >32 см) и худых пациентов (окружность плеча <26 мм), соответственно.
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД. При использовании аускультативного метода следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения САД и ДАД, соответственно. При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения. Необходимо измерять АД через 1 и 3 мин после подъема из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии. Во время последующих посещений врача может быть целесообразным измерение АД в положениях лежа и стоя пожилым больным, пациентам с СД и пациентам, имеющим другие причины для развития ортостатической гипотензии. Начальная ортостатическая гипотензия может развиться <1 мин после вставания и трудна для обнаружения при помощи стандартных техник. Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий.

АГ для ДМАД ниже, чем для офисного (табл. 12). Самоконтроль пациента может положительно сказаться на приверженности к лечению и контроле АД [4].

Клинические показания к амбулаторному или ДМАД приведены в таблице 15.

4.7.3. Скрининг и диагностика АГ

В идеальном варианте все взрослые должны проходить скрининг на наличие АГ [578, 579], но в большинстве стран отсутствуют необходимые ресурсы и инфраструктура. Формально в этом руководстве рекомендуется случайный скрининг, по крайней мере, у людей с предрасположенностью к АГ, таких как лица с избыточным весом или семейным анамнезом АГ (см. Раздел 3.1).

Если АГ заподозрена, диагноз должен быть подтвержден или с помощью повторных измерений офисного АД или с помощью СМАД или ДМАД (рис. 14).

4.7.3.1. АГ “белого халата” и маскированная АГ

При АГ “белого халата” регистрируется повышенное АД во время визита к врачу, и нормальные значения АД по данным СМАД или ДМАД. Она встречается у 30-40% пациентов. Риск, связанный с АГ “белого халата”, ниже, чем при устойчивой гипертензии, но может быть выше по сравнению с нормальным АД. Людям с АГ “белого халата” следует давать рекомендации по ОЖ, чтобы снизить ССР и предлагать измерение АД не реже одного раза в 2 года с помощью СМАД или ДМАД из-за большой частоты перехода к устойчивой гипертензии. Рутинное медикаментозное лечение АГ “белого халата” не показано.

Маскированная АГ диагностируется у пациента, не получающего лечение, у которого регистрирует-

Таблица 15

Показания для амбулаторного мониторирования и ДМАД

Состояния, при которых наиболее часто встречается АГ “белого халата”, в том числе: • АГ 1-й степени по данным офисных измерений АД • Выраженное повышение офисного АД без признаков ПООГ
Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная АГ, в том числе: • Высокое нормальное офисное АД • Нормальное офисное АД у пациентов с ПООГ и высоким общим ССР
Постуральная и постпрандиальная гипотензия у больных, получающих или не получающих лечение
Обследование по поводу резистентной АГ Оценка контроля АД, особенно при лечении больных высокого риска Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке
При наличии значимой вариабельности офисного АД
Для оценки симптомов возможной гипотензии на фоне лечения Специальные показания для выбора СМАД вместо ДМАД: • Оценка показателей АД в ночное время и степени его снижения (например, подозрение на наличие ночной АГ при синдроме ночного апноэ, ХБП, СД, АД при эндокринной патологии или автономной дисфункции)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

ся нормальное офисное АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД. Эти пациенты часто имеют ПООГ и ССР, по крайней мере, соответствующий риску при устойчивой АГ. Такой вариант чаще встречается у молодых людей и у лиц с высоким нормальным офисным АД. При маскированной АГ рекомендуется изменение ОЖ и решение вопроса о медикаментозном лечении для контроля АД “вне офиса” с периодическим мониторингом АД, обычно с помощью ДМАД.

4.7.4. Диагностическое обследование и стратификация риска у пациентов с АГ

Алгоритм рутинного обследования пациентов с АГ представлен в таблице 16. Наряду с клиническим обследованием это предполагает:

- Оценить ФР ССЗ (см. секцию 3.2) или наличие сердечной, сосудистой или почечной патологии
- Выявить признаки ПООГ, например, гипертрофии ЛЖ, патологии почек или ретинопатии
- Учитывать потенциальные причины вторичной АГ, например, гиперальдостеронизма или феохромоцитомы (см. табл. 17). Также тщательно выявлять зависимости от наркотических средств (например,

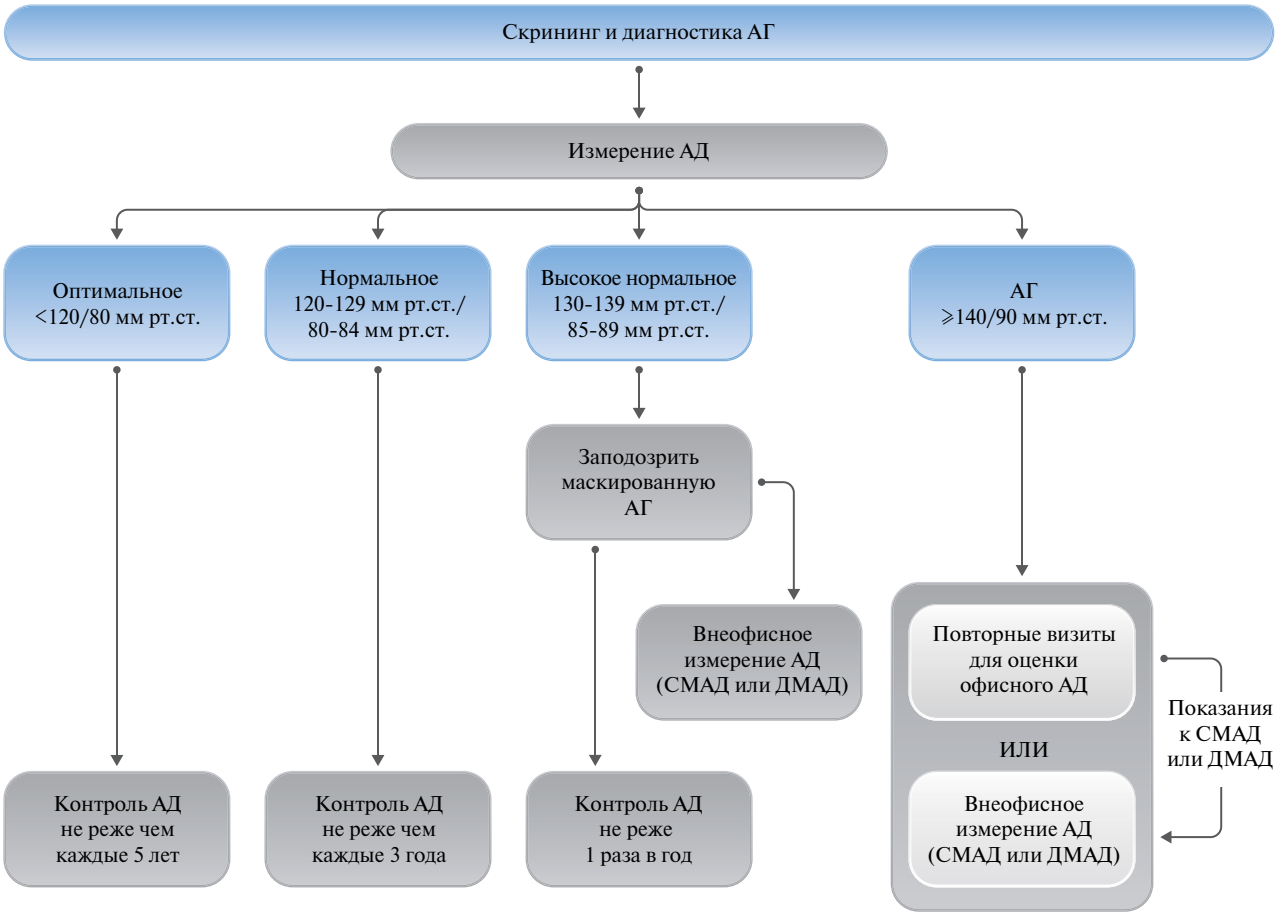


Рис. 14. Скрининг и диагностика АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Таблица 16

Рутинное обследование пациентов с АГ

Рутинные тесты
Гемоглобин и/или гематокрит
Уровень глюкозы натощак и/или гликированный гемоглобин
Уровень липидов крови: общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ
Уровень калия и натрия крови
Уровень мочевой кислоты крови
Уровень креатинина крови и СКФ
Показатели функции печени
Анализ мочи: микроскопия осадка, белок или АКС (оптимально)
ЭКГ в 12 отведениях

Сокращения: АКС — альбумин-креатининовое соотношение, ТГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 17

Характеристики пациентов, повышающие вероятность вторичной АГ

Развитие АГ 2-й степени в молодом возрасте (<40 лет) или любой степени в детском возрасте
Внезапное ухудшение АГ у пациентов с ранее подтвержденной длительной нормотензией
Резистентная АГ (неконтролируемая АГ, несмотря на терапию оптимальными или максимально переносимыми дозировками трех и более препаратов, включая диуретик, и подтвержденная ДМАД или СМАД)
Тяжелая (3-й степени) АГ или неотложные состояния, связанные с АГ
Наличие значимого ПООГ
Клинические или биохимические признаки наличия эндокринной причины АГ или ХБП
Клинические признаки СОАС
Симптомы возможной феохромоцитомы или семейный анамнез феохромоцитомы

Примечание: адаптировано из [4].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек.

кокаина), препараты, которые могут повышать АД (например, циклоспорин, симпатомиметики), прием лакрицы и пр. Более детальный алгоритм при подозрении на вторичную АГ представлен в другом разделе [4].

Эхокардиография показана пациентам с изменениями на ЭКГ и целесообразна в тех случаях, когда результат может повлиять на принятие клинического решения. Осмотр глазного дна рекомендуется при 2-3-й степени АГ и всем пациентам с СД. Не рекомендована рутинная оценка других биомаркеров или визуализация сосудов [548-551].

4.7.5. Лечение АГ

Лечение АГ в большинстве случаев включает изменение ОЖ и прием медикаментозной терапии.

4.7.5.1. Изменения ОЖ для снижения АД или/и уменьшения ССР

Изменение ОЖ показано всем пациентам с высоким нормальным АД или АГ, поскольку оно может отсрочить необходимость медикаментозного лечения или дополнить эффект медикаментозного лечения по снижению АД. Более того, большинство вмешательств, связанных с ОЖ, не только влияет на АД, но и приносит пользу для здоровья. ОЖ подробно обсуждался в Разделе 4.3.

4.7.5.2. Начало медикаментозной терапии

Решение вопроса о начале терапии для профилактики ССЗ основывается на абсолютном ССР, модификаторах риска, оценке пользы от лечения, старческой астении и предпочтений пациента. То же самое и с АГ. Медикаментозное лечение АГ 1-й степени (САД 140-159 мм рт.ст.) имеет доказательства уровня А в снижении ССР. Однако у более молодых пациентов абсолютный 10-летний ССР часто невелик, и следует учитывать пользу от лечения на протяжении всей жизни и сообщать о ней перед началом лечения (рис. 6 и Раздел 3.2.3.6). В подобных случаях зачастую абсолютная пожизненная польза снижения САД на 10 мм рт.ст. может быть от умеренной до высокой (см. рис. 15 (пожизненная польза, откалиброванная для стран низкого и умеренного ССР)). Наличие ПОМ также является основанием для инициации терапии при 1-й степени АГ. Для АГ 2-й степени или выше (САД >160 мм рт.) терапия рекомендована не только потому, что пожизненная польза от снижения АД у таких пациентов практически всегда высока, но и потому, что снижается риск ПООГ, которое является основой коморбидности — болезни почек, геморрагического цереброваскулярного заболевания или СН.

4.7.5.3. Целевые уровни терапии АГ

Целью медикаментозной терапии является снижение АД до необходимого уровня в течение 3 мес. На сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что целевые значения АД в предыдущем варианте этого руководства [2] были слишком консервативными, особенно для пожилых пациентов. В соответствии с пошаговым подходом (Раздел 3.2.3.1) в настоящее время рекомендуется, чтобы первым шагом у всех пациентов было достигнуто целевое значение САД <140 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст. [552, 554]. Для более молодых пациентов (18-69 лет) рекомендуемым целевым уровнем САД на терапии является 120-130 мм рт.ст., хотя ряд пациентов может достигать более низкого уровня и в таких случаях при нормальной переносимости не требуется коррекции

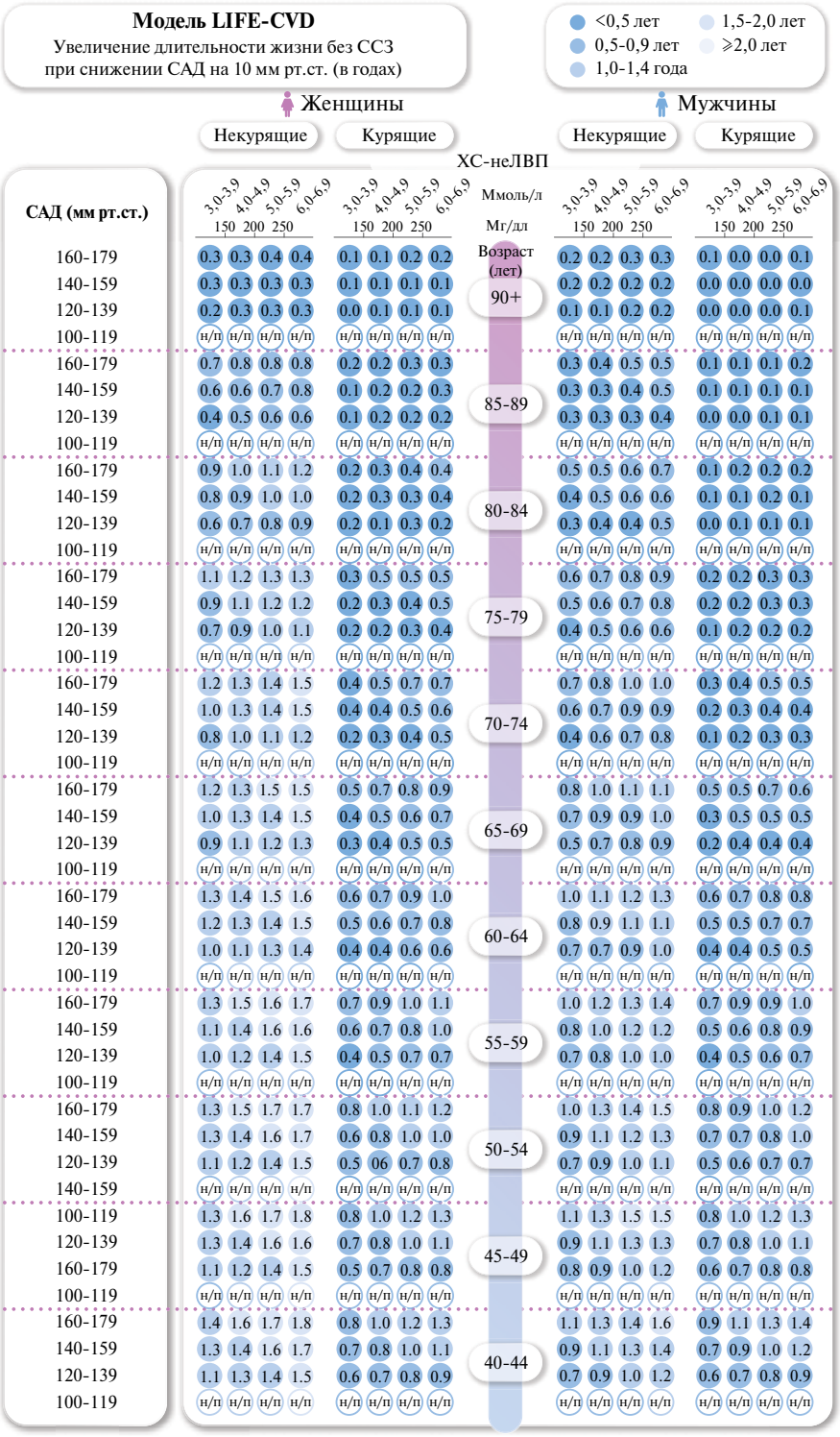


Рис. 15. Пожизненная польза от снижения АД на 10 мм рт.ст. у практически здоровых людей на основании следующих ФР: курение в настоящее время, пол, возраст, САД, ХС не-ЛВП.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, н/п — не применимо, ОР — отношение рисков, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС-неЛВП — холестерин не-липопротеинов высокой плотности, ESC — European society of cardiology, LIFE-CVD — LIFEtime-perspective CardioVascular Disease.

Модель в настоящее время валидизирована для стран с низким и умеренным риском. Пожизненная польза выражается в виде лет медианы ожидаемой продолжительности жизни без ИМ или инсульта, увеличенной за счет снижения САД на 10 мм рт.ст. Пожизненная польза рассчитывается путем оценки пожизненного ССР с помощью модели LIFE-CVD, умноженного на ОР (0,8) из метаанализа эффекта снижения АД. Для снижения на 20 мм рт.ст. средний эффект будет приблизительно в два раза больше и т.д.

Для индивидуальной оценки пожизненной пользы можно использовать эту таблицу или электронную версию LIFE-CVD, которую можно рассчитать через приложение ESC CVD risk app или https://u-prevent.com/.

Таблица 18

Рекомендуемые целевые значения. АД Первым шагом во всех группах является снижение АД <140 мм рт.ст. Следующие оптимальные уровни перечислены ниже

Возраст	Целевые значения офисного САД (мм рт.ст.)				
	АГ	+ СД	+ ХБП	+ИБС	+ инсульт/ТИА
18-69лет	120-130	120-130	<140-130	120-130	120-130
	Более низкие значения САД допустимы при переносимости				
⩾70 лет	**<140 мм рт.ст. со снижением до 130 при переносимости**				
	Более низкие значения САД допустимы при переносимости				
Целевое значение ДАД (мм рт.ст.)	<80 для всех пациентов на терапии				

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

терапии [552, 554-556]. У пациентов >70 лет целевое значение составляет <140 мм рт.ст. со снижением до 130 мм рт.ст. при переносимости [552, 554, 557, 580]. Это изменение целевого диапазона АД для пожилых людей по сравнению с рекомендациями ESC по профилактике 2016г [2] подтверждается доказательствами того, что достижение этих целевых показателей лечения безопасно у большинства пожилых пациентов и ассоциируется со значительным снижением риска серьезного инсульта, СН и сердечно-сосудистой смерти [557, 580]. Также необходимо принимать во внимание, что более низкое САД в группе интенсивного лечения в SPRINT (в среднем 124 мм рт.ст.), вероятно, отражает обычный диапазон офисного САД 130-139 мм рт.ст. [555]. Однако очевидно, что для очень пожилых людей (>80 лет) и пациентов с астенией доказательства для более строгих целей менее убедительны.

Кроме того, у этих пожилых и особенно пациентов со старческой астенией может быть трудно достичь рекомендованных целевых значений АД из-за плохой переносимости или побочных эффектов. В этих группах особенно важно проведение очень качественных измерений, а также тщательное мониторирование переносимости и побочных эффектов [580].

По сравнению с предыдущим руководством ESC/ESH по АГ [4] изменилось пороговое значение для понятия “старше” с 65 до 70 лет по причинам, согласующимися с другими частями текущих рекомендаций. Несмотря на то, что предусмотрен единый возрастной порог, важно подчеркнуть, что в клинической практике на этот порог влияет биологический возраст. Например, 75-летний пациент в хорошей форме может претендовать на лечение, обычно предназначенное для лиц моложе 70 лет, и, наоборот, ослабленного 65-летнего больного иногда следует считать “старше”.

Целевые значения АД для подгрупп пациентов с различными сопутствующими заболеваниями представлены в таблице 18.

4.7.5.3.1. Целевые значения АД в соответствии с амбулаторными и ДМАД

В настоящее время нет исследований исходов, в которых использовались бы СМАД или ДМАД в качестве контроля терапии. Таким образом, целевые значения АД по СМАД и ДМАД экстраполируются из данных наблюдательных исследований. Уровень офисного САД 130 мм рт.ст. на фоне лечения, вероятно, соответствует САД 125 мм рт.ст. при 24 ч и САД <130 мм рт.ст. при ДМАД [4].

4.7.5.4. Медикаментозное лечение АГ

Самым важным фактором получения пользы является степень снижения АД. Терапия одним лекарством редко обеспечивает оптимальный контроль АД.

Начальную терапию комбинацией двух препаратов следует рассматривать в качестве стандарта лечения АГ [560-563, 565, 581]. Единственным исключением являются пациенты с исходным АД, близким к рекомендуемому целевому уровню, которые могут достичь этого показателя с помощью одного препарата, или очень старые (>80 лет), а также ослабленные пациенты, которые лучше перенесут более мягкое снижение АД. Начальная комбинированная терапия, даже если это комбинация низких доз препаратов, более эффективна для снижения АД, чем монотерапия [560, 561, 565], быстрее снижает АД и уменьшает гетерогенность ответа [560, 565]. Более того, начальная комбинированная терапия не увеличивает риск побочных эффектов [560, 563, 565]. Начало лечения с двух препаратов также помогает преодолеть инерцию терапии, когда пациенты в течение длительного времени остаются на одном препарате, несмотря на неадекватный контроль АД [562].

Стратегия применения фиксированных комбинаций для лечения АГ: плохая приверженность к приему препаратов, снижающих АД, является основной причиной плохого контроля АД и напрямую зависит от количества таблеток [581]. Комбинированная терапия с применением одной таблетки (если таковая

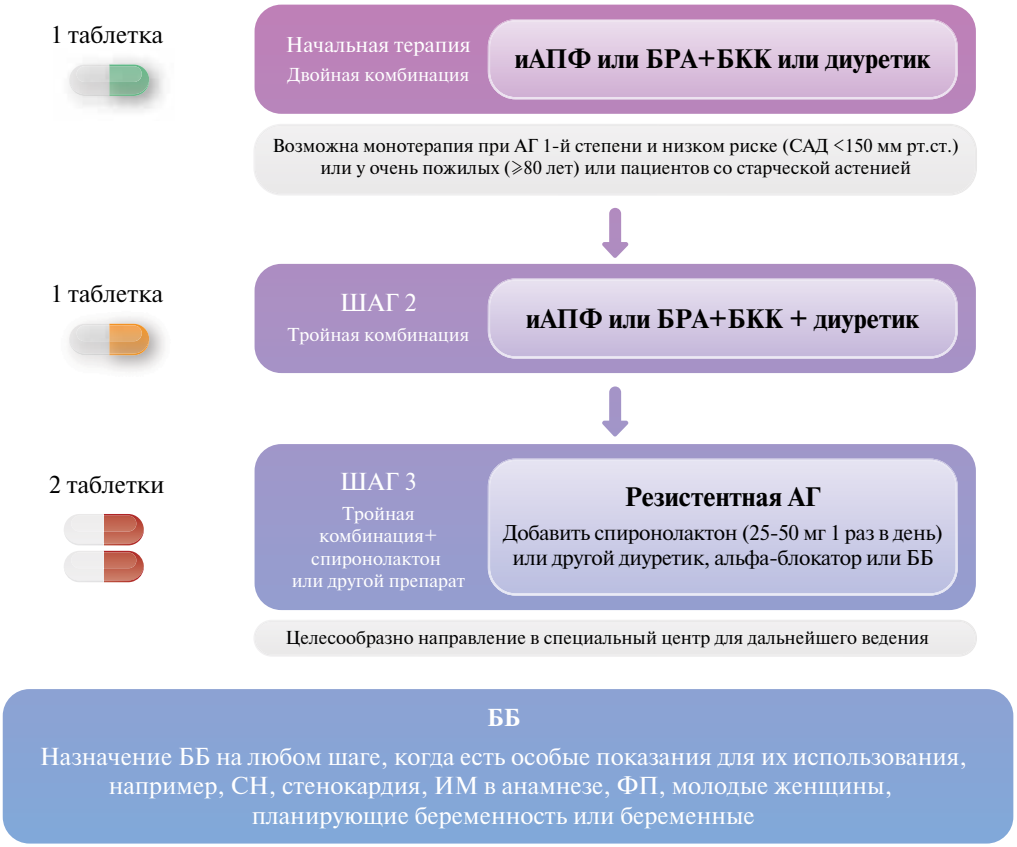


Рис. 16. Ключевые препараты для лечения АГ.
Алгоритм применим у большинства пациентов с ПОМ, опосредованным АГ, СД, цереброваскулярной болезнью и ЗПА.
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

имеется) является предпочтительной стратегией. Эта стратегия позволяет контролировать АД у большинства пациентов [560-565].

Рекомендуемый алгоритм медикаментозного лечения: пять основных классов лекарственной терапии, снижающих АД, показали эффективность в уменьшении ССС; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ББ, блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные или тиазидоподобные диуретики [582]. Рекомендуемый алгоритм лечения, в основе которого лучшие современные данные, практичные соображения (например, наличие комбинированных препаратов), а также патофизиологическое обоснование, изображен на рисунке 16 [4]. Предпочтительной стартовой терапией для большинства пациентов с АГ является комбинация иАПФ или БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [566-569]. Для тех, у кого требуется усиление терапии до трех препаратов, следует использовать комбинацию иАПФ или БРА с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком [563, 570, 571]. ББ следует использовать при наличии особых показаний (например, стенокардия, ИМ в анамнезе, нарушения ритм, СНнФВ или как альтернативу иАПФ или БРА у женщин детородного возраста) [582]. Комбинации иАПФ и БРА не рекомендуются из-за отсутствия дополнительного преимущества для исходов и повышенного риска вреда [575, 576].

Рекомендуется специфическая модификация лечебного алгоритма у пациентов с ИБС, ХБП, СН и ФП [4].

4.7.6. Резистентная АГ

Резистентная АГ определяется как отсутствие контроля АД, несмотря на лечение оптимальными или максимально переносимыми дозами трех или более препаратов, включая диуретик, с подтверждением при помощи СМАД или ДМАД. Распространенность резистентной АГ, вероятно, составляет <10% среди пациентов с АГ, получающих терапию. Спиронолактон — наиболее эффективный препарат для снижения АД при резистентной АГ при добавлении к существующему лечению; однако риск гиперкалиемии увеличивается у пациентов с ХБП и СКФ <45 мл/мин/м^2 и уровнем калия в крови

>4,5 ммоль/л. [555, 572] Калий-связывающие препараты снижают риск гиперкалиемии [573]. При непереносимости спиронолактона возможно использование амилорида, альфа-адреноблокаторов, ББ или препаратов центрального действия, таких как клонидин [555, 572, 574]. Почечная денервация и использование устройств могут рассматриваться для конкретных случаев и обсуждаются в Рекомендациях ESC/ESH по АГ 2018г [4].

4.7.7. Лечение АГ у женщин

Диагностика и лечение АГ у женщин аналогичны таковым у мужчин, за исключением женщин детородного возраста или во время беременности, из-за возможных побочных эффектов некоторых лекарств на плод, особенно в первом триместре. Кроме того, следует учитывать влияние пероральных контрацептивов на риск развития или ухудшения течения АГ [4].

4.7.8. Продолжительность лечения и наблюдения

Лечение АГ обычно не имеет ограничений по сроку, поскольку прекращение терапии обычно приводит к возврату АД на прежние уровни. У некоторых пациентов, успешно изменивших ОЖ, возможно постепенное снижение дозы или количества лекарств. После того, как АД стабильно и контролируется, консультации следует планировать не реже одного раза в год и включать контроль других ФР, функции почек и ПООГ, а также дополнения по ОЖ. При ухудшении контроля АД у пациента с прежде хорошим контролем следует учитывать возможное несоблюдение режима терапии. Самостоятельное измерение АД с помощью ДМАД помогает вовлечь пациента в собственное ведение и может улучшить контроль АД. ДМАД необходимо для мониторинга контроля АД у пациентов со значительным эффектом “белого халата” или маскированной АГ. К наблюдению за пациентами все чаще привлекают медсестер и фармацевтов. Вероятно, дополнительно будет все больше и больше поддержки со стороны телемедицины и приложений.

4.8. Сахарный диабет

Рекомендации по лечению пациентов с СД

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Скрининг		
Для скрининга СД у лиц с АССЗ или без нее следует оценить HbA_{1c} (который можно брать не натощак) или уровень глюкозы в крови натощак [583].	IIa	A
ОЖ		
Рекомендовано изменение ОЖ, включающее в себя отказ от курения, питание с достаточным количеством клетчатки и пониженным содержанием жиров, аэробные и силовые нагрузки [584].	I	A
Снижение калорийности рациона рекомендовано для пациентов с целью снижения веса при его избытке и замедления набора веса [584].	I	B
У мотивированных пациентов в ближайшее время после постановки диагноза СД для достижения ремиссии должно рассматриваться значимое снижение веса при помощи низкокалорийных диет с последующим восстановлением питания и удержанием веса [585, 586].	IIa	A
Целевые уровни гликемии		
Рекомендуемый уровень HbA_{1c} для снижения ССР и микроваскулярных осложнений СД у большинства пациентов 1 и 2 типов СД равен <7,0% [587, 588].	I	A
Для пациентов с длительным анамнезом СД, пожилых лиц или лиц со старческой астенией допустимо послабление в отношении целевого уровня HbA_{1c} [588].	IIa	B
В начале лечения СД 2 типа у пациентов без АССЗ или астении целевой уровень HbA_{1c} составляет ⩽6,5% [587, 588].	IIa	B
Лечение гипергликемии и АССЗ/кардиоренальных рисков		
Метформин рекомендован как препарат первой линии для большинства пациентов без предшествующих АССЗ/ХБП или СН, с последующим контролем функции почек [589].	I	B
Пациентам с СД 2 типа и наличием АССЗ при отсутствии противопоказаний следует назначать метформин [5, 590-592].	IIa	B
Следует избегать гипогликемии и избыточной прибавки веса [559, 588, 593].	IIa	B
Лицам с СД 2 типа и АССЗ рекомендовано назначение арГПП1 или иНГЛТ2 для снижения риска ССЗ и/или кардиоренальных осложнений для исхода [590-592].	I	A
У пациентов с СД 2 типа в сочетании с АССЗ и ПОМ[c] назначение арГПП1 или иНГЛТ2 снижает последующую сердечно-сосудистую и общую смертность с доказанными преимуществами для исходов [594-597].	IIb	B
У пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП назначение иНГЛТ2 улучшает течение ССЗ и/или кардиоренальные исходы [598, 599].	I	A
Лицам с СД 2 типа и СНнФВ рекомендовано использование иНГЛТ2 для снижения частоты связанных с СН госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности с доказанной пользой для исходов [600, 601].	I	A
Пациентам с СД 2 типа, не имеющим АССЗ, СН, ХБП, назначение арГПП1 или иНГЛТ2 может быть рассмотрено после расчета риска (шкалы ADVANCE, DIAL) [602].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — для деталей см. таблицу 4.

Сокращения: арГПП1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, иНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, ОЖ — образ жизни, ПОМ — поражение органов-мишеней, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, DIAL — Diabetes lifetime-perspective prediction, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

4.8.1. Ключевые ФР и новые парадигмы

За исключением контроля уровня глюкозы, профилактика АССЗ проводится по тем же принципам, что и у людей без СД 2 типа. Особенно важным является достижение целевых значений АД и ХС-ЛНП. Недавно появились данные о том, что препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1) снижают риски АССЗ, СН и болезней почек независимо от исходного уровня HbA_{1c} и терапии метформином. Данные преимущества наиболее очевидны у тех, у кого уже есть АССЗ, СН или ХБП, но, по-видимому, распространяются на группы с повышенным риском. Это привело к появлению новых алгоритмов лечения.

4.8.1.1. Изменение ОЖ

Изменение ОЖ является основополагающим в профилактике АССЗ и ведении СД. Можно использовать несколько моделей питания, но преобладание фруктов, овощей, цельнозерновых и нежирных источников белка более важно, чем точные пропорции калорий, получаемые от разных макронутриентов. Следует ограничить потребление поваренной соли. Особые диетические рекомендации включают в себя ограничение насыщенных и трансжиров и алкоголя, контроль за употреблением углеводов и увеличение в диете доли пищевых волокон. Приемлемым вариантом может служить диета по типу средиземноморской, в которой основным источником жиров являются мононенасыщенные жирные кислоты и которая препятствует АССЗ. Подробнее см. Раздел 4.3.2.

Комбинация аэробных нагрузок и упражнений с сопротивлением эффективна для предотвращения прогрессирования СД и для контроля гликемии. Курильщикам следует предложить помощь в отказе от курения (см. Раздел 4.5). Изменение ОЖ снижает будущие микро- и макрососудистые риски, а также смертность в долгосрочной перспективе [603]. Интенсивное изменение ОЖ с помощью низкокалорийной диеты и средней потерей веса около 10 кг приводят к ремиссии СД 2 типа примерно в 46% случаев за 1 год и в 36% за 2 года [585]. У пациентов с предиабетом необходимо оценивать другие ФР АССЗ как до (для мотивации), так и после изменения ОЖ [604].

4.8.1.2. Контроль гликемии

Проспективное исследование UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) доказало важность интенсивного контроля уровня глюкозы крови для снижения ССР у пациентов с впервые выявленным СД, с наибольшей доказательной базой эффективности имеет метформин, поэтому он и является препаратом выбора для большинства пациентов с СД. Проведены три клинических исследования с целью определения, насколько усиление гликемического контроля может дополнительно снижать ССР [559, 588, 593]. Удивительно, но результаты показали неожиданный рост числа сердечно-сосудистых смертей в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [559] и тенденцию к росту числа СС смертей в исследовании VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [593]. Такие результаты привели к сомнениям в безопасности интенсивного снижения уровня глюкозы и строгого поддержания уровня глюкозы в пределах целевых значений, особенно у пожилых пациентов с СД и у больных, страдающих АССЗ. Последующие метаанализы показали снижение числа ИМ и событий, связанных с ИБС, но без эффекта на смертность и количество инсультов [605, 606]. По данным метаанализа, эффект от среднего снижения HbA_{1c} на 0,9% в течение пяти лет на снижение риска развития ССЗ, был менее выражен, чем от снижения уровней холестерина и АД. Целевой уровень HbA_{1c} должен быть персонизирован в зависимости от индивидуальных особенностей и предпочтений.

Четыре недавних исследования с применением ингибиторов дипептил пептидазы 4 [607-610] для лечения СД при сопутствующих АССЗ/высоком риске показали безопасность этих препаратов, но отсутствие у них преимуществ в отношении снижения ССР. При этом исследование SAVOR-TIMI (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus — Trombolysis in Myocardial Infarction) показало повышение частоты госпитализаций в связи с СН при использовании саксаглиптина.

4.8.1.3. Новые классы сахароснижающих препаратов: преимущества для сердечно-сосудистой системы

Недавние клинические исследования двух классов препаратов (иНГЛТ2 и арГПП1) оказали положительный эффект в предотвращении ССЗ, независимо от контроля гликемии и, у кого было известно — от исходного использования метформина [596, 597, 611]. Их результаты недавно были включены в систематический метаанализ (дополнительный рис. 14) [590, 591].

Что касается иНГЛТ2, три испытания продемонстрировали преимущества применения препарата в предотвращении ССЗ — эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин [611-613]. Серьезные нежелательные ССС были снижены незначительно — на 14%, без явного влияния на частоту инсульта и с нечетким влиянием на возникновение ИМ [590]. Однако отмечалось снижение риска госпитализаций из-за СН/смерти от ССЗ на 24% и конечных точек ХБП на 44% [590]. Преимущества по числу серьез-

ных нежелательных ССС были очевидны только у пациентов с исходным АССЗ, но преимущества в предотвращении СН и патологии почек, по-видимому, распространялись на пациентов с СД 2 типа с множественными ФР. Однако самое последнее исследование у лиц с СД 2 типа и АССЗ показало, что эртуглифлозин не превосходит плацебо относительно серьезных нежелательных ССС [614]. Показывают ли результаты класс эффект, пока не ясно. Четыре дальнейших испытания иНГЛТ2 продемонстрировали преимущества канаглифлозина [598] и дапаглифлозина [599] у пациентов с ХБП (с DAPA-CKD (дапаглифлозин и предотвращение неблагоприятных исходов при ХБП), показав аналогичные преимущества у людей без СД), дапаглифлозин [600] и эмпаглифлозин [601] у пациентов с СНнФВ, причем оба испытания показали такие же преимущества и у пациентов без СД 2 типа.

Специфические особенности результатов (например, раннее разделение кривых госпитализации с СН) предполагает, что преимущества ингибиторов иНГЛТ2 могут быть больше связаны с кардиоренальными гемодинамическими эффектами, чем с атеросклерозом [600]. За исключением мочеполовых инфекций, частота нежелательных явлений (включая диабетический кетоацидоз) в целом была низкой. В одном испытании имело место увеличение количества ампутаций и переломов, [612], но ни одно из других исследований не выявило такого дисбаланса. Перед назначением этих препаратов пациенты должны быть проинформированы о важности гигиены мочеполовой системы.

АрГПП1 снижают частоту серьезных нежелательных ССС, сердечно-сосудистую и общую смертность приблизительно на 12%, при этом частота ИМ снизилась примерно на 9%, а инсульта — на 16% [591]. Кроме того, риск СН снижается на 9%, а композитная почечная конечная точка уменьшена на 17%. Результаты не могут быть объяснены снижением уровня глюкозы, и в нескольких исследованиях иНГЛТ2 и арГПП1 анализ подгрупп показал, что эти преимущества могут быть независимыми от использования метформина [594, 597]. Большинство исследований проводилось на пациентах с существующим АССЗ или, в исследовании REWIND (Исследование ССС с еженедельным инкретином при СД), со значительной долей пациентов с высоким ССР [615]. Побочные эффекты этого класса в основном включают тошноту и рвоту, которые могут уменьшиться при постепенном повышении дозы.

Риск гипогликемии можно снизить, уменьшив дозы сульфонилмочевины или инсулина. Значительные положительные результаты этих двух классов препаратов (иНГЛТ2 и арГПП1) привели к быстрым изменениям в алгоритмах СД, но с некоторыми различиями в интерпретации [602]. В большинстве руководств по СД, в том числе в согласованном отчете Американской диабетической ассоциации (ADA)/Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) 2020г [592], рекомендуют использовать метформин в качестве терапии первой линии, в то время как в Руководстве ESC [5] в 2019г рекомендуется использовать иНГЛТ2 и арГПП1 без метформина у лиц с СД и ССЗ или с высоким ССР, согласно пересмотру [602].

Часть специалистов, принимающих участие в написании отчета ADA/EASD и рекомендаций ESC [616], были приглашены в качестве экспертной комиссии. Группой экспертов подчеркнуты как общие моменты в подходах, так и необходимость обеспечения соответствующей терапией иНГЛТ2 или арГПП1 лиц с СД 2 типа, ССЗ, СН или ХБП. Комиссия пришла к выводу, что этот подход следует внедрять независимо от фоновой терапии, гликемического контроля или индивидуальных целей лечения [616]. По мнению ESC, следует учитывать метформин, но он не является обязательной терапией первой линии у пациентов с АССЗ или признаками ПОМ. Конечно, назначение метформина у таких пациентов не должно препятствовать или откладывать начало применения иНГЛТ2 или арГПП1, имеющих доказательную базу. Оценка риска и анализ экономической целесообразности могут быть полезны для определения, каким пациентам без АССЗ или признаков ПОМ можно рекомендовать эти новые препараты. Для всего вышеперечисленного нет никаких доказательств преимущества терапии для одного из полов. Наконец, люди с СД 2 типа должны участвовать в принятии решений после объяснения потенциальных преимуществ и побочных эффектов лекарств.

4.8.2. СД 1 типа

Исследование DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) установило важность тщательного контроля глюкозы для снижения риска как микрососудистых, так и макрососудистых заболеваний, как у мужчин, так и у женщин с СД 1 типа [617]. Двадцатисемилетнее наблюдение в этом исследовании показало, что 6,5 лет первоначальной интенсивной терапии СД у пациентов с СД 1 типа ассоциировалось с небольшим снижением общей смертности [617]. Контроль гликемии с целевым уровнем HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 ммоль/моль) является целесообразным для долгосрочного лечения пациентов с СД 1 типа.

Недавно было показано, что метформин не снижает прогрессирование утолщения КИМ сонных артерий у лиц с СД 1 типа, относящихся к группе повышенного ССР [618]. Его использование не рекомендуется при СД 1 типа по этому показанию. ИНГЛТ2 при СД 1 типа улучшают метаболический контроль и могут дополнять инсулиновую терапию у отдельных пациентов.

4.9. Антитромботическая терапия

Рекомендации по антитромботической терапии

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Аспирин в дозе 75-100мг ежедневно рекомендован для вторичной профилактики ССЗ [619].	I	A
В случае непереносимости аспирина для вторичной профилактики ССЗ рекомендован клопидогрел 75 мг [620].	I	B
Клопидогрел 75 мг в день может быть предпочтительнее аспирина у пациентов с установленным АССЗ [620, 621].	IIb	A
Использование ингибиторов протонной помпы рекомендовано у пациентов, получающих дезагреганты, при наличии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений [622, 623].	I	A
У пациентов с СД и высоким или очень высоким ССР аспирин в низкой дозе может рассматриваться в качестве первичной профилактики при отсутствии явных противопоказаний [5, 624, 625].	IIb	A
Дезагрегантная терапия не рекомендована у лиц с низким/умеренным ССР в связи с повышением риска больших кровотечений [624, 626-630].	III	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск.

4.9.1. Антитромбоцитарная терапия у лиц без атеросклероза

В метаанализе 2009г пациентов с низким ССР сообщалось о 12% снижении частоты ССЗ при приеме аспирина, но со значительным увеличением больших кровотечений [619]. Снижение ССР и риск кровотечений были одинаковыми у мужчин и у женщин [631]. В современных исследованиях первичной профилактики сообщалось об отсутствии или незначительной пользе у пациентов без АССЗ и стойком увеличении кровотечений [624, 626, 627]. Обновленный метаанализ не показал снижения числа сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне приема аспирина, но выявил более низкий риск нефатального ИМ (RR 0,82) и ИИ (RR 0,87) [628]. Наоборот, прием аспирина был связан с более высоким риском большого кровотечения (RR 1,50), внутричерепного кровотечения (RR 1,32) и большого желудочно-кишечного кровотечения (RR 1,52) без разницы в риске фатального кровотечения (RR 1,09). Риск кровотечения был особенно повышен у пожилых лиц. Другие последние метаанализы показали очень похожие результаты [629, 630]. В целом, хотя аспирин не следует регулярно назначать пациентам без установленного АССЗ, мы не можем исключить, что у некоторых пациентов с высоким или очень высоким ССР польза превышает риски [632, 633]. По данным исследования ASCEND, у пациентов с СД без АССЗ сообщалось о снижении риска на 12% и значительном увеличении больших кровотечений, но не смертельных и не внутричерепных [624].

Метаанализ применения аспирина для первичной профилактики при СД показал, что необходимо лечить 95 человек, чтобы предотвратить одно серьезное неблагоприятное ишемическое событие за 5 лет [625]. Следовательно, как и у пациентов без СД, аспирин может быть рассмотрен, если ССР исключительно высок. В исследовании ASCEND лишь четверть пациентов получали ингибиторы протонной помпы. Более широкое использование, чем сейчас, потенциально может усилить пользу аспирина в первичной профилактике у пациентов с повышенным риском атеросклероза.

Необходимы дальнейшие исследования у практически здоровых людей моложе 70 лет с (очень) высоким ССР. До тех пор решения в отношении лиц из группы высокого риска следует принимать в индивидуальном порядке, принимая во внимание как риск ишемии, так и риск кровотечения.

4.9.2. Антитромбоцитарная терапия у лиц с подтвержденным атеросклерозом

При подтвержденном АССЗ аспирин ассоциируется со значительным снижением числа серьезных ССС, включая инсульт и коронарные события, и 10% снижением общей смертности [619]. Эти преимущества перевешивают опасность кровотечений.

У пациентов, перенесших ИМ, инсульт или ЗАНК, клопидогрел показал небольшое превосходство в отношении ишемических событий по сравнению с аспирином с аналогичным профилем безопасности [620].

При подтвержденном АССЗ аспирин ассоциируется со значительным снижением числа серьезных ССС, включая инсульт и коронарные события, и 10% снижением общей смертности [619]. Эти преимущества перевешивают опасность кровотечений.

У пациентов, перенесших ИМ, инсульт или ЗАНК, клопидогрел показал небольшое превосходство в отношении ишемических событий по сравнению с аспирином с аналогичным профилем безопасности [620].

Анализ подгрупп показал большие преимущества клопидогрела у пациентов с ЗАНК. По данным метаанализа, отмечалось клинически умеренное снижение риска при монотерапии ингибитором $P2Y_{12}$ (количество пациентов, необходимое для лечения: 244), также отсутствовал эффект на общую или сосудистую смертность и большие кровотечения [621]. Дополнительные рекомендации по антитромботическому лечению при ИБС в конкретных ситуациях, цереброваскулярном заболевании и ЗАНК, включая возможные показания для ингибирования двойного пути у пациентов с ЗАНК, приведены в Разделе 6.

4.9.3. Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы снижают риск желудочно-кишечного кровотечения у пациентов, принимающих дезагреганты, и могут быть полезны в качестве сопутствующей терапией для повышения безопасности [634, 635]. Ингибиторы протонной помпы, специфически ингибирующие CYP2C19 (омепразол или эзомепразол), могут снижать фармакодинамический ответ на клопидогрел. Хотя это взаимодействие не влияет на риск ишемических событий, совместное применение омепразола или эзомепразола с клопидогрелом не рекомендуется [622].

4.10. Противовоспалительная терапия

Рекомендации по противовоспалительной терапии

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
В качестве вторичной профилактики ССЗ может быть рассмотрено назначение колхицина в низкой дозе (0,5 мг 1 р/д), особенно при неоптимальном контроле других ФР или при повторных ССС на фоне оптимальной терапии [85, 86].	IIb	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

Признание того, что в патогенезе атеросклероза имеется воспалительный компонент, в последние годы привело к исследованию различной противовоспалительной терапии. Первым исследованием, посвященным изучению эффектов уменьшения воспаления без влияния на уровни липидов, было CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study — Исследование результатов противовоспалительного влияния канакинумаба против исходов тромбозов), в котором использование моноклональных антител (канакинумаб) подтвердило концепцию противовоспалительной терапии у пациентов с высоким риском [636]. Однако конкретно этот препарат не получил дальнейшего развития по данному показанию из-за риска фатальных инфекций и высокой стоимости. Метотрексат был вторым противовоспалительным препаратом, изученным с этой целью, хотя его эффективность в снижении исходов ССЗ доказана не была [637].

В 2019г COLCOT (Исследование сердечно-сосудистых исходов колхицина) сообщило о значительном снижении (ОР 0,77) исходов ССЗ при применении низких доз колхицина (0,5 мг в день. (один раз в сутки)) у пациентов с недавним ОИМ. Более свежее исследование LoDoCo2 (второе низкодозированное по колхицину) подтвердило эти результаты у пациентов с хронической ИБС (отношение рисков 0,69) [85]. Однако в этом исследовании обнаружена тенденция к увеличению не сердечно-сосудистой смертности, что требует дальнейшего внимания.

Возможность использования колхицина в повседневной практике еще предстоит установить на основании дальнейших клинических исследований и повседневной практики. Тем не менее, обнадеживающие результаты оправдывают рассмотрение низких доз колхицина у отдельных пациентов из группы высокого риска.

4.11. Кардиореабилитация и программы профилактики

Рекомендации по КР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Для пациентов после событий АССЗ и/или реваскуляризации, а также для пациентов с СН (преимущественно СНнФВ) рекомендовано участие в организованной, комплексной мультидисциплинарной физической КР под контролем медицинских работников и программе профилактики для улучшения исходов [638-642].	I	A
Следует рассмотреть варианты увеличения КР и профилактики путем направления и записи к специалистам (например, электронные подсказки или автоматические направления, запись к специалистам, совместные визиты, а также последующее структурированное наблюдение медсестрами или другими медицинскими работниками и раннее начало программы после выписки) [643-646].	IIa	B
КР на дому, телемедицина и технологии мобильного здравоохранения могут повышать вовлеченность пациентов и долгосрочную приверженность к ЗОЖ [647, 648].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ЗОЖ — здоровый образ жизни, КР — кардиореабилитация, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со снижением фракции выброса.

КР — это комплексная междисциплинарная программа, включающая не только физические упражнения и консультирование по ФА, но также обучение, коррекцию ФР, диетическое/диетологическое консультирование, а также профессиональную и психосоциальную поддержку [358]. Программы профилактики и реабилитации после ССС или реваскуляризации снижают частоту связанных с ССЗ госпитализаций, ИМ, сердечно-сосудистой смертности и, в некоторых программах, общей смертности [638, 640-642]. Они также могут уменьшать симптомы депрессии/тревожности [649]. У пациентов с хронической СН (в основном СНнФВ) кардиологическая реабилитация с помощью физических упражнений может снизить общую смертность и количество госпитализаций и улучшить способность к физической нагрузке и качество жизни [639, 650]. КР, как правило, экономически эффективна [651].

Клинические испытания и реестры очень разнородны, что влияет на национальные руководства,

законодательство и размер компенсации [652, 653]. Результаты недавних обзоров предоставляют врачам минимальные условия успешной КР после ОКС или аортокоронарного шунтирования:

- КР — это комплексная междисциплинарная программа [466, 649, 654, 655].
- КР контролируется и выполняется должным образом обученным медицинским персоналом, включая кардиологов [649].
- КР начинается как можно скорее после исходного ССС [649].
- КР с помощью физических упражнений включает аэробные упражнения и упражнения на сопротивление, которые следует назначать индивидуально на основе скрининга перед тренировкой и тестирования во время физической нагрузки [656].
- Доза КР с физической нагрузкой (количество недель тренировок — среднее количество занятий в неделю — средняя продолжительность сеанса в минутах) превышает 1000 [638].
- Количество сеансов КР с физической нагрузкой должно превышать 36 [641].
- Во время КР все индивидуально признанные ФР ССЗ должны выявляться и корректироваться [642].

Недавно Европейская ассоциация профилактической кардиологии (EAPC) предложила минимально необходимые стандарты по улучшению вторичной профилактики с помощью программ КР в Европе [657]. Несмотря на то, что назначение физических упражнений должно соответствовать модели FITT (частота, интенсивность, продолжительность и тип упражнений), существуют межклинические различия и разногласия [658]. Для оптимизации тренировок EAPC представил цифровой интерактивный инструмент поддержки принятия решений; EXPERT (Назначение упражнений в повседневной практике и реабилитационном тренинге) (https://www.escardio.org/Education/ Практические инструменты/набор инструментов для профилактики ССЗ/инструмент для экспертов) [659]. Ни один из компонентов физических упражнений не является значимым предиктором смертности; только выполнение полного комплекса улучшает исход [660].

Несмотря на доказанные преимущества, частота направления к специалистам, участия и реализации являются низкими [653, 660, 661]. У женщин кажется более низким осознание проблемы. Однако на участие в КР и приверженность к ней влияет множество других факторов, в том числе внутриличностных, межличностных, клинических, логистических, а также связанных с системой здравоохранения и программой КР [662]. Попадание в программу КР выше, если обученные медсестры или смежный медицинский персонал обращаются к врачу лично, тогда как приверженность лечению может быть выше, если программы проводятся удаленно (например, на дому) [643]. Программы, координируемые медсестрами, могут повысить эффективность [644-646] Домашняя КР с дистанционным мониторированием или без него может увеличить охват участия и кажется столь же эффективной, как и централизованная [647]. Телемедицинские вмешательства более эффективны, чем отсутствие вмешательства [648], но также могут дополнять обычную КР. Кроме того, медицинская помощь с использованием мобильных приложений (mHealth) на смартфонах может быть столь же эффективной, как и традиционная централизованная КР, демонстрируя значительное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем [663]. Эти новые меры могут помочь пациенту в сохранении ЗОЖ в долгосрочном периоде после специализированных программ КР [664].

5. Организационные меры на популяционном уровне

Рекомендации для организационных мероприятий на популяционном уровне

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Организационные и популяционные подходы к ***ФА***, ***диете***, ***курению*** и ***употреблению табака и алкоголю***, состоящие в государственных ограничениях и законах, работе со средствами массовой информации, обучении, маркировке и информировании, экономических стимулах в школах, рабочих и общественных местах, соответствуют различным уровням рекомендаций (см. специальные таблицы в дополнительном материале к Разделу 5).		
Для снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости рекомендуется принять меры по снижению загрязнения воздуха, включая сокращение выбросов ТЧ и газообразных загрязнителей, сокращение использования ископаемого топлива и ограничение выбросов углекислого газа.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — уровень доказательств хуже применим к организационным мероприятиям, а тип эмпирических данных широко варьируется в зависимости от конкретных предлагаемых подходов.

Сокращения: ТЧ — твердые частицы, ФА — физическая активность.

5.1. Подходы к профилактике ССЗ на популяционном уровне

Подходы к профилактике ССЗ на популяционном уровне сосредоточены вокруг предварительного планирования, требующего большого вмешательства со стороны общественного здравоохранения, направленного на ЗОЖ и содействие мониторингу ССЗ. Эти меры предназначены для работы с определенным населением и снижения популяционного риска. Это основано на парадоксе профилактики, описанном Джеффри Роузом в 1981г [665]. Риск на

уровне населения зависит от относительного риска и распространенности ФР в общей популяции. Если распространенность значимого фактора низкая, то риск, распространяющийся на население, может быть умеренным. И наоборот, если фактор RR с низким воздействием распространен широко, популяционный риск может быть высоким. Этот подход к профилактике на основании парадигмы Джеффри Роуза гласит: небольшие изменения в риске заболевания во всей популяции неуклонно приводят к более выраженному снижению заболеваемости, чем при большем сдвиге в ФР у лиц с высоким риском [667, 668]. Другими словами, воздействие небольшого риска на большое количество людей вызывает большее количество заболеваний, чем воздействие высокого риска на нескольких. Этот популяционный подход — в отличие от стратегий, нацеленных на лиц с высоким уровнем риска — имеет большие преимущества на уровне популяции, хотя иногда дает лишь скромную пользу на индивидуальном уровне, поскольку он направлен на СС здоровье большого числа людей на протяжении всей жизни. Следует отметить, что стратегии профилактики и для групп высокого риска и на популяционном уровне не исключают друг друга и поэтому должны сосуществовать.

Распространенность факторов высокого риска и частота ССЗ в разных странах различаются. Известны многие основные причины этих различий, и они тесно связаны с особенностями питания, ФА, курением, алкоголем, родом деятельности, социальной депривацией и факторами окружающей среды. Целью популяционных подходов к профилактике ССЗ является контроль основных детерминант здоровья ССЗ и, таким образом, снижение показателей заболеваемости среди населения. Популяционный подход может принести множество преимуществ, таких как уменьшение неравенства в отношении здоровья, предотвращение других состояний, таких как рак, болезни легких, СД 2 типа, а также экономия средств за счет предотвращения ССС и досрочного выхода на пенсию из-за проблем со здоровьем.

Индивидуальное поведение реализуется в среде с различными иерархическими уровнями, которые включают индивидуальный выбор, влияние семьи, принадлежность к культурной и этнической группе, рабочее место, роль здравоохранения и политики на региональном, государственном и глобальном уровнях (например, политика Европейского союза и международные торговые соглашения). Цель этого раздела руководства — предоставить основанные на доказательствах предложения по наиболее эффективным вмешательствам для снижения риска ССЗ на популяционном уровне, улучшения сердечно-сосудистого здоровья и содействия выбору ЗОЖ на уровне сообществ, региональном и глобальном уровнях. Проблемы здравоохранения не могут быть решены только системами здравоохранения и требуют поддержки со стороны политики. Для продвижения этих идей ВОЗ с 1990г организует глобальные конференции по укреплению здоровья.

5.2. Вмешательства по отдельным ФР на популяционном уровне

Вмешательства на популяционном уровне направлены на изменение социального окружения, определенных социальных детерминант здоровья и поощрение изменений индивидуального поведения, а также на воздействие ФР. Социальные детерминанты здоровья включают социально-экономический статус (образование, род занятий и доход), неравенство в благосостоянии, район проживания и план населенного пункта, социальные сети и многое другое. Медицинские работники играют важную роль в пропаганде научно обоснованных мероприятий на популяционном уровне. Изменяя общую ситуацию, можно побуждать к принятию решений, связанных с ЗОЖ, по умолчанию во всей популяции (лиц всех возрастных групп и особенно подверженных болезням). Задача как национальных, так и местных властей состоит в том, чтобы создать социальную среду, которая по умолчанию обеспечивала бы более здоровые условия с учетом грамотности населения в этих вопросах [669, 670]. Представленные данные основаны на недавних крупных обзорах и единичных исследованиях, в которых отмечается, что в редких случаях использование контролируемых РКИ подходит для оценки вмешательства на популяционном уровне (в отличие от вмешательств на индивидуальном уровне) [671, 672]. Стала очевидной важность заболеваний сердца у женщин. Половые различия в профилактике ССЗ послужили причиной проведения кампаний по повышению осведомленности о половых особенностях с целью уменьшения гендерного неравенства в исследованиях и клинической помощи. При интерпретации этого раздела важно понимать, что часто существуют личная заинтересованность, которая может влиять на политические решения по укреплению здоровья.

В дополнительных материалах к этому разделу представлены данные о стратегиях работы с конкретными ФР — ФА (Раздел 5.2.1), диета (Раздел 5.2.2), курение и употребление табака (Раздел 5.2.3) и потребление алкоголя (Раздел 5.2.4) на популяционном уровне. Изменения ОЖ на популяционном уровне требуют времени, могут быть дорогостоящими и должны поддерживаться в течение длительного времени. Кроме того, преимущества могут проявляться медленно; однако они сохраняются в течение долгого времени и улучшают качество жизни и благополучие, связанные со здоровьем.

5.2.1. Физическая активность

См. дополнительные материалы (секция 3.1).

5.2.2. Диета

См. дополнительные материалы (секция 3.2).

5.2.3. Курение и употребление табака

См. дополнительные материалы (секция 3.3).

5.2.4. Алкоголь

См. дополнительные материалы (секция 3.4).

5.3. Окружающая среда, загрязнение воздуха и изменение климата

Вероятные механизмы, с помощью которых загрязнение воздуха связано с ССЗ, включают развитие атеросклероза, воспаления, тромбоза, системную дисфункцию сосудов, фиброз миокарда, эпигенетические изменения и взаимодействие с традиционными ФР [158]. Важными источниками мелких частиц являются дорожное движение, электростанции и промышленность, а также отопление жилых помещений с использованием масла, угля и дров. Основные компоненты загрязнения атмосферного воздуха включают переносимые по воздуху ТЧ (размером от крупных частиц 2,5-10 мм, мелких <2,5 мм (ТЧ 2,5) до ультрамелких <0,1 мм в диаметре) и газообразные загрязнители, такие как озон, диоксид азота, летучие органические соединения, оксид углерода и диоксид серы, образующиеся в основном при сжигании ископаемого топлива [158, 675]. До трети европейцев, проживающих в городах, подвержены воздействию уровней загрязнения, превышающих стандарты качества воздуха Европейского союза. Комиссия Европейского союза выпустила пакет законодательных мер, которые должны быть реализованы к 2030г, с мерами по сокращению вредных выбросов от транспорта, электростанций и сельского хозяйства. Также следует выделить загрязнение воздуха в помещении и воздействие шума.

Загрязнение воздуха в домашних условиях, например, вызванное сжиганием биомассы, является причиной >3 млн смертей во всем мире [38]. По оценкам ВОЗ, 30% европейского населения подвержены ночному шуму, превышающему 55 дБ [161]. Эти уровни ассоциированы с АГ, атеросклерозом, ИБС, сердечно-сосудистой смертностью и инсультом. Следует отметить, что меры по снижению воздействия шума пока не показали положительного воздействия на здоровье [161].

Также была установлена степень, в которой воздействие загрязнителей почвы и воды способствует развитию ССЗ [157]. Необходимы мероприятия по уменьшению подобных загрязнителей, регуляции работы заводов и контролю питьевой воды [157].

Организации пациентов и медицинские работники играют важную роль в поддержке образовательных и законодательных инициатив. Необходима информация о самочувствии пациентов во время пиков смога. Экономические стимулы, такие как снижение налогов на электрические и гибридные автомобили, а также стимулы, поощряющие использование общественного транспорта, могут способствовать улучшению качества воздуха. Необходимо поощрять градостроительное проектирование, способствующее строительству новых домов и школ в районах, удаленных от автомагистралей и загрязняющих производств. Следует также поощрять законодательство о “чистом воздухе”, направленное на сокращение выбросов ТЧ и развитие общественного транспорта.

Срочность принятия того, что может показаться “жертвами комфорта”, ради отдаленной пользы для здоровья, и высокие временные затраты на реорганизацию целых секторов промышленности, вероятно, остаются серьезной дилеммой для подхода, ориентированного на популяцию. Примером такого законодательства является Европейский зеленый курс, согласно которому Европейский союз стремится стать климатически нейтральным к 2050г.

5.3.1. Изменение климата

Изменение климата в результате увеличения использования ископаемого топлива, являющегося основным источником как загрязнения воздуха, так и “парниковых” газов, становится серьезной проблемой для здоровья населения и окружающей среды. Становятся неотложными социальные меры по сокращению таких видов топлива и переходу к возобновляемым источникам с целью уменьшения загрязнения воздуха и изменения климата [676]. Лицам, определяющим политику, также необходимо будет рассмотреть роль питания, особенно неустойчивых долгосрочных цепочек производства мясных продуктов питания, и влияние малоподвижного ОЖ на изменение климата.

5.4. Значение политики общественного здравоохранения и пропаганды на правительственном и неправительственном уровне

См. Раздел дополнительных материалов 3.5.

6. Управление риском при конкретных заболеваниях сердечно-сосудистой системы

В этом разделе рассматривается профилактика ССЗ в конкретных клинических ситуациях. У значительного числа пациентов уже имеет сопутствующие заболевания, которые подвергают их дополнительному риску. Основные принципы модификации ОЖ и лечения основных ФР выделены в секции 4. В этот раздел добавлены только те аспекты, которые связаны с отдельными заболеваниями.

6.1. Ишемическая болезнь сердца

Специальное лечение коронарных синдромов в остром периоде подробно описано в последних рекомендациях [677-680].

Что касается антитромботической терапии, то после ОКС стандартом является двойная антитромботическая терапия (ДАТТ) в течение 12 мес., предпочтительно прасугрелом или тикагрелором [681-683]. Существуют противоречивые данные о том, предпочтительнее ли прасугрел по сравнению с тикагрелором [684, 685]. Шестимесячная продолжительность ДАТТ после ОКС, как правило, слишком мала [686], но может рассматриваться у отдельных пациентов с высоким риском кровотечения. У пациентов с хроническим коронарным синдромом, которым проводится плановое ЧКВ, стандартная продолжительность ДАТТ составляет 6 мес., но возможно ее сокращение до 1-3 мес., если риск кровотечения очень высок [622]. Клопидогрел является препаратом выбора среди ингибиторов $P2Y_{12}$, но прасугрел и тикагрелор могут рассматриваться после сложных вмешательств [622].

Длительная ДАТТ (>12 мес.) после ЧКВ по поводу ОКС или хронического коронарного синдрома является опцией для пациентов, которые хорошо переносят ДАТТ и имеют признаки высокого ишемического риска [687, 688]. У пациентов со стабильной ИБС двойное ингибирование тромботического пути с помощью ривароксабана в низких дозах (2,5 мг 2 раза в день) и аспирина улучшило сердечно-сосудистые исходы ценой большего количества серьезных кровотечений, по сравнению с одним аспирином [83].

На основании вышеизложенного и в соответствии с рекомендациями по хроническим коронарным синдромам [622] следует рассмотреть возможность добавления второго антитромботического препарата (ингибитора $P2Y_{12}$ или ривароксабана в низких дозах) к аспирину в качестве долгосрочной вторичной профилактики для пациентов с высоким риском ишемии, но без высокого риска кровотечения. Его также можно рассмотреть у пациентов с умеренным риском ишемии и без высокого риска кровотечения, но польза будет ниже [622]. Более подробная информация о вариантах антитромботического лечения содержится в Рекомендациях ESC по хроническим коронарным синдромам [622].

Рекомендации для пациентов с заболеваниями коронарных артерий

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Аспирин 75-100 мг в день рекомендован всем пациентам после ИМ или реваскуляризации [619].	I	A
Аспирин 75-100 мг в день может рассматриваться для назначения пациентам без ИМ или реваскуляризации, но с подтверждением ИБС с помощью визуализации [622].	IIb	C
При ОКС в течение 12 мес. рекомендована ДАТТ ингибитором $P2Y_{12}$ и аспирином, при отсутствии противопоказаний, таких, как высокий риск кровотечений [681-683].	I	A
У пациентов с хроническим коронарным синдромом после стентирования, вне зависимости от типа стента, рекомендовано назначение клопидогрела 75 мг в день в дополнение к аспирину на 6 мес., если нет оснований для уменьшения продолжительности (1-3 мес.) в связи с риском или возникновением жизнеугрожающего кровотечения [622].	I	A
Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора $P2Y_{12}$ или ривароксабана) к аспирину для длительной вторичной профилактики следует рассмотреть у пациентов с высоким ишемическим риском и без высокого риска кровотечения [83, 622, 687-689].	IIa	A
Добавление второго антитромботического препарата (ингибитора $P2Y_{12}$ или ривароксабана) к аспирину для длительной вторичной профилактики можно рассмотреть у пациентов с умеренным ишемическим риском и без высокого риска кровотечения [83, 622, 687-689].	IIb	A
иАПФ (или БРА) рекомендованы у пациентов с другими состояниями (например, СН, АГ или СД) [622].	I	A
ББ рекомендованы у пациентов с дисфункцией ЛЖ или систолической СН [622].	I	A
У пациентов с доказанным АССЗ рекомендована пероральная липидснижающая терапия с достижением целевого уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) или снижением ⩾50% от исходного.	I	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА –блокатор рецепторов ангиотензина, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Контроль дислипидемии и АГ у пациентов с ИБС рассматривались в секциях 4.6 и 4.7, соответственно.

Для иАПФ (или БРА) и ББ, см. также Руководство ESC по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов 2019г [622].

6.2. Сердечная недостаточность

Лечение СН направлено на снижение смертности, частоты госпитализаций и улучшение качества жизни [690]. Для достижения этих целей основополагающее значение имеют междисциплинарные программы ведения и структурированное последующее наблюдение пациентов с обучением, оптимизацией лечения, использованием средств телемедицины, изменением ОЖ, психологической поддержкой и увеличением доступности медицинской помощи [691-694].

Что касается коррекции ФР ССЗ, то здесь основные правила, применяемые для пациентов с СН

и без нее, схожи. Однако при СН низкий уровень ХС [695, 696] и низкая масса тела связаны с повышенной смертностью [697, 698]. Не рекомендуется начинать гиполипидемическую терапию пациентам с СН без убедительных показаний к ее использованию [3]. В то время как непреднамеренная потеря веса связана с худшим прогнозом независимо от исходного ИМТ, эффекты преднамеренного снижения веса остаются неясными.

И наоборот, регулярные физические упражнения (особенно комбинированные аэробные упражнения и силовые нагрузки) улучшают клиническое состояние всех пациентов с СН [650, 699, 700], уменьшают бремя ССЗ и улучшают и прогноз у пациентов с СНнФВ [700, 701].

Рекомендуется обследовать всех пациентов с СН как на сердечно-сосудистые, так и другие сопутствующие заболевания; если они присутствуют, их следует лечить [690]. Эти заболевания включают ИБС, АГ, нарушения липидного обмена, СД, ожирение, кахексию и саркопению, заболевания щитовидной железы, ХБП, анемию, дефицит железа и апноэ сна [690].

У пациентов с симптоматической СНнФВ нейрогормональные антагонисты (иАПФ [702–705], БРА [706], ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) [707–710], ББ [711–717] и антагонисты рецепторов минералокортикоидов (АМР) [718, 719]) улучшают выживаемость и снижают риск госпитализаций, связанных с СН [690]. Эти препараты также снижают риск ССС у пациентов с симптоматической СНнФВ [702, 719]. Важно, что эти препараты следует титровать до максимально переносимых доз, которые могут быть разными для мужчин и женщин, особенно у пациентов недавно выписанных после госпитализации по поводу СН [690, 720, 721].

ИНГЛТ2 (в настоящее время дапаглифлозин и эмпаглифлозин), добавленные к нейрогормональной блокаде, снижают риск смерти от ССЗ и ухудшения СН у пациентов с симптоматической СНнФВ, с или без СД [600, 601] и рекомендуются для всех пациентов с симптоматической СНнФВ, уже получавших иАПФ (или АРНИ), ББ или АМР.

Недавно пероральный стимулятор рецепторов растворимой гуанилатциклазы (верицигуат), применяемый вместе со стандартной нейрогормональной блокадой симптоматическим пациентам с СНнФВ при недавней госпитализации по СН, показал снижение совокупной смертности от любой причины или госпитализации с СН [722].

Другие препараты дают умеренную дополнительную пользу отдельным пациентам с симптоматической СНнФВ. Следует рассмотреть диуретики [723, 724], ивабрадин [725, 726] и гидралазин [727, 728]. Дигоксин [729] может рассматриваться в качестве дополнительной терапии у отдельных пациентов с симптоматической СНнФВ. Некоторые из этих препаратов снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (например, ивабрадин).

Кроме того, у отдельных пациентов с симптоматической СНнФВ существуют показания к постановке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора с целью снижения риска внезапной смерти и общей смертности, а также к сердечной ресинхронизирующей терапии, снижающей заболеваемость и смертность (подробности см. в руководстве по СН 2021г) [690].

Рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам у пациентов с симптоматической (класс II-IV NYHA) СНнФВ (ФВ ЛЖ <40%) с доказанными преимуществами для клинических исходов, включая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с СН рекомендовано участие в соответствующих программах КР для снижения риска госпитализации по СН и смерти [691-694].	I	A
КР с физическими упражнениями рекомендована стабильным пациентам с симптомной СНнФВ для снижения риска госпитализации по СН [700, 701].	I	A
Рекомендовано обследовать пациентов с СН как на сердечно-сосудистые, так и на другие сопутствующие заболевания, лечить их наиболее безопасным и эффективным способом, не только уменьшающим симптоматику, но и улучшающим прогноз[c].	I	A
Пациентам с симптомной СНнФВ рекомендовано назначение иАПФ в дополнение к ББ или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти [702-705].	I	A
Пациентам со стабильной симптомной СНнФВ рекомендовано назначение ББ в дополнение к иАПФ (или АРНИ) или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти [711-717].	I	A
АМР рекомендованы пациентам с СНнФВ, получающим иАПФ (или АРНИ) и ББ для снижения риска госпитализации по СН и смерти [718, 719].	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендован в качестве замены иАПФ для снижения риска госпитализации по СН и смерти у пациентов с СНнФВ [707, 730].	I	B
БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по СН и смерти у тех пациентов с симптомной СНнФВ, которые не переносят иАПФ и/или АРНИ (пациенты также должны получать ББ или АМР) [706].	I	B
Дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в дополнение к оптимальному лечению иАПФ (или АРНИ), ББ или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти [600, 601, 730].	I	A
Верицигуат может рассматриваться у пациентов с симптомной СНнФВ, у которых СН ухудшается, несмотря на иАПФ (или АРНИ), ББ или АМР для снижения риска госпитализации по СН или смерти [722].	IIb	B
Диуретики рекомендованы пациентам с СНнФВ и признаками и/или симптомами застоя для снижения риска госпитализации по СН [723, 724].	I	C

Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35% на синусовом ритме, с ЧСС в покое ⩾70 уд./мин, несмотря на лечение оптимальными дозировками ББ (или максимально переносимой дозировкой) для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) или АМР [725].	IIa	B
Назначение ивабрадина необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35% на синусовом ритме, с ЧСС в покое ⩾70 уд./мин. при непереносимости или наличии противопоказаний к ББ для снижения риска госпитализации по СН и сердечно-сосудистой смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) или АМР [726].	IIa	C
Назначение гидралазина или изосорбида динитрата необходимо рассмотреть у симптомных темнокожих пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35% или ⩽45% в сочетании с дилатацией ЛЖ и NYHA класс III-IV, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), ББ и АМР для снижения риска госпитализации по причине СН и смерти [731].	IIa	B
Назначение гидралазина или изосорбида динитрата необходимо рассмотреть у симптомных пациентов с СНнФВ с непереносимостью иАПФ, БРА или АРНИ (или противопоказаниями к ним) для снижения риска смерти [728].	IIa	B
Дигоксин может рассматриваться для пациентов с СНнФВ на синусовом ритме и симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), ББ или АМР для снижения риска госпитализации (от всех причин и СН) [729].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — применимо ко всем пациентам с СН, независимо от ФВ ЛЖ. Рекомендации по имплантируемому кардиовертеру-дефибриллятору и ресинхронизирующей терапии см. [690].

Сокращения: АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КР — кардиореабилитация, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — New York Heart Association.

6.3. Цереброваскулярные заболевания

Тактика при цереброваскулярных заболеваниях зависит от типа события — ишемическое или геморрагическое [732, 733]. Ишемические события в основном вызваны атеротромбозом, сердечной эмболией или заболеванием мелких сосудов [734]. Другие механизмы (например, диссекция артерий, открытое овальное окно, тромбофилия, наследственные заболевания) встречаются относительно редко. Причиной внутримозгового кровоизлияния в основном является гипертоническая ангиопатия и/или церебральная амилоидная ангиопатия [735]. Кровотечение может быть спровоцировано скачками АД, применением антикоагулянтов или заболеваниями, связанными с нарушением коагуляции [733, 735].

У пациентов с ИИ или ТИА антитромботические препараты предотвращают дальнейшие ССС. Кардиоэмболическая ишемия, которая возникает в основном при ФП, требует применения антикоагулянтов (см. Разделы 3.4.3 и 6.6) [736, 742]. При некардиоэмболическом механизме рекомендуются дезагреганты [619, 620, 743-753].

Для ИИ некардиоэмболического генеза аспирин является наиболее изученным антитромботическим препаратом. Аспирин в дозе 75/150 мг/день снижает риск повторных ИИ и серьезных ССС [619, 743]. Клопидогрел показал небольшое преимущество перед аспирином [620]. У пациентов с ИИ или ТИА и ипсилатеральным стенозом сонной артерии тикагрелор в дополнение к аспирину лучше снижал риск инсульта или смерти в течение 1 месяца без увеличения частоты серьезных кровотечений. Добавление аспирина к клопидогрелу незначительно снижало большие ССС и увеличивало долгосрочный риск кровотечений [754]. Однако у пациентов с малым ИИ или ТИА короткий курс ДАТТ с аспирином и клопидогрелом предпочтительнее. Похожим образом, тикагрелор с аспирином лучше, чем просто аспирин, снижали частоту инсультов и смерти за 30 дней после малого и среднего ИИ или ТИА без применения тромболизиса или тромбэктомии. Однако применение ДАТТ с тикагрелором и аспирином не уменьшило частоту инвалидности и было связано с возникновением серьезных кровотечений [755].

ДАТТ с дипиридамолом и аспирином также показала превосходство над одним аспирином [744]. Однако у пациентов с ИИ комбинация дипиридамол плюс аспирин по сравнению с одним клопидогрелом продемонстрировала схожую частоту повторных инсультов, включая геморрагический [745], но с большим количеством серьезных геморрагических событий. У пациентов с некардиоэмболическим ИИ пероральные антагонисты витамина К не превосходят аспирин и несут более высокий риск кровотечения [752, 753]. При отсутствии определенной причины ишемии и наличии предполагаемого скрытого источника кардиоэмболии (например, эмболический инсульт неустановленной причины) ни дабигатран, ни ривароксабан не лучше аспирина [756, 757]

Рекомендации по контролю АД и липидов соответствуют общим рекомендациям, изложенным в Разделах 4.6 и 4.7.4. У пациентов с ишемическим или геморрагическим цереброваскулярным заболеванием с АД 140/90 мм рт.ст. и выше, снижение АД уменьшает риск повторного инсульта.

Оптимальные целевые значения АД у этих пациентов не определены, так же, как и оптимальная схема медикаментозного лечения [760].

Большинство доступных данных касается иАПФ, БРА и диуретиков. Сопутствующие заболевания могут определять выбор гипотензивного средства. У па-

циентов с недавним лакунарным инсультом целевое САД составляет <130 мм рт.ст. [761].

У пациентов с инсультом (ИИ или геморрагическим) или ТИА с уровнем ХС-ЛНП от 100 до 190 мг аторвастатин в дозе 80 мг/день снижал общую частоту инсультов и ССС [762]. В недавнем клиническом исследовании подтверждена необходимость достижения ЛНП менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) [508]. Признаки цереброваскулярного поражения (например, гиперинтенсивность белого вещества, лакуны, нелакунарная ишемия) при отсутствии инсульта в анамнезе являются относительно частой находкой при нейровизуализации, особенно у пожилых пациентов. Бессимптомное цереброваскулярное заболевание является маркером повышенного риска инсульта [763, 764]. АГ, СД и курение способствуют возникновению такой картины и требуют лечения. Нет исследований, посвященных лучшим вариантам лечения скрытой церебральной ишемии [765].

Рекомендации для пациентов с цереброваскулярной болезнью

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с цереброваскулярными событиями рекомендована модификация ОЖ в дополнение к стандартному медикаментозному лечению [722, 733, 741].	I	A
Пациентам с ИИ или ТИА рекомендованы антитромботические препараты для профилактики; выбор препарата зависит от механизма события. При некардиоэмболическом ИИ или ТИА рекомендовано применение дезагрегантов, при кардиоэмболическом ИИ или ТИА показаны антикоагулянты [732, 741].	I	A
Пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендована профилактика с применением аспирина или клопидогрела или аспирина с дипиридамолом [620, 743-745].	I	A
Пациентам с малым ИИ[c] или ТИА следует рассмотреть ДАТТ аспирином и клопидогрелом или аспирином и тикагрелором в течение 3 нед. после события [750, 751, 755].	IIa	A
Пациентам с инсультом или ТИА и АД 140/90 мм рт.ст. и выше рекомендовано снижение АД [757, 766].	I	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — малый ИИ определяется по шкале Национального института здоровья ⩽3 балла или ⩽5 баллов в зависимости от исследования.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ИИ — ишемический инсульт, ОЖ — образ жизни, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

6.4. Заболевание артерий нижних конечностей

Симптомное или бессимптомное ЗАНК (ЛПИ ⩽0,90) связано с удвоением 10-летней частоты коронарных событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [125]. В течение 5 лет после постановки диагноза ЗАНК у 20% развивается ОИМ или инсульт, а смертность составляет 10-15% [767]. Всем пациентам с ЗАНК требуется модификация ОЖ и медикаментозная терапия. Отказ от курения увеличивает проходимое расстояние и снижает риск ампутации [2]. У пациентов с СД гликемический контроль улучшает исходы для нижних конечностей [768]. Статины обеспечивают умеренное улучшение проходимого расстояния и снижают риск неблагоприятных событий для нижних конечностей [769, 770]. Комбинирование статинов с эзетимибом [771] или ингибитором PCSK9 также имеет благоприятные эффекты [772].

Дезагреганты используются для предотвращения как связанных с нижними конечностями, так и общих ССС. Оптимальная антитромбоцитарная стратегия все еще не определена [773]. В настоящее время ДАТТ рекомендуется только после вмешательства (независимо от типа стента) в течение как минимум 1 мес.

По данным исследования COMPASS (сердечно-сосудистые исходы для лиц с антикоагулянтной терапией), добавление низких доз ривароксабана к аспирину у пациентов с ССЗ с ЛПИ <0,90 снижало не только число атеросклеротических ССС, но и серьезные нежелательные явления со стороны конечностей, включая ампутацию (RR 0,54), хотя и за счет более высокого риска большого кровотечения [774]. Эти результаты в сочетании с аналогичными преимуществами ривароксабана по сравнению с монотерапией аспирином позволяют предположить преимущество антикоагулянтов при ЗАНК. Однако необходимы дальнейшие исследования. Оптимальная антитромботическая терапия более подробно рассматривается в Рекомендациях ESC/Европейского общества сосудистой хирургии (ESVS) от 2017г [775]. Важно отметить, что у пациентов с изолированным бессимптомным ЗАНК (например, низким ЛПИ) применение дезагрегантов не рекомендуется [775].

Рекомендации по контролю АД и липидов соответствуют общим рекомендациям, изложенным в Разделах 4.6 и 4.7. Целевые значения АД при АГ преимущественно основаны на данных INVEST (международное исследование верапамила-SR/трандолаприла) [776]. САД ниже 110-120 мм рт.ст. может увеличить частоту ССС у лиц с ЗАНК [776]. ИАПФ и БРА снижают частоту ССС у пациентов с ЗАНК, [575, 777] и являются предпочтительными (в качестве монотерапии или как часть режима комбинированной терапии) [778]. ББ не противопоказаны при ЗАНК легкой и средней тяжести, поскольку они не влияют на способность ходить и не приводят к нежелательным явлениям со стороны конечностей [779], но значительно снижают частоту коронарных событий [780]. Тем не менее при критической ишемии, угрожающей конечностям, следует с осторожностью назначать ББ.

Рекомендации для пациентов с ЗАНК

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуется отказ от курения [29, 781].	I	B
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуются здоровое питание и ФА.	I	C
Пациентам с перемежающей хромотой: • Рекомендованы тренировки под наблюдением [782-784].	I	A
• Тренировки без наблюдения специалиста рекомендованы при отсутствии возможности тренироваться под контролем.	I	C
• Пациентам с симптомным ЗАНК рекомендована дезагрегантная терапия[c].	I	C
Пациентам с ЗАНК и АГ рекомендовано контролировать АД <140/90 мм рт.ст. [776, 785, 786].	I	A
Пациентам с ЗАНК и СД рекомендован тщательный контроль гликемии [768].	I	A
иАПФ и БРА должны рассматриваться в качестве терапии первой линии для пациентов с ЗПА и АГ[d] [575, 787].	IIa	B
У пациентов с СД и хроническим симптомным ЗАНК без риска кровотечений может быть рассмотрена комбинация ривароксабана в низкой дозировке (2,5 мг 2 раза в день) и аспирина (100 мг 1 раз в день) [774].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — доступны данные не для всех областей. Если данные доступны, рекомендации по отдельным участкам сосудистого русла представлены в соответствующих разделах, [d] — у темнокожих должны быть рекомендованы БКК.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевание периферических артерий, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СД — сахарный диабет, ФА — физическая активность.

6.5. Хроническая болезнь почек

Тяжелая форма ХБП связана с очень высоким ССР и считается эквивалентом риска при ИБС (см. Раздел 3.2). По мере снижения СКФ появляются нетрадиционные ФР и увеличивается риск неатеросклеротических ССЗ [204]. В исследованиях часто исключаются пациенты с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2. У пациентов, находящихся на диализе, коронарные синдромы могут проявляться атипично, часто встречаются эквиваленты стенокардии, такие как одышка или утомляемость [788]. Стандартная коррекция ССР эффективна у пациентов на диализе, но специфические для гемодиализа синдромы (например, интрадиализная гипотензия и станнирование миокарда), ассоциированные со смертностью, усложняют лечение и изменяют исходы.

Классификация рисков у пациентов с различными степенями ХБП представлена в таблице 4. Лечение статинами или комбинацией статин/эзетимиб рекомендуется пациентам с ХБП с достаточно высоким ССР, но только тем, кто не получает заместительную почечную терапию. Эта рекомендация основана на данных SHARP (Исследование защиты сердца и почек), которые продемонстрировали снижение числа серьезных атеросклеротических ССС [525]. Статины следует назначать в соответствии с режимом умеренной интенсивности, исходя из ограниченного опыта и рисков, связанных с режимами высокой интенсивности [543]. Анализ подгрупп недавнего исследования ингибитора PCSK9 показал, что преимущества могут распространяться на пациентов с ранними стадиями ХБП (60-90, так же, как и 30-60 мл/мин/1,73 м^2) [789].

Лечение иАПФ или БРА рекомендуется пациентам с СД, АГ и альбуминурией. Эти препараты следует титровать до максимально переносимой дозы (Kidney Disease Improving Global Outcomes grading 1B — Оценка глобальных результатов по улучшению состояния почек 1B).

Параллельно рекомендуются индивидуализированные целевые показатели HbA_{1c} в диапазоне от 6,5% до <8,0% у пациентов с СД и ХБП без диализа. Роль иНГЛТ2 и арГПП1 в ХБП, ассоциированной с СД, рассматривается в Разделе 4.8. Дапаглифлозин показал многообещающие рено- и кардиопротекторные эффекты [599], а исследования, посвященные изучению иНГЛТ2 у пациентов с ХБП без СД, еще продолжаются [790].

В целом, ведение ИБС у пациентов с ХБП должно учитывать изменение клинической картины при ХБП, а также наличие сопутствующих заболеваний и риски побочных эффектов лечения. Лечение выявленных ФР у пациентов с ХБП часто оказывается неоптимальным.

Рекомендации для пациентов с ХБП: наилучшая медикаментозная терапия[a]

Рекомендации	Класс[b]	Уровень[c]
Терапия иАПФ или БРА рекомендована пациентам с СД, АГ или альбуминурией. Эти препараты должны титроваться до максимально возможных дозировок при переносимости.	I	B
Целесообразно рассмотреть назначение иНГЛТ2 с доказанными преимуществами для исходов у пациентов с ХБП с целью предотвращения ухудшения почечной функции и снижения смертности [599].	IIa	B
Не рекомендуется комбинированная терапия иАПФ и БРА.	III	C

Примечание: [a] — рекомендации по ведению пациентов с ХБП и СД в Разделе 4.8., [b] — класс рекомендаций, [c] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, иНГЛТ2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2.

6.6. Фибрилляция предсердий

Простой комплексный подход к лечению ФП (ABC) (A — антикоагуляция/предотвращение инсульта, B — лучшее лечение симптомов, C — опти-

мизация работы сердечно-сосудистой системы и лечение сопутствующих заболеваний) упрощает интегративную помощь пациентам с ФП [215]. Алгоритм ABC снижает риск смерти от всех причин и композитной точки, включающей инсульт, большие кровотечения, смерть от ССС или первую госпитализацию [791], а также снижает частоту ССС [792, 793] и связанные со здоровьем расходы [794].

Компонент "C" пути ABC относится к выявлению и лечению сопутствующих заболеваний, кардиометаболических ФР и факторов нездорового ОЖ. Терапия основных состояний улучшает контроль ритма при персистирующей ФП и СН [216]. У пациентов с ожирением снижение веса предотвращает рецидивы ФП и уменьшает симптомы [795-802]. Учитывая, что АГ ускоряет ФП, лечение АГ является обязательным. Избыток алкоголя также является ФР возникновения ФП [803, 804], а уменьшение употребления снижает рецидивы ФП у регулярно пьющих [798]. Многие исследования продемонстрировали положительный эффект умеренных физических упражнений/ФА [805-807]. Тем не менее у профессиональных спортсменов частота возникновения ФП увеличивается, в основном это касается спорта на выносливость [808-811]. Пациентам следует рекомендовать выполнять упражнения средней интенсивности и оставаться физически активными, чтобы предотвратить возникновение или рецидивы ФП, но избегать чрезмерных нагрузок и упражнений на выносливость.

КР — это универсальная рекомендуемая программа для пациентов с ОКС и/или после реваскуляризации, а также для пациентов с СН [639, 640, 655]. Преимущества КР с физическими упражнениями у пациентов с ФП скорее не определены, но КР по-прежнему рекомендуется для пациентов с вышеупомянутыми показаниями [812]. СИПАП терапия (constant positive airway pressure) может улучшить контроль ритма и уменьшить число рецидивов ФП у пациентов с СОАС [813-816]. Интенсивный контроль гликемии не влияет на частоту впервые возникшей ФП [817]. Оптимальный гликемический контроль в течение 12 мес. до аблации ФП, однако, снижает частоту рецидивов ФП после аблации [818]. Пациенты с СН и ФП должны получать терапию СН в соответствии с рекомендациями [819].

Рекомендации по изменению ОЖ, коррекции ФР и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Выявление и коррекция ФР и сопутствующих заболеваний рекомендуется как часть комплексного лечения [795].	I	B
Рекомендуются модификация нездорового ОЖ и целенаправленное лечение сопутствующих заболеваний для уменьшения бремени ФП и тяжести симптомов [216, 795–802].	I	B
У пациентов с ФП и АГ рекомендовано уделить внимание хорошему контролю АД для уменьшения рецидивов ФП, риска инсульта и кровотечения [800, 801].	I	B
У пациентов с ФП и ожирением целесообразно снижение веса наряду с коррекцией других ФР для снижения возникновения ФП, прогрессии ФП, рецидивов ФП и уменьшения симптомов [795-797].	IIa	B
Рекомендации и меры по предотвращению чрезмерного употребления алкоголя целесообразны для профилактики ФП и важны для пациентов с ФП на антикоагулянтной терапии [798, 803, 804].	IIa	B
ФА может помочь предотвратить возникновение и рецидивы ФП, за исключением упражнений на выносливость, которые могут провоцировать ФП.	IIa	C
Оптимальная терапия СОАС может уменьшать возникновение ФП, прогрессию, рецидивы и симптомы.	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОЖ — образ жизни, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

6.7. Мультиморбидность

Отмечается быстрый рост популяции лиц пожилого возраста, улучшилась выживаемость после острых ССЗ [820], что вместе ведет к увеличению числа пожилых пациентов с ССЗ и мультиморбидностью [821, 822]. Это обстоятельство связано с высокими затратами на здравоохранение [823, 824] худшими показателями исходов, более высокой частотой повторной госпитализации [825] и смертностью [826].

До 70% пациентов в возрасте >70 лет имеют хотя бы одно ССЗ, и у двух третей также развиваются сопутствующие заболевания, не связанные с сердечно-сосудистой патологией. Мультиморбидность имеет значение для пациентов с ССЗ [823].

Преобладающими сердечно-сосудистыми состояниями у пациентов в возрасте >60 лет являются АГ, гиперлипидемия, ИБС, аритмия, СД [823]. К другим частым сопутствующим заболеваниям относятся анемия и артрит. У пациентов с ССЗ наиболее частыми другими сопутствующими заболеваниями являются плохое зрение, проблемы со спиной и шеей, остеоартрит, ХОБЛ, депрессия и рак. Большинство исследований не выявили половых различий в количестве сопутствующих заболеваний. Однако у мужчин чаще фиксируют сопутствующие ССЗ, а у женщин — сопутствующих заболеваний, не связанных с сердечно-сосудистой патологией (в частности, чаще диагностируется депрессия [822, 826, 827].

До сих пор руководство по лечению ССЗ в основном было сосредоточено на одном ССЗ. У мультиморбидных пациентов применение единого руководства для одного ССЗ часто невозможно, поскольку широко распространена терапевтическая конкуренция (22,6%) [820], а лечение одного состо-

яния может ухудшить течение сопутствующего заболевания. Проблемы при лечении ССЗ при мультиморбидности связаны с взаимодействиями по типу “болезнь-болезнь”, “болезнь-лекарство” и “лекарство-лекарство” [820]. Кроме того, у пациентов с сопутствующими заболеваниями может отличаться фармакокинетика. При начале приема нового лекарства необходимо учитывать ожидаемую продолжительность жизни. Всегда, когда это возможно, следует обсуждать и предлагать ценностно-ориентированный подход [820]. Дополнительные преимущества лекарств при добавлении к и без того сложному режиму лечения часто сомнительны [828].

Более того, помощь мультиморбидным пациентам с ССЗ зачастую носит фрагментарный характер и оказывается несколькими докторами, что затрудняет принятие решений и соблюдение рекомендованного лечения [820]. Мультиморбидные пациенты с ССЗ в большинстве клинических исследований, лежащих в основе руководства, были представлены недостаточно. Испытания с включением мультиморбиных пациентов и конечными точками, имеющими значение для больных, исследования с упором на практику, а также использование реестров и больших данных могут помочь прояснить, как оптимизировать лечение и уход за мультиморбидными пациентами с ССЗ [820].

Для мультиморбидных пациентов с ССЗ существует призыв к смене парадигмы от лечения, ориентированного на болезнь, к помощи, ориентированной на больного, с уделением основного внимания приоритетным целям лечения пациента [828]. Центральным вопросом должно быть “что является важным для вас?”, а не “что является важным?”.

Пациент-ориентированный подход должен включать оценку предпочтений пациентов, интерпретацию доказательной базы и ее применение к конкретному пациенту, рассмотрение общего прогноза, включая ожидаемую продолжительность жизни, функциональный статус и качество жизни, а также клиническую осуществимость.

Приверженность к лечению, распространенность побочных эффектов лекарственных препаратов, экономическое бремя и стресс, испытываемый лицами, осуществляющими уход, следует учитывать при оптимизации лечения и планов ухода, когда делается упор на приверженность к основным препаратам и прекращается прием второстепенных [828]. Более того, планирование последующей помощи следует начинать заранее. Необходимы мультидисциплинарные команды и тесное сотрудничество между средним медицинским персоналом и специалистами. Наконец, автоматизированные системы поддержки принятия решений при мультиморбидности и ССЗ могут помочь в приведении в соответствие релевантных данных и принятии адекватных решений.

7. Ключевые положения

ФР и классификация риска

• Главными ФР АССЗ являются ХС, АД, СД, курение и ожирение.

• Пошаговый подход в устранении ФР способствует достижению конечных целей терапии у вероятно здоровых лиц, пациентов с подтвержденным АССЗ и больных с СД.

• 10-летний ССР у вероятно здоровых лиц 40-69 лет рассчитывается с помощью SCORE2, у лиц ⩾70 лет — SCORE2-OP.

• Возрастные пороги 10-летнего ССР с учетом модификаторов риска, старческой астении, сопутствующих заболеваний, пожизненного ССР, пользы от лечения и предпочтений пациента определяют решения по коррекции липидов и АД.

• Существуют различные способы донесения информации об (остаточном) ССР, и их нужно подбирать для каждого отдельного пациента.

Модификаторы риска

• Психосоциальный стресс ассоциирован с риском АССЗ.

• Существующие шкалы риска могут недо- и переоценивать ССР в различных этнических меньшинствах.

• Индекс коронарного кальция — наиболее признанный метод визуализации для улучшения стратификации ССР.

• Старческая астения является функциональным ФР сердечно-сосудистой и несердечной заболеваемости и смертности.

• Оценка старческой астении не является методом, определяющим показания к определенному лечению, а скорее служит для построения индивидуального плана ухода с заранее определенными приоритетами.

• Всегда нужно уточнять семейный анамнез, а при наличии положительного семейного анамнеза преждевременных АССЗ необходимо провести комплексную оценку ССР.

• Текущие данные не поддерживают использование геномных шкал риска в оценке ССР в первичной профилактике.

• Развитие и прогноз АССЗ связаны с социальным неравенством.

• Загрязнение воздуха имеет сильную ассоциацию с АССЗ.

• Дополнительные циркулирующие и мочевые биомаркеры не стоит оценивать рутинно.

• Оценивать ССР у лиц с ожирением.

Клинические состояния

• ХБП является независимым ФР АССЗ, а АССЗ является ведущей причиной смерти при ХБП.

• Кратковременное снижение альбуминурии приблизительно на 30% после начала терапии ингибиторами РААС ассоциировано с улучшением сердечно-сосудистых и ренальных исходов.

- Похожим образом, иНГЛТ2 ассоциированы с долгосрочными преимуществами для сердечно-сосудистых и ренальных рисков.
- ФП ассоциирована с повышением риска смерти и более высоким ССР.
- Ишемическая СН представляет собой наиболее позднее проявление атеросклероза в миокарде.
- Диагноз симптомной СН наряду с бессимптомной дисфункцией ЛЖ повышает риск ССС (ИМ, ИИ, сердечно-сосудистая смерть).
- ФР рака и ССЗ частично совпадают; ССР у больных раком зависит как от сердечно-сосудистой токсичности лечения, так и от факторов, связанных с пациентом.
- Признаки или симптомы кардиальной дисфункции должны отслеживаться до, периодически, во время и после лечения.
- Упражнения, особенно аэробные, обязательно должны быть рекомендованы для уменьшения кардиотоксичности.
- ХОБЛ является важным ФР ССЗ, особенно АССЗ, инсульта и СН.
- Пациенты с ХОБЛ подвержены нарушениям ритма (ФП и желудочковая тахикардия) и внезапной сердечной смерти.
- Все пациенты с ХОБЛ должны быть обследованы по ССЗ.
- Основные препараты для ХОБЛ как правило безопасны с точки зрения сердечно-сосудистых побочных эффектов.
- Состояния, связанные с хроническим воспалением, увеличивают ССР.
- Инфицирование ВИЧ ассоциировано с повышенным риском ЗАНК и ИБС.
- Существует ассоциация гриппа и периодонтита с АССЗ.
- Мигрень, особенно с аурой, является независимым ФР инсульта и ИБС.
- Риск ИИ у пациентов с мигренью с аурой увеличивается при использовании комбинированных гормональных контрацептивов и курении.
- Не восстанавливающий сон или сон с продолжительностью значительно ниже или выше оптимального значения 7 ч ассоциирован с повышением ССР.
- Психические заболевания распространены в общей популяции (12-мес. заболеваемость 27%) и ассоциированы с избыточной смертностью.
- Наличие ССЗ увеличивает риск психических заболеваний в 2,2 раза, ухудшающих прогноз.
- Некоторые психические заболевания — даже симптомы тревоги или депрессии — ассоциированы с развитием ССЗ и худшим прогнозом при их наличии (ИБС, АГ, ФП, СН).
- Избыточная смертность преимущественно связана с поведенческими ФР (например, курением) и нарушением способности к самообслуживанию (например, приверженности к лечению).
- НАЖП печени ассоциирована с другими кардиометаболическими ФР.
- Пациенты с НАЖП печени должны обследоваться на предмет кардиометаболических ФР.
- Состояния, связанные с полом:
  - Преэклампсия и АГ, связанная с беременностью, ассоциированы с повышенным ССР.
  - Наличие синдрома поликистозных яичников представляет значительный риск для развития СД в дальнейшем.
  - ЭД ассоциирована с будущими ССС и смертностью у мужчин.
  - Мужчинам с ЭД необходимо оценивать ССР.
  - Уточнение наличия ЭД должно быть стандартом в рутинной оценке ССР у мужчин.

ФР и вмешательства на индивидуальном уровне

- Регулярная ФА является главным компонентом профилактики АССЗ.
- Всем взрослым рекомендуются аэробные физически нагрузки в комбинации с упражнениями на сопротивление и снижение времени малоподвижности.
- Здоровое питание снижает риск ССЗ и других хронических заболеваний.
- Переход от преимущественно мясной пищи к растительной может уменьшить ССЗ.
- Достижение и поддержание здорового веса за счет изменения ОЖ оказывает благоприятные эффекты на ФР (АД, липиды, метаболизм глюкозы) и снижает ССР.
- Если изменения в питании и ФА наряду с другими неинвазивными вмешательствами безуспешны, у лиц с высоким риском можно рассмотреть применение бариатрической хирургии.
- Также можно рассмотреть применение препаратов для лечения ожирения с протективными эффектами против АССЗ.
- У пациентов с психическими расстройствами резко возрастают риски, связанные с ОЖ, которые нуждаются в выявлении и лечении.
- Психологическая помощь снижает симптомы стресса и улучшает качество жизни, уменьшает риск суицида и может улучить сердечно-сосудистые исходы.
- Лечение пациентов с АССЗ и психиатрическими заболеваниями требует междисциплинарного сотрудничества и коммуникации.
- Отказ от курения быстро снижает ССР и является самой экономически эффективной стратегией профилактики АССЗ.
- Имеются данные в пользу медикаментозных вмешательств: НЗТ, бупропион, варениклин и комбинации препаратов. Наиболее эффективными являются медикаментозная поддержка и последующее наблюдение.

• Чем ниже, тем лучше: эффект от ХС-ЛНП на риск развития ССЗ зависит как от начального уровня, так и длительности экспозиции высокого ХС-ЛНП.

• Снижение ХС-ЛНП с помощью статинов, эзетимиба или — если необходимо и обосновано экономически-ингибиторов PCSK9 — снижает риск АССЗ пропорционально абсолютной величине снижения ХС-ЛНП.

• Когда целевые уровни ХС-ЛНП, соответствующие риску, не могут быть достигнуты, необходимо хотя бы уменьшить ХС-ЛНП на ⩾50% и затем постараться уменьшить влияние других ФР в рамках процесса совместного принятия решения с пациентом.

• При подозрении на АГ диагноз должен быть подтвержден при помощи повторных измерений офисного АД на разных визитах или СМАД или ДМАД.

• Модификация ОЖ показана всем пациентам с АГ и может отсрочить необходимость в приеме препаратов или дополнить их гипотензивный эффект.

• Гипотензивная терапия рекомендуется большинству взрослых с офисным АД ⩾140/90 мм рт.ст. и всем взрослым с АД ⩾160 мм рт.ст.

• Цели гипотензивной терапии для всех групп пациентов ниже, чем в предыдущем руководстве ESC по профилактике, включая активных пожилых лиц.

• Для улучшения приверженности к терапии рекомендовано более широкое применение препаратов в виде фиксированных комбинаций.

• В лечении большинства больных должен использоваться простой алгоритм лечения, основанный на комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы в сочетании с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или все три класса вместе. ББ также могут использоваться, когда для них есть специальные обоснованные рекомендациями показания.

• У большинства пациентов с АГ достаточно высокий риск для назначения статинов в качестве первичной профилактики. Дезагрегантная терапия показана только для вторичной профилактики.

• Многофакторный подход, включающий изменение ОЖ, имеет решающее значение у лиц с СД 2 типа.

• Коррекция гипергликемии уменьшает риск микрососудистых осложнений и в меньшей степени — риск ССЗ. Цели гипогликемической терапии должны быть ослаблены у пожилых и ослабленных лиц.

• Новые гипогликемические препараты особенно важны для лиц с СД 2 типа с подтвержденным АССЗ и (повышенным риском) СН или почечной патологией, в целом независимо от уровня гликемии.

СД 1 типа

• Интенсивное лечение гипергликемии при СД снижает риски микро- и макрососудистых осложнений и преждевременной смерти; рекомендуется целевой диапазон HbA_{1c} 6,5-7,5% (48-58 ммоль/л).

• Назначение метформина с целью снижения ССР при СД 1 типа не рекомендуется.

• Дапаглифлозин был рекомендован для использования при СД 1 типа, но при такой терапии повышается риск диабетического кетоацидоза.

• Работа с другими ФР, особенно курением, АД и уровнем ХС, остается важной частью снижения ССР при СД 1 типа.

• Всем пациентам с доказанным АССЗ требуется антитромботическая терапия.

• Противовоспалительная терапия является обнадеживающей стратегией профилактики ССЗ.

• Пациенты после ОКС и/или шунтирования коронарных артерий/ЧКВ или с СНнФВ должны как можно раньше начинать участие в структурированной мультидисциплинарной КР с использованием физических упражнений и программах профилактики.

• КР с использованием физических упражнений и программы профилактики должны соответствовать определенным стандартам качества и быть индивидуализированными для каждого пациента.

• Участие и длительная приверженность к таким программам должны поощряться и стимулироваться. Телереабилитация и технологии мобильного здравоохранения могут помочь в достижении этих целей.

Популяционные подходы профилактики ССЗ

ФА

• Значительный процент населения мира, в частности европейского населения, демонстрирует высокий уровень малоподвижного поведения и отсутствия ФА.

• Процент тех, кто регулярно занимается спортом, больше среди мужчин, чем среди женщин.

• Глобальный прогресс в увеличении ФА был медленным, в основном из-за недостатка информированности и средств.

• Оптимальная доза различных видов ФА для сердечно-сосудистой и общей профилактики попрежнему остается спорной и часто пересматривается. Увеличение ФА умеренной-высокой степени и уменьшение времени сидя все же является полезным. Предполагается, что любой уровень ФА лучше, чем отсутствие нагрузок.

• Физическая нагрузка для укрепления здоровья должна назначаться врачами так же, как лекарства, и также должна поощряться другими медицинскими работниками.

• Вмешательства на популяционном уровне эффективны в продвижении ФА для групп населения на основании возраста, пола и расы, для групп с высоким, средним и низким доходом, а также для различных организаций (например, детский сад, школа, спортивные залы, компании и рабочие места в целом).

• Ежедневная ФА в школе должна занимать не менее 3 ч в неделю, а лучше 60 мин в день.

• Популяционные подходы дополняют индивидуально ориентированные вмешательства.

• Питание

• Структурированные меры, такие как изменения в цепочке поставок сельскохозяйственной продукции и пищевой промышленности, изменение состава продуктов, ограничения (цифрового) маркетинга для детей, налоги на нездоровые продукты питания/питательные вещества и маркировка пищевых продуктов, удобная для потребителя, улучшат выбор здоровых продуктов питания.

• Здоровая среда в обществе, в общественном транспорте, в школах и на рабочих местах будет стимулировать к ЗОЖ.

• В Глобальном плане действий ВОЗ по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями 2013-2020гг, продленном до 2025г, рекомендуется разработать цели в глобальной, региональной и национальной повестках. В рамках 10 добровольных целей, которые должны быть достигнуты к 2025г, имеется относительное снижение на 30% среднего потребления поваренной соли населением [830].

Курение и употребление табака

• Подростковый период — самый уязвимый период в плане начала курения с последствиями на всю жизнь.

• Предыдущие профилактические кампании уменьшили употребление табачных изделий среди девочек в значительно меньшей степени по сравнению с мальчиками.

• Подростки должны быть информированы о том, что курение не помогает контролировать вес.

• Высокие налоги на всю табачную продукцию являются самой эффективной мерой по сокращению курения среди молодежи.

• Должны быть ограничения по табаку без горения в связи с доказанным вредом.

• Также нужны ограничения на электронные сигареты в связи с доказанным вредом.

• Простая упаковка снижает привлекательность табачных изделий.

• Должны быть ограничения на рекламу, продвижение и спонсорство табачной промышленности.

• Целью могло бы стать принятие общеевропейского решения по достижению Европы, свободной от курения, к 2030г.

Алкоголь

• Употребление алкоголя ассоциировано с повышенным риском СС смертности и является ведущей причиной преждевременной смерти и инвалидности среди лиц 15-49 лет.

• Меры по борьбе с вредоносным употреблением алкоголя являются экономически оправданными и приносят хорошие результаты (например, повышение минимальных цен на алкогольные напитки и акцизных сборов, ограничение доступа к алкогольным напиткам и введение распространенных ограничений и запретов на рекламу и продвижение алкогольных напитков).

• Медицинские работники могут спрашивать об употреблении алкоголя во время каждого медицинского обследования и должны информировать пациентов о том, что алкоголь высококалориен (содержит 7 ккал/г) и не содержит питательных веществ.

Окружающая среда, загрязнение воздуха и изменение климата

• Загрязнение воздуха способствует увеличению смертности и заболеваемости и, в частности, повышает риск респираторных и ССЗ.

• Воздействие окружающей среды приобрело новую срочность, поскольку загрязнение воздуха, помимо его последствий для здоровья, также считается одним из основных факторов изменения климата, особенно из-за сжигания ископаемого топлива, ведущего к увеличению выбросов диоксида углерода.

Управление риском при конкретных заболеваниях сердечно-сосудистой системы

• Многокомпонентная профилактика имеет решающее значение как для краткосрочных, так и для долгосрочных исходов ИБС.

СН

• Пациенты с СН получают преимущества от мультидисциплинарных программ ведения.

• Несколько нейрогормональных антагонистов наряду с новыми молекулами улучшают исходы у симптомных пациентов с СНнФВ.

Цереброваскулярные заболевания

• Основной причиной ишемических событий является атеротромбоз, тогда как внутричерепные кровоизлияния связаны с гипертонической ангиопатией и церебральной амилоидной ангиопатией.

• Для некардиоэмболических событий рекомендованы дезагреганты, для кардиоэмболических событий — антикоагулянты.

• У пациентов после инсульта или ТИА при наличии АГ снижение АД уменьшает риск повторных событий.

• У пациентов с ТИА или инсультом статины предотвращают ССЗ и цереброваскулярные события.

• ЗАНК

• ЗАНК ассоциировано с повышенным ССР.

• Дезагрегантная терапия (отдельно или в комбинации с пероральными антикоагулянтами в низких дозах) снижает риск нежелательных явлений со стороны нижних конечностей и общий ССР у пациентов с ЗАНК.

• Отказ от курения и контроль других ФР ССЗ улучшает прогноз.

ХБП

• АГ, дислипидемия и СД широко распространены среди лиц с ХБП и требуют применения стратегии высокого риска.

• Управление риском включает изменение ОЖ, отказ от курения, питание, достаточную блокаду РААС, целевой контроль АД, контроль липидов и аспирин, если подтверждено ССЗ.

• Большое внимание уделяется программам обучения самообслуживания и интегративной помощи пациентам с СД, ХБП и ССЗ.

ФП

• Комплексное ведение пациентов с ФП улучшает прогноз, снижает связанные со здоровьем затраты.

• Полноценная модификация ФР и коррекция фоновых состояний уменьшают бремя ФП и ее рецидивы.

Мультиморбидность

• Число пациентов с множественной сердечно-сосудистой и не-сердечно-сосудистой коморбидной патологией растет очень быстро.

• Терапевтическая конкуренция должна учитываться у мультиморбидных пациентов, так как лечение одного заболевания может ухудшить течение другого.

• У пациентов с мультиморбиностью рекомендована смена парадигмы с фокуса на заболеваниеи к пациент-ориентированной помощи.

8. Пробелы доказательной базы

Классификация ССР

• Алгоритмы оценки риска для конкретной страны для пациентов с установленными ССЗ и людей с СД.

• Формальное сравнение эффективности и рентабельности лечения, учитывающего ССР и лечения, учитывающего выраженность ФР.

• Сравнение точности моделей ССР с поправкой на конкурирующий риск и стандартных моделей ССР.

• Включение потенциальных маркеров риска в традиционные модели риска, такие как социально-экономический статус и этническая принадлежность.

• Сравнение стратегии лечения, ориентированной на пользу, и стратегии, ориентированной на риск, в снижении уровней ФР и ССР.

• Управление ССР у пожилых лиц >85 лет со значимой старческой астенией, по которым на сегодняшний день нет данных.

• Сравнение различных методов оценки пожизненного ССР и пожизненной пользы от лечения ФР.

Модификаторы риска

Психосоциальные факторы

• Требуется больше доказательств того, что психосоциальные факторы улучшают прогнозирование риска наряду с классическими моделями ФР.

Национальность

• Является ли повторная калибровка факторов относительно этнической принадлежности однородной в различных европейских странах.

• Риски, связанные с другим этническим происхождением.

Старческая астения

• Консенсус относительно клинически ориентированного инструмента скрининга старческой астении, который будет применяться по всему спектру АССЗ.

• Количественный вклад старческой астении в глобальную схему прогнозирования ССР.

• При какой степени старческой астении лечение конкретных ФР должно быть менее агрессивным.

Семейный анамнез

• Определение роли и механизмы (генетика, социально-экономический фактор и т. д.) семейного анамнеза в отношении ССР.

Генетика

• Потенциал полигенных шкал риска в дополнение к существующей оценке риска.

Социально-экономические детерминанты

• Больше данных из регионов с различным риском, что включение социально-экономических факторов улучшает прогнозирование риска по сравнению с классическими моделями ФР, как у мужчин, так и у женщин.

Воздействие окружающей среды

• Может ли загрязнение воздуха реклассифицировать риск отдельных пациентов.

Биомаркеры

• Дополнительная ценность биомаркеров в классификации риска.

Клинические состояния

ХБП

• Обнаружение хорошего биомаркера, помимо альбуминурии, и, возможно, использование индекса коронарного кальция для подклассификации риска ССЗ при ХБП.

• Ранняя и точная идентификация прогрессирующей ХБП с помощью новых биомаркеров, более чувствительных, чем СКФ и альбуминурия.

ФП

• Оценка эффекта вмешательств, направленных на снижение исходов, помимо инсульта.

• Является ли ФП причиной повышенной заболеваемости ССЗ и смертности?

• Прогнозирование риска инсульта для пациентов с ФП низкого риска.

СН

• Остается неизвестным, должны ли пациенты с СНнФВ ишемического генеза иметь целевые уровни ХС-ЛНП, отличные от рекомендованных для вторичной профилактики у лиц без СН.

Рак

• РКИ с превентивной терапией для демонстрации очевидного эффекта по предотвращению ССС.

ХОБЛ

• Хотя общие патофизиологические пути между ССЗ и ХОБЛ предполагаются, их еще предстоит прояснить.

Воспалительные состояния

• Оптимальный способ интеграции информации о хронических воспалительных состояниях в оценку ССР.

• Влияние современных противовоспалительных препаратов на ССР (например, биологические препараты, действующие на фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-17, ИЛ-23).

Инфекции

• Крупномасштабные исследования по оценке эффективности вакцинации против гриппа или лечения периодонтита в профилактике ССЗ.

• Связь инфекции ВИЧ с общим риском ССЗ.

Мигрень

• Нет данных, которые позволили бы надежно выделить подгруппы мигрени с особенно высоким риском (например, активная мигрень, высокочастотная аура, молодые люди, женщины).

• Роль сопутствующих факторов (например, открытое овальное окно, тромбофилические факторы) неясна, и в настоящее время нет показаний к их скринингу или лечению.

Нарушения сна

• Отсутствуют доказательства того, что увеличение продолжительности сна улучшает прогноз рисков ССЗ.

• Необходимы исследования для выявления сложных путей, связывающих нарушения сна и ССЗ.

Психические расстройства

• Точный механизм, за счет которого психические расстройства усиливают ССЗ, остается неясным.

• Как учитывание психических расстройств улучшит модели риска ССЗ.

НАЖП

• Увеличивает ли НАЖП ССР наряду с традиционными ФР.

Гендер-специфические заболевания

• Степень, в которой повышенный ССР, связанный с некоторыми специфическими для женщин состояниями, возникает независимо от традиционных ФР ССЗ. Хотя по сравнению с мужчинами данные по женщинам все еще недостаточны.

• Информация о том, могут ли состояния, специфические для женщин, улучшить классификацию рисков.

• Недостаточно данных, чтобы сделать выводы о возможно более высоком риске АГ или СД при преждевременной менопаузе.

• Немногочисленны исследования специфики ССЗ среди трансгендеров.

ЭД

• Польза рутинного скрининга ЭД и наиболее эффективный инструмент для ее оценки все еще неясны.

• Польза оценки субклинического поражения сосудов у мужчин с ЭД и низким и средним ССР неясна.

ФР и вмешательства на индивидуальном уровне

ФА и упражнения

• Данные об относительной значимости различных характеристик аэробной ФА и упражнений с отягощениями или их комбинации для общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

• Понимание того, как пол, возраст, вес, раса/этническая принадлежность, род занятий и социально-экономический статус могут изменять ассоциации ФА с исходами для здоровья.

• Внедрение стратегии достижения длительной приверженности к ФА.

• Оценка влияния инструментов электронного здравоохранения на продвижение ФА.

Питание

• Эффективные стратегии, побуждающие людей изменить свой рацион и придерживаться здорового питания.

Масса тела

• Знание и применение эффективных стратегий, связанных с ОЖ и приемом препаратов для снижения веса и поддержания здорового веса в долгосрочной перспективе.

Психическое здоровье и психосоциальные вмешательства

• Эффективность психиатрической помощи для предотвращения серьезных ССЗ.

• Как реализовать эффективные меры профилактики ССЗ в группе пациентов высокого риска, имеющих психические расстройства.

Отказ от курения

• Лучшее понимание того, как включить эффективные методы прекращения курения в клиническую практику.

Липиды

• Прямые эмпирические данные РКИ о пошаговом подходе к интенсификации лечения. Возможность и эффекты достижения уровней ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) требуют дальнейшего изучения, особенно в первичной помощи.

• В частности, необходимо больше доказательств из долгосрочных последующих наблюдений после РКИ по эффекту липид-модифицирующего лечения на общую смертность среди людей с низким или умеренным ССР, пожилых лиц и при использовании новых вмешательств.

• Экономическая целесообразность использования пожизненного ССР и более точных оценок ССР для определения целей вмешательств требует дальнейшего изучения.

• Значение ТГ или ХС-ЛВП в качестве цели для терапии.

• Может ли снижение липопротеина(а) на терапии статинами, эзетимибом и ингибиторами PCSK9 снизить риск АССЗ.

• Могут ли функциональные продукты и пищевые добавки с липидснижающим эффектом безопасно снижать ССР.

АД

• Какие дополнительные преимущества по сравнению с калькуляторами ССР дает учет ПООГ при реклассификации ССР у пациентов с АГ?

• Прямые эмпирические данные РКИ о ступенчатом подходе к интенсификации лечения.

• Какова польза лечения АД у пациентов с высоким нормальным АД.

• Больше данных о пользе лечения АД у очень пожилых людей и влиянии старческой астении.

• Влияние стратегии лечения с использованием фиксированных комбинаций и нескольких лекарственных препаратов на приверженность лечению, контроль АД и клинические исходы.

• Эффективность гипотензивного лечения в предотвращении когнитивных нарушений и деменции.

• Эффективность и экономическая целесообразность инвазивных процедур и устройств для лечения АГ.

• Пороги лечения АД в зависимости от пола.

СД

• Необходимо интенсифицировать разработку шкал риска как для больших ССС, так и для СН у лиц с СД 2 типа.

• Требует изучения вопрос, снижает ли комбинированное лечение иНГЛТ2 и арГПП1 частоту больших ССС или других исходов, лучше, чем применение одного препарата.

• Требуются данные о долгосрочной безопасности новых классов препаратов.

Антитромботическая терапия

• Роль антитромботической терапии в первичной профилактике у лиц (очень) высокого риска еще предстоит установить.

Программы КР и профилактики

• Эффект и оптимальное применение КР с использованием физических упражнений у женщин, пожилых/ослабленных пациентов, пациентов с кардиологическими имплантируемыми электронными устройствами, больных после трансплантации сердца или замены клапана, а также у пациентов с ФП, инсультом, СНсФВ, ЗАНК или множественной сопутствующей патологией.

• Альтернативные и экономически выгодные модели КР необходимы для обеспечения участия пациентов во всем мире, включая страны с низким и средним уровнем дохода.

• Требуются крупные РКИ, изучающие долгосрочные эффекты телереабилитации на дому и технологий мобильного здравоохранения.

Окружающая среда, загрязнение воздуха и изменение климата

• Необходимы исследования воздействия на индивидуальном уровне, чтобы лучше определить эффект уменьшающих мер.

Управление рисками ССЗ, связанных с конкретными заболеваниями

ИБС

• Требует дальнейшей оценки эффективность и безопасность аспирина или другой антитромботической терапии у пациентов без клинических проявлений ИБС, но с атеросклеротическим заболеванием, идентифицированным на изображениях, таких как КТ-коронарография.

• Оптимальная длительная антитромботическая терапия у пациентов с высоким риском ишемических событий неизвестна.

• Клинические исследования, сравнивающие эффективность и безопасность ингибиторов $P2Y_{12}$ по сравнению с низкими дозами ривароксабана или других ингибиторов фактора Ха, в комбинации с аспирином, необходимы для определения того, какие подгруппы получат большую клиническую пользу от каждой стратегии.

СН

• У пациентов с СНсФВ ни специфическая фармакотерапия, ни имплантация устройств не показали снижения риска любого сердечно-сосудистого исхода.

• Необходимо решить вопрос о целесообразности низких доз препаратов при лечении СН у женщин с СНнФВ, поскольку женщины были недостаточно представлены во многих исследованиях по СН.

Цереброваскулярное заболевание

• Оптимальный отбор пациентов для краткосрочного курса ДАТТ.

• Оптимальный антигипертензивный режим и целевое АД.

• Оптимальный целевой уровень ХС-ЛНП.

• Оптимальное лечение пациентов с бессимптомной цереброваскулярной болезнью.

ЗАНК

• Оптимальный тип антитромботической терапии и ее эффективность у пациентов с различными проявлениями симптомного или бессимптомного ЗАНК отчасти неясны.

ХБП

• Немногие исследования ССЗ сосредоточены на пациентах с ХБП, особенно с поздними стадиями ХБП.

• Необходимы дополнительные проспективные исследования, посвященные диагностике, профилактике и лечению ИБС и ССЗ при ХБП.

ФП

• Влияние различных ФР ССЗ и сопутствующих заболеваний на ФП.

• Оптимальное лечение СОАС и его эффект на прогрессирование и симптомы ФП.

9. Что делать и чего делать не стоит согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендации по оценке ССР		
Регулярная оценка ССР рекомендуется лицам с любым большим ФР (например, семейным анамнезом ранних ССЗ, СГХС, ФР ССЗ, такими как курение, АГ, СД, повышение уровня липидов, ожирение или сопутствующая патология, повышающая ССР).	I	C
Регулярная оценка ССР у мужчин <40 лет и женщин <50 лет без известных ФР ССЗ не рекомендована.	III	C
Рекомендации по расчету ССР		
У относительно здоровых лиц <70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2.	I	B
У относительно здоровых лиц ⩾70 лет без установленного АССЗ, СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или АГ показана оценка 10-летнего риска фатальных или нефатальных ССЗ по шкале SCORE2-OP.	I	B
Пациенты с установленным АССЗ и/или СД и/или умеренным или тяжелым заболеванием почек и/или генетическим/редким нарушением липидного обмена или редкими формами ГБ относятся к категории высокого или очень высокого ССР.	I	A
Пошаговая интенсификация терапии, направленная на интенсивное лечение ФР, рекомендуется для относительно здоровых лиц с высоким или очень высоким ССР, а также для пациентов с установленным АССЗ и/или СД, с учетом ССР, пользы от лечения ФР, модификаторов риска, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента	I	B
Лечение ФР АССЗ рекомендовано всем относительно здоровым лицам без СД, ХБП, генетических/редких нарушений липидного обмена или ГБ при наличии очень высокого риск ССЗ (SCORE2 ⩾7,5% для лиц до 50 лет; SCORE2 ⩾10% для лиц 50-69 лет; SCORE2-OP ⩾15% для лиц ⩾70 лет).	I	C
Рекомендации по информированию о ССР		
Рекомендовано информированное обсуждение ССР и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента.	I	C
Рекомендации по модификаторам ССР		
Рутинная оценка других потенциальных модификаторов риска, таких как генетические шкалы, биомаркеры крови или мочи, а также сосудистые тесты и визуализирующие методики (кроме коронарного кальция и УЗИ сонных артерий для выявления бляшек) не рекомендована.	III	B
Рекомендации по оценке ССР в различных клинических ситуациях		
У всех пациентов с ХБП с СД и без СД рекомендован соответствующий скрининг АССЗ и прогрессии почечной патологии, включая мониторирование альбуминурии.	I	C
Рекомендуется контролировать сердечную дисфункцию с помощью визуализации и циркулирующих биомаркеров до, во время и после лечения онкологических заболеваний.	I	B
Пациентам, получающим лечение онкологического заболевания, рекомендуется скрининг ФР АССЗ и оптимизация профиля ССР.	I	C
Всем пациентам с ХОБЛ рекомендовано обследование на АССЗ и ФР АССЗ.	I	C
У пациентов с АССЗ, ожирением и ГБ рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: “Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием, сонливостью или слишком долгим сном? ”).	I	C
Если есть серьезные проблемы со сном, которые не корректируются в течение 4 нед. соблюдения гигиены сна, рекомендовано направление к специалисту.	I	C
Рекомендуется рассматривать психические расстройства со значительными функциональными нарушениями или ограничением в использовании медицинской помощи в качестве факторов, влияющих на общий ССР.	I	C
Взрослым любого возраста для снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендовано стремиться по крайней мере к 150-300 мин аэробной ФА умеренной интенсивности в неделю или 75-150 мин интенсивных нагрузок или эквиваленту из их сочетания.	I	A
Взрослые, которые не могут выполнять 150 мин ФА средней интенсивности в неделю, должны оставаться настолько активными, насколько позволяют их способности и состояние здоровья.	I	B
Для снижения общей смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности рекомендуется сократить время сидячего ОЖ, чтобы в течение дня иметь хотя бы легкую ФА.	I	B
Для снижения общей смертности в дополнение к аэробной ФА рекомендуется выполнять упражнения с сопротивлением 2 или более дней в неделю.	I	B
Рекомендации по питанию и употреблению алкоголя		
Всем рекомендовано здоровое питание в качестве краеугольного камня профилактики ССЗ.	I	A
Рекомендовано использование средиземноморской диеты и ее аналогов для снижения риска ССЗ.	I	A
С целью снижения риска ССЗ рекомендовано заменять насыщенные жиры на ненасыщенные.	I	A
Рекомендовано ограничение употребления соли для снижения АД и ССР.	I	A
Рекомендовано употребление большего количества растительной пищи, богатой клетчаткой, включая цельнозерновые, фрукты, овощи, бобовые и орехи.	I	B
Рекомендовано ограничение употребления алкоголя до 100 г в неделю.	I	B
Рекомендовано употребление рыбы, преимущественно жирных сортов, по крайней мере 1 раз в неделю, и ограничение (обработанного) мяса.	I	B
Рекомендуется ограничить потребление простых углеводов, в частности сахаросодержащих напитков, максимум до 10% от потребляемой энергии.	I	B

Рекомендации по контролю веса		
Людям с избыточным весом и лицам с ожирением рекомендуется снижение веса для уменьшения АД, дислипидемии и риска СД 2 типа, и, таким образом, улучшения профиля ССР.	I	A
Несмотря на то, что множество диет эффективны для похудания, с точки зрения ССР в течение длительного периода рекомендуется придерживаться здоровой диеты.	I	A
Рекомендации по психологическому здоровью и психосоциальным вмешательствам на индивидуальном уровне		
Пациентам с психическими расстройствами требуется повышенное внимание и поддержка с целью улучшения приверженности к изменению ОЖ и терапии.	I	C
Пациентам с АССЗ и психическими расстройствами рекомендуются научно обоснованная психиатрическая помощь и междисциплинарное взаимодействие.	I	B
Пациентов с АССЗ и стрессом следует направлять с специалистам по психотерапевтическому управлению стрессом для улучшения исходов ССЗ и уменьшения симптомов стресса.	IIa	B
Рекомендации по стратегиям отказа от курения		
Рекомендовано прекратить любое курение, т. к. курение является сильным и независимым фактором, вызывающим ССЗ.	I	A
Отказ от курения рекомендуется независимо от набора веса, так как прибавка в весе не уменьшает преимуществ прекращения курения для АССЗ.	I	B
Рекомендации по целевым значениям ХС-ЛНП		
Пошаговый подход к интенсификации лечения рекомендуется для практически здоровых людей с высоким или очень высоким ССР, а также пациентам с установленным АССЗ и/или СД с учетом риска ССР, пользы от лечения, модификаторов риска, сопутствующих заболевания и предпочтений пациента.	I	C
Рекомендации по медикаментозному снижению ХС-ЛНП у лиц <70 лет		
Рекомендовано назначение высокоинтенсивных режимов терапии статинами до максимально переносимой дозы для достижения целевых показателей ХС-ЛНП, установленных для конкретной группы риска.	I	A
Пациентам с установленным АССЗ показана липидснижающая терапия с целевым уровнем ЛНП <1,4ммоль/л и снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений.	I	A
Если целевые уровни не достигнуты при приеме максимально переносимой дозы статинов, рекомендуется комбинация с эзетимибом.	I	B
Пациенты, не достигающие целевых значений ЛНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом, должны получать ингибиторы PCSK9 для вторичной профилактики.	I	A
Пациентам с СГХС и очень высоким риском (с АССЗ или наличием прочих больших ФР), не достигающих целевых значений на максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендована комбинированная терапия с ингибитором PCSK9.	I	C
Терапия статинами не рекомендована у женщин до менопаузы, планирующих беременность или не использующих адекватную контрацепцию.	III	C
Рекомендации по медикаментозному лечению пациентов с гипертриглицеридемией		
Статины рекомендованы в качестве препаратов выбора первой линии для снижения ССР пациентам высокого риска с гипертриглицеридемией (ТГ >2,3 ммоль/л (200мг/дл)).	I	C
Рекомендации по лечению дислипидемий у пожилых лиц (⩾70 лет)		
Терапия статинами у пожилых пациентов с АССЗ рекомендована по тем же принципами, что и у более молодых.	I	A
Рекомендуется стартовать с низких дозировок статинов при значимом поражении почек и/или потенциальном лекарственном взаимодействии.	I	C
Рекомендации по лечению дислипидемий при СД		
Пациентам с СД 2 типа с очень высоким риском (например, с доказанным АССЗ и/или тяжелым ПОМ) показана интенсивная липидснижающая терапия со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений и целевым уровнем <1,4ммоль/л (55 мг/дд).	I	A
Пациентам в возрасте >40 лет с СД 2 типа и высоким риском показана липидснижающая терапия со снижением ЛНП ⩾50% от исходных значений и уровнем ЛНП <1,8 (70мг/дл) ммоль/л.	I	A
Рекомендации по контролю липидов у пациентов с умеренной и тяжелой ХБП (Инициатива по улучшению исходов заболеваний почек 3-5-й стадии)		
Рекомендовано использование статинов или комбинации статинов и эзетимиба у пациентов 3-5-й стадии ХБП, не нуждающихся в диализе.	I	A
У пациентов с ХБП на диализе, не имеющих АССЗ, инициация терапии статинами не рекомендуется.	III	A
Рекомендации по клиническому ведению АГ		
Классификация АГ		
Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое-нормальное и 1-3-й степени АГ в соответствии с офисным АД.	I	C
Рекомендуется подтверждать диагноз АГ на основании: • Повторные измерений офисного АД более чем на 1 визите, за исключением тяжелой АГ (например, 3-я степень и особенно у пациентов из группы высокого риска) или	I	C
• Измерение АД вне офиса с амбулаторного или домашнего мониторинга АД.	I	C

Оценка ПООГ		
Для выявления ПООГ всем пациентам рекомендуется выполнять исследование креатинина сыворотки, СКФ, электролитов и АКС. ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам. ЭхоКГ рекомендовано при наличии на ЭКГ признаков дисфункции ЛЖ. Оценка глазного дна или визуализация сетчатки рекомендована пациентам с 2-й и 3-й степенью АГ или всем пациентам с АГ и СД.	I	B
Пороговые значения для инициации лекарственной терапии АГ		
Больным АГ 1-й степени рекомендовано начинать терапию на основании ССР, оценке пожизненного риска и наличия ПООГ.	I	C
Для пациентов с АГ 2-й степени и выше рекомендована медикаментозная терапия.	I	A
Целевые значения офисного АД		
Первоначальной целью терапии является достижение уровня АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов, индивидуальные целевые уровни зависят от возраста и наличия сопутствующей патологии.	I	A
Целевое значение САД для большинства пациентов 18-69 лет, получающих терапию, составляет 120-130 мм рт.ст.	I	A
У пациентов ⩾70 лет, получающих терапию, рекомендовано целевое значение САД <140 со снижением до 130 мм рт.ст. при переносимости.	I	A
У всех пациентов, получающих терапию, рекомендовано снижение ДАД <80 мм рт.ст.	I	A
Лечение АГ: модификация ОЖ		
Изменение ОЖ рекомендовано всем лицам с высоким нормальным АД и выше.	I	A
Лечение АГ: медикаментозная терапия		
Большинству пациентов рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке. Исключение составляют слабые пожилые пациенты и больные с АГ 1-й степени низкого риска (особенно если САД <150 мм рт.ст.).	I	B
Предпочтительные комбинации включают блокатор РАС (т.е. иАПФ или БРА) с БКК или диуретиком, но можно использовать и другие комбинации пяти основных классов (иАПФ, БРА, ББ, БКК, тиазид/тиазидоподобный диуретик).	I	A
При отсутствии контроля АД на терапии двумя препаратами рекомендовано усиление терапии до трех препаратов, обычно блокатор РАС с БКК и диуретиком, предпочтительно в одной таблетке.	I	A
Если АД не контролируется комбинацией из трех препаратов, терапию следует усилить добавлением спиронолактона или, при непереносимости, других диуретиков, таких как амилорид или других диуретиков в высоких дозировках, альфа-блокаторов или ББ или клонидина.	I	B
Не рекомендуется комбинация из двух блокаторов РАС.	III	A
Рекомендации по лечению пациентов с СД		
ОЖ		
Рекомендовано изменение ОЖ, включающее в себя отказ от курения, питание с достаточным количеством клетчатки и пониженным содержанием жиров, аэробные и силовые нагрузки.	I	A
Снижение калорийности рациона рекомендовано для пациентов с целью снижения веса при его избытке и замедления набора веса.	I	A
Целевые уровни гликемии		
Рекомендуемый уровень HbA_{1c} для снижения ССР и микроваскулярных осложнений СД у большинства пациентов 1 и 2 типов СД равен <7,0%.	I	A
Лечение гипергликемии и АССЗ/кардиоренальных рисков		
Метформин рекомендован как препарат 1-й линии с последующим контролем функции почек, для большинства пациентов без предшествующих АССЗ/ХБП или СН.	I	B
Лицам с СД 2 типа и АССЗ рекомендовано назначение арГПП1 или иНГЛТ2 для снижения риска ССЗ и/или кардиоренальных осложнений с доказанной пользой для исхода.	I	A
У пациентов с СД 2 типа в сочетании с ХБП назначение иНГЛТ2 улучшает течение ССЗ и/или кардиоренальные исходы.	I	A
Лицам с СД 2 типа и СНнФВ рекомендовано использование иНГЛТ2 для снижения частоты связанных с СН госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности с доказанной пользой для исходов.	I	A
Рекомендации по антитромботической терапии		
Аспирин в дозе 75-100 мг ежедневно рекомендован для вторичной профилактики ССЗ.	I	A
В случае непереносимости аспирина для вторичной профилактики ССЗ рекомендован клопидогрел 75 мг.	I	B
Использование ингибиторов протонной помпы рекомендовано у пациентов, получающих дезагреганты, при наличии высокого риска желудочно-кишечных кровотечений.	I	A
Дезагрегантная терапия не рекомендована у лиц с низким/умеренным ССР в связи с повышением риска больших кровотечений.	III	A
Рекомендации по КР		
Для пациентов после событий АССЗ и/или реваскуляризации, а также для пациентов с СН (преимущественно СНнФВ) рекомендовано участие в организованной, комплексной мультидисциплинарной физической КР под контролем медицинских работников и программе профилактики для улучшения исходов.	I	A
Рекомендации для организационных мероприятий на популяционном уровне		
Для снижения смертности и заболеваемости от ССЗ рекомендуется принять меры по снижению загрязнения воздуха, включая сокращение выбросов ТЧ и газообразных загрязнителей, сокращение использования ископаемого топлива и ограничение выбросов углекислого газа.	I	C

Рекомендации для пациентов с заболеваниями коронарных артерий		
Аспирин 75-100 мг в день рекомендован всем пациентам после ИМ или реваскуляризации.	I	A
При ОКС в течение 12 мес. рекомендована ДАТТ ингибитором $P2Y_{12}$ и аспирином при отсутствии противопоказаний, таких, как высокий риск кровотечений.	I	A
У пациентов с хроническим коронарным синдромом после стентирования, вне зависимости от типа стента, рекомендовано назначение клопидогрела 75 мг в день в дополнение к аспирину на 6 мес., если нет оснований для уменьшения продолжительности (1-3 мес.) в связи с риском или возникновением жизнеугрожающего кровотечения.	I	A
иАПФ (или БРА) рекомендованы у пациентов с другими состояниями (например, СН, АГ или СД).	I	A
ББ рекомендованы у пациентов с дисфункцией ЛЖ или систолической СН.	I	A
У пациентов с доказанным АССЗ рекомендована пероральная липидснижающая терапия с достижением целевого уровня ХС-ЛНП <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) или ⩾50% от исходного.	I	A
Рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным вмешательствам у пациентов с симптоматической (класс II-IV NYHA) СНнФВ (ФВ ЛЖ <40%) с доказанными преимуществами для клинических исходов, включая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность		
Пациентам с СН рекомендовано участие в соответствующих программах КР для снижения риска госпитализации по СН и смерти.	I	A
КР с физическими упражнениями рекомендована стабильным пациентам с симптомной СНнФВ для снижения риска госпитализации по СН.	I	A
Рекомендовано обследовать пациентов с СН как на сердечно-сосудистые, так и на другие сопутствующие заболевания, лечить их наиболее безопасным и эффективным способом, не только уменьшающим симптоматику, но и улучшающим прогноз.	I	A
Пациентам с симптомной СНнФВ рекомендовано назначение иАПФ в дополнение к ББ или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти.	I	A
Пациентам со стабильной симптомной СНнФВ рекомендовано назначение ББ в дополнение к иАПФ (или АРНИ) или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти.	I	A
АМР рекомендованы пациентам с СНнФВ, получающих иАПФ (или АРНИ), и ББ для снижения риска госпитализации по СН и смерти.	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендован в качестве замены иАПФ для снижения риска госпитализации по СН и смерти у пациентов с СНнФВ.	I	B
БРА рекомендованы для снижения риска госпитализации по СН и смерти у тех пациентов с симптомной СНнФВ, которые не переносит иАПФ и/или АРНИ (пациенты также должны получать ББ или АМР).	I	B
Дапаглифлозин и эмпаглифлозин рекомендованы в дополнение к оптимальному лечению иАПФ (или АРНИ), ББ или АМР для снижения риска госпитализации по СН и смерти.	I	A
Диуретики рекомендованы пациентам с СНнФВ и признаками и/или симптомами застоя для снижения риска госпитализации по СН.	I	C
Рекомендации для пациентов с цереброваскулярной болезнью		
У пациентов с цереброваскулярными событиями рекомендована модификация ОЖ в дополнение к стандартному медикаментозному лечению.	I	A
У пациентов с ИИ или ТИА рекомендованы антитромботические препараты для профилактики; выбор препарата зависит от механизма события. При некардиоэмболическом ИИ или ТИА рекомендовано применение дезагрегантов, при кардиоэмболическом ИИ или ТИА показаны антикоагулянты.	I	A
У пациентов с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендована профилактика с применением аспирина или клопидогрела или аспирина с дипиридамолом	I	A
У пациентов с инсультом или ТИА и АД 140/90 мм рт.ст. и выше рекомендовано снижение АД.	I	A
Рекомендации для пациентов с ЗАНК		
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуется отказ от курения.	I	B
Всем пациентам с ЗАНК рекомендуются здоровое питание и ФА.	I	C
Пациентам с перемежающейся хромотой:		
• Рекомендованы тренировки под наблюдением.	I	A
• Тренировки без наблюдения рекомендованы при отсутствии возможности тренироваться под контролем.	I	C
Пациентам с симптомным ЗАНК рекомендована дезагрегантная терапия.	I	C
У пациентов с ЗАНК и АГ рекомендовано контролировать АД <140/90 мм рт.ст.	I	A
У пациентов с ЗАНК и СД рекомендован тщательный контроль гликемии.	I	A
Рекомендации для пациентов с ХБП: наилучшая медикаментозная терапия[a].		
Терапия иАПФ или БРА рекомендована пациентам с СД, АГ или альбуминурией. Эти препараты должны титроваться до максимально возможных дозировок при переносимости.	I	B
Не рекомендуется комбинированная терапия иАПФ и БРА.	III	C
Рекомендации по изменению ОЖ, коррекции ФР и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП		
Выявление и коррекция ФР и сопутствующих заболеваний рекомендуется как часть комплексного лечения.	I	B
Рекомендуется модификация нездорового ОЖ и целенаправленное лечение сопутствующих заболеваний для уменьшения распространенности ФП и тяжести симптомов.	I	B
У пациентов с ФП и АГ рекомендовано уделить внимание хорошему контролю АД для уменьшения рецидивов ФП, риска инсульта и кровотечения.	I	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АКС — альбумин-креатининовое соотношение, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, арГПП1 — антагонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор,

АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, ББ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ2 — ингибиторы натриево-глюкозного котранспортера 2, КР — кардиореабилитация, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОЖ — образ жизни, ОКС — острый коронарный синдром, ПОМ — поражение органов-мишеней, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное артериальной гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТГ — триглицериды, ТЧ — твердые частицы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового 9 типа, SCORE2 — систематическая оценка коронарного риска 2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), SCORE2-OP — систематическая оценка коронарного риска 2 для пожилых лиц (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons).

10. Показатели качества

ПК — это инструменты, которые можно использовать для оценки качества медицинской помощи, в том числе этапов ее оказания и клинических исходов [730].

Они также могут служить механизмом для более строгого соблюдения рекомендаций посредством усилий по обеспечению качества и сравнительного анализа действий медицинских работников [831]. Таким образом, роль ПК в повышении качества все больше признается и вызывает интерес со стороны органов здравоохранения, профессиональных организаций, налогоплательщиков и общественности [832].

ESC признает необходимость измерения и репортирования качества и результатов лечения ССЗ. Одним из аспектов этого являются разработка и внедрение ПК для ССЗ. Методология разработки ПК ESC уже была опубликована [832], и на сегодняшний день подготовлен набор ПК для первой группы ССЗ [833, 834]. Для содействия инициативам по повышению качества оказываемой помощи ПК ESC включены в соответствующие Клинические рекомендации ESC [215, 680]. Эти меры усилены их интеграцией в проект EORP (EURObservational Research Program) и проект EuroHeart (Европейские единые реестры по оценке кардиологической помощи и РКИ [835].

В рамках профилактики ССЗ ПК доступны для определенных ситуаций, например, контроль высокого АД [836] и вторичная профилактика дислипидемий [837]. Однако отсутствует полный набор ПК, охватывающий глубину и широту профилактики ССЗ.

Такой набор может оценивать внедрение и соблюдение рекомендаций, представленных в этом документе, и может применяться ретроспективно для определения качества ведения оказания помощи, основанной на доказательствах. Таким образом, в соответствии с другими клиническими рекомендациями ESC, процесс разработки и определения ПК для профилактики ССЗ начат во время написания этого руководства, и результаты будут опубликованы в отдельном документе.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте www.escardio.org/guidelines.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5159
doi:10.15829/1560-4071-2022-5159
https://russjcardiol.elpub.ru

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

2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии

Разработано Рабочей группой по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии Европейского общества кардиологов (ESC, ЕОК)

При особом участии Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) ЕОК

Авторы/члены рабочей группы: Michael Glikson (Председатель) (Израиль), Jens Cosedis Nielsen* (Председатель) (Дания), Mads Brix Kronborg (Координатор Рабочей группы) (Дания), Yoav Michowitz (Координатор Рабочей группы) (Израиль), Angelo Auricchio (Швейцария), Israel Moshe Barbash (Израиль), Jose A. Barrabes (Испания), Giuseppe Boriani (Италия), Frieder Braunschweig (Швеция), Michele Brignole (Италия), Haran Burri (Швейцария), Andrew J. S. Coats (Великобритания), Jean-Claude Deharo (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Gerhard-Paul Diller (Германия), Carsten W. Israel (Германия), Andre Keren (Израиль), Reinoud E. Knops (Нидерланды), Dipak Kotecha (Великобритания), Christophe Leclercq (Франция), Bela Merkely (Венгрия), Christoph Starck (Германия), Ingela Thylen (Швеция), Jose Maria Tolosana (Испания), Группа ЕОК по ведению научной документации.

Рецензенты: Francisco Leyva (Координатор КПР по рецензированию) (Великобритания), Cecilia Linde (Координатор КПР по рецензированию) (Швеция), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Elena Arbelo (Испания), Riccardo Asteggiano (Италия), Gonzalo Baron-Esquivias (Испания), Johann Bauersachs (Германия), Mauro Biffi (Италия), Ulrika Birgersdotter-Green (Соединенные Штаты Америки), Maria Grazia Bongiorni (Италия), Michael A. Borger (Германия), Jelena Celutkiene (Литва), Maja Cikes (Хорватия), Jean-Claude Daubert (Франция), Inga Drossart (Бельгия), Kenneth Ellenbogen (Соединенные Штаты Америки), Perry M. Elliott (Великобритания), Larissa Fabritz (Великобритания), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Francisco Fernandez-Aviles (Испания), Dan Foldager (Дания), Fredrik Gadler (Швеция), Pastora Gallego Garcia De Vinuesa (Испания), Bulent Gorenek (Турция), Jose M. Guerra (Испания), Kristina Hermann Haugaa (Норвегия), Jeroen Hendriks (Нидерланды), Thomas Kahan (Швеция), Hugo A. Katus (Германия), Aleksandra Konradi (Россия), Konstantinos C. Koskinas (Швейцария), Hannah Law (Великобритания), Basil S. Lewis (Израиль), Nicholas John Linker (Великобритания), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Joost Lumens (Нидерланды), Julia Mascherbauer (Австрия), Wilfried Mullens (Бельгия), Klaudia Vivien Nagy (Венгрия), Eva Prescott (Дания), Pekka Raatikainen (Финляндия), Amina Rakisheva (Казахстан), Tobias Reichlin (Швейцария), Renato Pietro Ricci (Италия), Evgeny Shlyakhto (Россия), Marta Sitges (Испания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Richard Sutton (Монако), Piotr Suwalski (Польша), Jesper Hastrup Svendsen (Дания), Rhian M. Touyz (Великобритания), Isabelle C. Van Gelder (Нидерланды), Kevin Vernooy (Нидерланды), Johannes Waltenberger (Германия), Zachary Whinnett (Великобритания), Klaus K. Witte (Великобритания).

Все эксперты, участвовавшие в разработке рекомендаций, подали заявление о конфликте интересов. Они объединены в единый отчет и опубликованы в дополнительном документе одновременно с настоящими рекомендациями. Отчет также доступен на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines.

***Ответственные авторы:** Michael Glikson, Jesselson Integrated Heart Center, Shaare Zedek Medical Center and Hebrew University Faculty of Medicine, Jerusalem, Israel, Tel: þ972 2 6555975, Email: mglikson@szmc.org.il.
Jens Cosedis Nielsen, Department of Clinical Medicine, Aarhus University and Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Aarhus N, Denmark, Tel: +45 78 45 20 39, Email: jenniels@rm.dk.

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы указаны в информации об авторах.

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР) приведен в Приложении.

Подразделения ЕОК, принявшие участие в разработке настоящих Рекомендаций:
Ассоциации: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science, Council on Cardiovascular Genomics, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Рабочие группы: Adult Congenital Heart Disease, Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine, Cardiovascular Surgery, eCardiology, Myocardial and Pericardial Diseases

Форум пациентов
Содержание настоящих рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликовано исключительно для персонального использования в образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания Рекомендаций. Рекомендации ЕОК не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ЕОК. Для получения данного согласия должна быть направлена письменная заявка в Oxford University Press — организацию, ответственную за издательство European Heart Journal и официально уполномоченную ЕОК рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Дополнительные данные, включающие справочную информацию и подробное обсуждение некоторых аспектов настоящих рекомендаций, можно найти в European Heart Journal онлайн.

Ключевые слова: Рекомендации, электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, электрокардиостимулятор, сердечная недостаточность, синкопальное состояние, фибрилляция предсердий, стимуляция проводящей системы сердца, показания к электрокардиостимуляции, альтернативная электрокардиостимуляция, осложнения, электрокардиостимуляция при ТКИАК, брадикардия, временная электрокардиостимуляция.

Адаптированный перевод на русский язык: Вандер М. А. к.м.н., врач-кардиолог, отделение сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Гасымова Н. З. м.н.с., НИЛ нейромодуляции Института сердца и сосудов НМИЦ им. В. А. Ал-

мазова, Любимцева Т. А. с.н.с., врач-кардиолог, научно-исследовательского отдела аритмологии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Рецензент: Михайлов Е. Н. д.м.н., руководитель НИЛ нейромодуляции, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России

Оригинальная публикация: Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Eur Heart J. 2021;42(35):3427-3520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(17):1651.

CC BY 4.0

Для цитирования: 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159. EDN UTOLNY

2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy

Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA)

Keywords: Guidelines, cardiac pacing, cardiac resynchronization therapy, pacemaker, heart failure, syncope, atrial fibrillation, conduction system pacing, pacing indications, alternate site pacing, complications, pacing in TAVI, bradycardia, temporary pacing.

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений ... 293
1. Предисловие ... 294
2. Введение ... 295
2.1. Обзор доказательной базы ... 296
2.2. Конфликты интересов, включая связи с медицинской промышленностью ... 296
2.3. Что нового в клинических Рекомендациях ... 296
2.3.1. Новые положения и новые разделы ... 296
2.3.2. Новые рекомендации в 2021 ... 296
2.3.3. Изменения в клинических рекомендациях по ЭКС и СРТ с 2013г ... 300
3. Предпосылки ... 300
3.1. Эпидемиология ... 300
3.2. История вопроса ... 301
3.3. Патофизиология и классификация брадиаритмий, рассматривающихся для постоянной электрокардиостимуляции ... 301
3.4. Типы и режимы электрокардиостимуляции: общее описание ... 302
3.4.1. Эндокардиальная стимуляция ... 302
3.4.2. Эпикардиальная стимуляция ... 303
3.4.3. СРТ (эндо- и/или эпикардиальная) ... 303
3.4.4. Альтернативные методы (стимуляция проводящей системы, безэлектродная стимуляция) ... 303
3.4.4.1. Стимуляция проводящей системы сердца ... 303
3.4.4.2. Безэлектродная стимуляция ... 303
3.4.5. Режимы стимуляции ... 303
3.4.6. Частотно-адаптивная стимуляция ... 303
3.5. Гендерные различия ... 304
4. Обследование пациентов с предполагаемой или документированной брадикардией или заболеванием проводящей системы сердца ... 304
4.1. Анамнез и физикальное обследование ... 304
4.2. Электрокардиография ... 305
4.3. Неинвазивное обследование ... 306
4.3.1. Амбулаторное ЭКГ мониторирование ... 306
4.3.2. Тест с физической нагрузкой ... 307
4.3.3. Визуализация ... 307
4.3.4. Лабораторные исследования ... 308
4.3.5. Генетическое тестирование ... 308
4.3.6. Исследование ночного сна ... 309
4.3.7. Тилт-тест ... 309
4.4. Имплантируемые мониторы ... 310
4.5. Электрофизиологическое исследование ... 310
5. Электрокардиостимуляция при брадикардии и заболеваниях проводящей системы сердца ... 312
5.1. Электрокардиостимуляция при дисфункции синусового узла ... 312
5.1.1. Показания к ЭКС ... 312
5.1.1.1. ДСУ ... 312

5.1.1.2. Синдром брадикардии-тахикардии при ДСУ 312
5.1.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции 313
5.2. Электрокардиостимуляция при атриовентрикулярной блокаде 315
5.2.1. Показания к ЭКС 315
5.2.1.1. АВБ первой степени 315
5.2.1.2. АВБ второй степени тип I (тип Мобитц I или Венкебах) 316
5.2.1.3. АВБ второй степени тип Мобитц II, 2:1, прогрессирующая АВБ (также называемая далеко-зашедшая АВБ, при которой P:QRS 3:1 или выше), АВБ третьей степени 316
5.2.1.4. Транзиторная АВБ 316
5.2.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции 316
5.2.2.1. Двухкамерная стимуляция против однокамерной желудочковой стимуляции 316
5.2.2.2. АВБ при постоянной ФП 317
5.3. Электрокардиостимуляция при заболеваниях проводящей системы сердца без атриовентрикулярной блокады 317
5.3.1. Показания к ЭКС 318
5.3.1.1. БНПГ и необъяснимые синкопальные состояния 318
5.3.1.2. БНПГ, необъяснимые синкопальные состояния и отклонения по данным ЭФИ 318
5.3.1.3. Альтернирующая БНПГ 319
5.3.2. Бессимптомная БНПГ 319
5.3.2.1. Пациенты с нейромышечными заболеваниями 319
5.3.3. Выбор режима и алгоритма стимуляции 319
5.4. Электрокардиостимуляция при рефлекторных синкопальных состояниях 320
5.4.1. Показания к ЭКС 321
5.4.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции 322
5.5. Электрокардиостимуляция при предполагаемой (недокументированной) брадикардии 323
5.5.1. Рецидивирующие недиагностированные синкопальные состояния 323
5.5.2. Рецидивирующие падения 323
6. Сердечная ресинхронизирующая терапия 323
6.1. Эпидемиология, прогноз и патофизиология сердечной недостаточности, предопределяющая показания к сердечной ресинхронизирующей терапии с бивентрикулярной стимуляцией 323
6.2. Показания к сердечной ресинхронизирующей терапии: пациенты с синусовым ритмом 324
6.3. Пациенты с фибрилляцией предсердий 326
6.3.1. Пациенты с ФП и СН, которые являются кандидатами для СРТ 326
6.3.2. Пациенты с неконтролируемой ЧСС, которые являются кандидатами для аблации АВС (независимо от длительности QRS комплекса) 327
6.3.3. Новые методы стимуляции при СРТ: роль стимуляции проводящей системы сердца 329
6.4. Пациенты с традиционными кардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами, которым необходимо обновление до устройств сердечной ресинхронизирующей терапии 329
6.5. Электрокардиостимуляция у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и традиционными показаниями к антибрадикардитической стимуляции 330
6.6. Преимущества имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии 331
6.7. Факторы, влияющие на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии: роль методов визуализации 333
7. Альтернативные стратегии и зоны стимуляции 333
7.1. Стимуляция межжелудочковой перегородки 335
7.2. Стимуляция пучка Гиса 335
7.2.1. Имплантация и наблюдение 335
7.2.2. Показания 336
7.2.2.1. Стимуляция при брадикардии 336
7.2.2.2. Стимуляция и аблация 336
7.2.2.3. Роль СРТ 336
7.3. Стимуляция области левой ножки пучка Гиса 337
7.4. Безэлектродная стимуляция 337
8. Показания к электрокардиостимуляции при специфических клинических состояниях 338
8.1. Электрокардиостимуляция при остром инфаркте миокарда 338
8.2. Электрокардиостимуляция после кардиохирургических операций и трансплантации сердца 339
8.2.1. Стимуляция после аортокоронарного шунтирования и хирургии клапанов сердца 339
8.2.2. ЭКС после трансплантации сердца 340
8.2.3. ЭКС после хирургического вмешательства на ТК 340
8.3. Электрокардиостимуляция после транскатетерной имплантации аортального клапана 341
8.4. Электрокардиостимуляция и сердечная ресинхронизирующая терапия при врожденных пороках сердца 343
8.4.1. ДСУ и синдром брадикардии-тахикардии 344
8.4.1.1. Показания к имплантации И-ЭКС 344
8.4.2. Врожденная АВБ 344
8.4.2.1. Показания к имплантации И-ЭКС 344
8.4.3. Послеоперационная АВБ 344
8.4.3.1. Показания к имплантации И-ЭКС 344
8.4.4. Сердечная ресинхронизация 345

8.5. Электрокардиостимуляция при гипертрофической кардиомиопатии ... 345
8.5.1. Брадиаритмии ... 345
8.5.2. ЭКС для лечения обструкции выходного тракта ЛЖ ... 345
8.5.3. Имплантация И-ЭКС после септальной миоэктомия и спиртовой септальной абляции ... 346
8.5.4. СРТ при терминальной ГКМП ... 346
8.6. Электрокардиостимуляция при редких заболеваниях ... 346
8.6.1. Синдром удлиненного интервала QT ... 346
8.6.2. Нейромышечные заболевания ... 346
8.6.3. Дилатационная кардиомиопатия с мутацией гена ламина A/C ... 347
8.6.4. Митохондриальные цитопатии ... 347
8.6.5. Инфильтративные и метаболические заболевания ... 348
8.6.6. Воспалительные заболевания ... 348
8.6.6.1. Саркоидоз ... 348
8.7. Электрокардиостимуляция во время беременности ... 349
9. Особые рекомендации по имплантации устройств и периоперационному ведению ... 349
9.1. Общие положения ... 349
9.2. Антибиотикопрофилактика ... 349
9.3. Операционное поле и обработка кожи ... 349
9.4. Антикоагулянтная терапия ... 349
9.5. Венозный доступ ... 350
9.6. Стимулирующие электроды ... 351
9.7. Позиционирование электрода ... 351
9.8. Ложе устройства ... 352
10. Осложнения электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ... 353
10.1. Общие осложнения ... 353
10.2. Специфические осложнения ... 354
10.2.1. Осложнения, связанные с электродом ... 354
10.2.2. Гематома ... 354
10.2.3. Инфекционные осложнения ... 354
10.2.4. Влияние на ТК ... 355
10.2.5. Другие осложнения ... 355
11. Рекомендации по ведению пациентов с ИЭУ ... 355
11.1. Магнитно-резонансная томография у пациентов с имплантированными электронными устройствами ... 356
11.2. Лучевая терапия у пациентов с электрокардиостимулятором ... 358
11.3. Временная электрокардиостимуляция ... 359
11.4. Периоперационное ведение пациентов с имплантируемыми электронными устройствами ... 360
11.5. Имплантируемые электронные устройства и занятия спортом ... 361
11.6. Если электрокардиостимуляция больше не показана ... 361
11.7. Наблюдение за устройством ... 362
12. Пациент-ориентированное ведение и совместное принятие решения в отношении электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии ... 363
13. Показатели качества ... 363
14. Ключевые положения ... 365
15. Пробелы в доказательной базе ... 367
16. Основные положения Рекомендаций “Что делать” и “чего не делать” ... 368
17. Дополнительные данные ... 370

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный
АВБ — атриовентрикулярная блокада
АВС — атриовентрикулярное соединение
АТС — антитахикардитическая стимуляция
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса
БНПГ — блокада ножки пучка Гиса
ВПЖ — верхушка правого желудочка
ВПС — врожденный порок сердца
ВСС — внезапная сердечная смерть
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДИ — доверительный интервал
ДСУ — дисфункция синусового узла
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ — инфаркт миокарда
ИПР — имплантируемый петлевой регистратор
ИЭУ — внутрисердечные электронные устройства
КПР — комитет по практическим рекомендациям
ЛЖ — левый желудочек
ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса
МЖП — межжелудочковая перегородка
МКС — массаж каротидного синуса
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОКД — отсроченное контрастирование гадолинием
ОР — отношение рисков
ОШ — отношение шансов
ПЖ — правый желудочек, правожелудочковый
ПЗПС — прогрессирующее замедление проводимости сердца
ПП — правое предсердие, правопредсердный
ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
СКС — синдром каротидного синуса
СН — сердечная недостаточность
СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СНусФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
СПГ — стимуляция пучка Гиса
СР — синусовый ритм
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции
СРТ-Р — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией электрокардиостимуляции
СУИQT — синдром удлиненного интервала QT
ТК — трехстворчатый клапан
ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана
УКП — удельный коэффициент поглощения
УМ — удаленный мониторинг
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФН — физическая нагрузка
ФП — фибрилляция предсердий
ЧЖС — частота желудочковых сокращений
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография
ЭКС — электрокардиостимуляция
ЭМИ — электромагнитная интерференция
ЭФИ — электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ — эхокардиография
CPAP-терапия — постоянное положительное давление в дыхательных путях
DDD — двухкамерный предсердно-желудочковый стимулятор
HV — интервал Гис-Желудочки (время от начала зубца Н до наиболее ранней деполяризации желудочков на любом из отведений при электрофизиологическом исследовании)

APAF — Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (trial)
BLOCK-HF — Biventricular versus RV pacing in patients with AV block (trial
BRUISE CONTROL — Bridge or Continue Coumadin for Device Surgery Randomized Controlled Trial
BRUISE CONTROL-2 — Randomized Controlled Trial of Continued Versus Interrupted Direct Oral Anti-Coagulant at the Time of Device Surgery
CARE-HF — CArdiac REsynchronization in Heart Failure (trial)
COMPANION — COmparison of Medical therapy, Pacing aNd defibrillatION (trial)
DANPACE — DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome
Echo-CRT — Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy (trial)
EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма
EORP — EurObservational Research Programme, Европейские наблюдательные исследовательские программы
ESC — European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов
EuroHeart — European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials
HOT-CRT — His-optimized cardiac resynchronization therapy
MADIT-CRT — Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy (trial)
MIRACLE — Multicenter Insync RAndomized Clinical Evaluation (trial)
MOST — MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction
MUSTIC — MUltisite STimulation In Cardiomyopathies (trial)
NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца
PATH-CHF — PAcing THerapies in Congestive Heart Failure (trial)
RAFT — Resynchronization_Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RESET-CRT — Re-evaluation of Optimal Resynchronisation Therapy in Patients with Chronic Heart Failure (trial)
REVERSE — REsynchronization reVErses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction (trial)
S. aureus — Staphylococcus aureus
WRAP-IT — World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial

1. Предисловие

Клинические рекомендации оценивают и обобщают имеющиеся данные для того, чтобы предложить медицинскому работнику наилучшую стратегию лечения отдельно взятого пациента с определенным клиническим состоянием. Клинические рекомендации и другие рекомендательные документы призваны помочь медицинским работникам в их повседневной практике. Тем не менее, окончательные решения должны приниматься ответственным медицинским работником с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и при необходимости предпочтений их опекунов и попечителей.

В последнее время Европейским обществом кардиологов (ЕОК, ESC) и другими сообществами и организациями было выпущено значительное количество клинических рекомендаций. Из-за их влияния на клиническую практику врача были установлены критерии качества разработки рекомендательных документов для того, чтобы сделать все решения очевидными. Рекомендации по разработке и выпуску руководств ЕОК можно найти на вебсайте (http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESCGuidelines). Рекомендации ЕОК представляют собой официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

В дополнение к публикации клинических рекомендаций, ЕОК проводит программы наблюдательных исследований и международных регистров сердечно-сосудистых заболеваний и вмешательств, которые призваны оценить диагностический/терапевтический процесс, использование ресурсов и соблюдение медицинскими работниками клинических рекомендаций. Целью регистров является обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе данных, полученных из рутинной клинической практики.

Кроме того, члены ЕОК разработали и внедрили в некоторые Рекомендации ряд индикаторов качества, которые призваны оценить уровень соблюдения клинических рекомендаций и могут быть использованы ЕОК, стационарами, представителями систем здравоохранения и профессиональными медицинскими работниками для оценки качества оказываемой помощи, а также в образовательных программах наряду с ключевыми положениями Рекомендаций для улучшения качества оказываемой помощи и показателей исходов.

Члены этой рабочей группы были выбраны ЕОК, включая представителей соответствующих групп узких специалистов ЕОК, с целью предоставления информации о лечении пациентов с соответствующими нозологиями. Отдельные эксперты в определенной области провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению пациентов с соответствующими нозологиями в соответствии с политикой Комитета ЕОК по практическим рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риска и пользы. Уровень доказательности и сила рекомендаций конкретных вариантов лечения были взвешены и классифицированы в соответствии с заранее определенными шкалами, как указано ниже.

Эксперты по написанию и рецензированию Рекомендаций предоставили необходимые декларации, которые могут стать реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. С этими документами можно ознакомиться на веб-сайте ЕОК (http://www.escardio.org/guidelines), также они опубликованы одномоментно с настоящими рекомендациями в дополнительных данных.

Такой подход обеспечивает прозрачность и предотвращает потенциальные конфликты в процессе разработки и рецензирования документа. О любых изменениях в заявлениях о конфликте интересов, возникающих в период написания документы, докладывалось в офис ЕОК, и информация своевременно обновлялась. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК без участия какой-либо сторонней организации.

КПР ЕОК контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций. Комитет также несет ответственность за процесс одобрения настоящих Рекомендаций. Рекомендации утверждаются после пересмотра всеми экспертами, участвовавшими в разработке. Финальная версия рекомендательного документа одобрена КПР для публикации в European Heart Journal. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских данных и доказательств, имеющихся на момент их написания.

Задачами разработки Рекомендаций ЕОК также является создание образовательных инструментов и реализация программ, направленных на создание карманных рекомендаций, кратких изложений в слайдах и карточках, буклетов с ценными сообщениями для неспециалистов и электронных версий для цифровых приложений (смартфоны и др.). Вышеперечисленные варианты рекомендаций представляют собой сокращенную версию, поэтому для получения подробной информации пользователь должен иметь доступ к полнотекстовой версии рекомендаций, который находится в свободном доступе на веб-сайте ЕОК и European Heart Journal. Национальным обществам рекомендуется получить одобрение, перевести и внедрить Рекомендации ЕОК. Программы внедрения рекомендаций необходимы, т.к. было показано, что применение соответ-

ствующих клинических рекомендаций положительно влияет на исход заболевания.

Медицинским работникам необходимо применять Рекомендации ЕОК в полной мере при осуществлении своих клинических суждений, при определении профилактических, диагностических или терапевтических стратегий. В то же время Рекомендации ЕОК не отменяют индивидуальную ответственность медицинского работника за принятие надлежащих решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и при необходимости предпочтений их опекунов и попечителей. Кроме того, медицинский работник обязан в каждой стране ознакомиться с правилами и инструкциями по применению лекарств и устройств при их назначении.

2. Введение

Электрокардиостимуляция (ЭКС) важная часть электрофизиологии в частности и кардиологии в целом. В то время как некоторые клинические ситуации являются абсолютными показаниями к ЭКС и с годами эти показания не изменялись, появились новые клинические ситуации, которые стали предметом крупных исследований (ЭКС после обморочных состояний (раздел 5), после транскатетерной имплантации аортального клапана (ТКИАК, раздел 8), сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) при сердечной недостаточности (СН) и для профилактики ЭКС-индуцированной кардиомиопатии (раздел 6), ЭКС при различных инфильтративных и воспалительных заболеваниях сердца, а также при различных кардиомиопатиях (раздел 8)). Также появились разделы, посвященные новым диагностическим инструментам принятия решений (раздел 4), а также новым областям стимуляции — стимуляция пучка Гиса (СПГ) и левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) (раздел 7). Кроме того, увеличился интерес к минимизации риска и осложнений, связанных с процедурой имплантации (раздел 9), к специфическим клиническим ситуациям (пациенты с электрокардиостимуляторами (И-ЭКС), направленные на магнитно-резонансную томографию (МРТ), лучевую терапию (раздел 11)), к наблюдению за пациентами с И-ЭКС и устройствами удаленного мониторинга (УМ), к включению совместного принятия решения в общий план лечения (раздел 12).

Последние клинические рекомендации по ЭКС ЕОК были опубликованы в 2013г; поэтому новые разделы в Рекомендациях представляются своевременными и необходимыми.

Для решения вышеперечисленных вопросов была создана Рабочая группа по написанию новых клинических рекомендаций. Помимо ведущих экспертов в области ЭКС, в рабочую группу были приглашены специалисты из Ассоциации неотложной сердечно-сосудистой помощи, Ассоциации сердечной недостаточности, Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии, Европейской ассоциации по чрескожным коронарным вмешательствам, Рабочая группа ЕОК по заболеваниям миокарда и перикарда, а также Ассоциации медицинских сестер и смежных профессий.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется/ показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных или нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

2.1. Обзор доказательной базы

Настоящие рекомендации разделены на разделы, в каждом из которых есть координатор и несколько авторов. Координаторам и авторам разделов было поручено тщательно изучить современную литературу по соответствующей теме, разработать рекомендации согласно классификации и уровню доказательности. В тех случаях, когда данные казались противоречивыми, к решению проблемы приглашался методолог (Dipak Kotecha), который оценивал доказательную базу и помогал в определении класса рекомендаций и уровня доказательности. Рекомендации были одобрены всеми авторами документа и были приняты только в случае поддержания не менее 75% авторами.

Председатели (Jens Cosedis Nielsen и Michael Glikson) и координаторы настоящего документа (Yoav Michowitz и Mads Brix Kronborg) были ответственны за согласованность рекомендаций между разделами. Несколько членов комитета по написанию документа были ответственны за совпадение класса рекомендаций и уровня доказательности с другими рекомендациями ЕОК (по СН и клапанным порокам сердца).

2.2. Конфликты интересов, включая связи с медицинской промышленностью

Вся работа над созданием рекомендательного документа была добровольной, всем соавторам требовалось заявить и доказать отсутствие конфликта интересов, согласно правилам Научного комитета Рекомендаций ЕОК и Правления ЕОК.

2.3. Что нового в клинических Рекомендациях

2.3.1. Новые положения и новые разделы

Таблица 3

Новые положения и новые разделы в настоящих рекомендациях

Положение/раздел	Раздел
Новый раздел о типах и режимах стимуляции, включая стимуляцию проводящей системы сердца и безэлектродную ЭКС	3.4
Новый раздел относительно гендерных различий в ЭКС	3.5
Новый раздел об обследовании пациентов, направленных на ЭКС	4
Расширенный и обновленный раздел о СРТ	6
Новый раздел об альтернативных методиках и зонах стимуляции	7
Расширен и обновлен раздел, посвященный ЭКС при специфических состояниях, включены разделы про ЭКС после ТКИАК, послеоперационную и ЭКС при заболеваниях и операциях на трикуспидальном клапане	8
Новый раздел по имплантации и периоперационному ведению, включающий информацию о периоперационной антикоагуляции	9
Расширенный и пересмотренный раздел об осложнениях ИЭУ	10
Новый раздел, посвященный различным аспектам ведения, включая МРТ, лучевую терапию, временную ЭКС, периоперационное ведение, спортивную активность и наблюдение	11
Новый раздел о пациент-ориентированном лечении	12

Сокращения: ИЭУ — внутрисердечные электронные устройства, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКС — электрокардиостимуляция.

2.3.2. Новые рекомендации в 2021

Таблица 4

Новые рекомендации в 2021

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Обследование пациентов с предполагаемой или документированной брадикардией или заболеванием проводящей системы сердца		
Наблюдение		
Пациентам с редкими (реже 1 раза в месяц) необъяснимыми обмороками или другими симптомами, предположительно вызванными брадикардией, у которых комплексное обследование не выявило причины, рекомендуется длительное амбулаторное наблюдение с ИПР.	I	A
Амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется пациентам при подозрении на брадикардию для выявления корреляции нарушений ритма с симптомами.	I	C
МКС		
При исключении стеноза сонных артерий[c] МКС рекомендован пациентам с синкопальными состояниями неясного генеза с предположительно рефлекторным механизмом развития или с симптомами, связанными со сдавлением/манипуляциями в области каротидного синуса.	I	B
Тилт-тест		
Следует рассмотреть проведение тилт-теста у пациентов с вероятными рецидивирующими рефлекторными обмороками.	IIa	B
Тест с ФН		
Тест с ФН рекомендуется назначать пациентам с предполагаемой брадикардией во время или сразу после нагрузки.	I	C
Следует рассмотреть проведение теста с ФН для подтверждения диагноза у пациентов с вероятной хронотропной недостаточностью.	IIa	B
Можно рассмотреть проведение теста с ФН у пациентов с нарушением внутрижелудочковой проводимости или АВБ неизвестного уровня для выявления инфранодальной блокады.	IIb	C
Визуализация		
Сердечная визуализация рекомендована пациентам с вероятной или документированной симптомной брадикардией для выявления структурной патологии сердца, оценки систолической функции ЛЖ и диагностики потенциальных причин нарушения проведения.	I	C
Для оценки ткани миокарда в диагностике специфических состояний, связанных с нарушением проводимости, требующим имплантации И-ЭКС, следует рассмотреть выполнение мультимодальной визуализации (МРТ, КТ или ПЭТ), особенно у пациентов <60 лет.	IIa	C

Лабораторная диагностика		
В дополнение к предоперационным лабораторным исследованиям[d] рекомендовано выполнение специфического лабораторного тестирования у пациентов с предполагаемой обратимой причиной брадикардии (например, оценка функции щитовидной железы, антитела к *Borrelia burgdoferi*, уровень дигиталиса, калия, кальция и pH) для диагностики и лечения этих состояния.	I	C
Оценка сна		
Рекомендован скрининг на СОАС у пациентов с симптомами СОАС при наличии тяжелой брадикардии или АВБ высокой градации во время сна.	I	C
Электрофизиологическое исследование		
У пациентов с обмороками и двухпучковой блокадой, при отсутствии объяснимой причины обмороков после выполнения неинвазивных методов обследования или когда требуется немедленное решение о проведении ЭКС в связи с тяжестью состояния следует рассмотреть проведение ЭФИ.	IIa	B
У пациентов с обмороками и синусовой брадикардией можно рассмотреть выполнение ЭФИ, если неинвазивные методы диагностики не выявили связи между обмороками и брадикардией.	IIb	B
Генетика		
Следует рассмотреть генетическое тестирование у пациентов с ранней манифестацией (<50 лет) прогрессирующего замедления проводимости сердца	IIa	C
Следует рассмотреть генетическое тестирование у членов семьи после выявления патологического генетического варианта, который объясняет клинический фенотип нарушения проводящей системы сердца у первичного пациента.	IIa	C
ЭКС при брадикардии и заболеваниях проводящей системы сердца		
ЭКС показана симптомным пациентам с бради-тахи формой ДСУ для коррекции брадиаритмии и расширения возможностей медикаментозной терапии, если выполнение абляции тахиаритмии не предпочтительно.	I	B
ЭКС показана пациентам с предсердной аритмией (в основном ФП) и постоянной или транзиторной АВБ третьей степени или далеко зашедшей АВБ независимо от симптомов.	I	C
Пациентам с ДСУ и двухкамерным электрокардиостимулятором рекомендуется минимизировать ненужную желудочковую стимуляцию с помощью алгоритмов программирования.	I	A
С целью уменьшения количества обмороков двухкамерная ЭКС показана пациентам старше 40 лет с тяжелыми, непредсказуемыми повторяющимися обмороками, у которых есть • спонтанная документально подтвержденная симптомная асистолия >3 сек. или бессимптомная пауза (-ы) >6 сек. на фоне синус-ареста или АВБ; или • кардиоингибиторный тип синдрома каротидного синуса; или • асистолический обморок во время тилт-теста.	I	A
Пациентам с рецидивирующими необъяснимыми падениями следует проводить такой же набор обследований, как и при необъяснимых обмороках.	IIa	C
Следует рассмотреть катетерную абляцию ФП как стратегию предотвращения имплантации электрокардиостимулятора у пациентов с ФП-ассоциированной брадикардией или симптомной преавтоматической паузой после конверсии ФП с учетом клинической картины.	IIa	C
У пациентов с бради-тахи формой ДСУ можно рассматривать включение предсердной АТС при программировании устройства.	IIb	B
Двухкамерная ЭКС может быть рассмотрена для минимизации рецидивирующих обмороков у пациентов с клиническими проявлениями аденозин-чувствительных обмороков.	IIb	B
СРТ		
СРТ-Д рекомендуется пациентам с показаниями к СРТ, которым планируется имплантация ИКД.	I	A
Пациентам, которые являются кандидатами на СРТ, следует рассмотреть имплантацию СРТ-Д после индивидуальной оценки риска и совместного принятия решения.	IIa	B
Пациентам с симптомной ФП и неконтролируемой частотой желудочковых сокращений, которые являются кандидатами на аблацию АВС (независимо от длительности QRS), с СНусФВ следует рассмотреть СРТ, а не стандартную стимуляцию ПЖ.	IIa	C
Пациентам с симптомной ФП и неконтролируемой частотой желудочковых сокращений, которые являются кандидатами на аблацию АВС (независимо от длительности QRS), с СНсФВ следует рассмотреть стимуляцию ПЖ.	IIa	B
Пациентам с симптомной ФП и неконтролируемой частотой желудочковых сокращений, которые являются кандидатами на аблацию АВС (независимо от длительности QRS), с СНсФВ можно рассмотреть СРТ.	IIb	B
Альтернативные зоны стимуляции		
СПГ		
У пациентов с СПГ, программирование устройства рекомендуется выполнять в соответствии со специальными требованиями СПГ	I	C
Следует рассмотреть СПГ для кандидатов на СРТ, у которых ранее были безуспешные попытки имплантации ЛЖ электрода в вену коронарного синуса, наряду с другими вариантами лечения, такими как хирургическая имплантация эпикардиального электрода	IIa	B
Следует рассмотреть имплантацию страховочного (back-up) правожелудочкового электрода пациентам с СПГ в следующих ситуациях (зависимость от электрокардиостимулятора, АВБ высокой градации, инфранодальная АВБ, высокий порог стимуляции, планируемая блокада АВС) или для улучшения детекции (например, риск недостаточной желудочковой чувствительности или чрезмерной чувствительности предсердных событий и потенциала Гиса	IIa	C
Можно рассмотреть СПГ с имплантацией страховочного желудочкового электрода у пациентов, которым показана стратегия “кардиостимуляция и аблация” для лечения тахисистолической наджелудочковой аритмии, особенно при узком собственном комплексе QRS.	IIb	C

Можно рассмотреть СПГ как альтернативу правожелудочковой стимуляции у пациентов с АВБ и ФВ ЛЖ >40%, у которых ожидается более 20% желудочковой стимуляции.	IIb	C
Безэлектродная стимуляция		
Беспроводные И-ЭКС следует рассматривать как альтернативу трансвенозным кардиостимуляторам при отсутствии венозного доступа к верхним конечностям и высоком риске инфицирования ложа устройства у пациентов, перенесших инфекцию имплантированного устройства и пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе.	IIa	B
Безэлектродные И-ЭКС можно рассматривать как альтернативу традиционной одноэлектродной желудочковой стимуляции при условии совместного принятия решения и учитывая продолжительность жизни пациента.	IIb	C
Показания к ЭКС при специфических клинических состояниях		
ЭКС при остром ИМ		
Показания для имплантации постоянного И-ЭКС определяются в соответствии с рекомендациями для населения в целом (раздел 5.2), когда АВБ не разрешается в течение периода ожидания продолжительностью не <5 дней после инфаркта миокарда.	I	C
У некоторых пациентов с АВБ и острой сердечной недостаточностью, возникших на фоне ИМ передней стенки, может быть рассмотрена ранняя имплантация устройства сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ-Р/СРТ-Д).	IIb	C
ЭКС при кардиохирургических операциях		
Далеко-зашедшая или полная АВБ после кардиохирургических операций. Период наблюдения не <5 дней устанавливается для исключения возможных транзиторных нарушений ритма сердца. Однако в случае полной АВБ с отсутствующим или редким выскальзывающим ритмом и малой вероятностью разрешения АВБ, этот период может быть сокращен.	I	C
ДСУ после кардиохирургических операций и трансплантации сердца. Перед имплантацией постоянного И-ЭКС следует устанавливать срок наблюдения до 6 нед.	IIa	C
Хронотропная некомпетентность после трансплантации сердца. Следует рассмотреть ЭКС при хронотропной некомпетентности, сохраняющейся >6 нед. после трансплантации сердца для улучшения качества жизни	IIa	C
Хирургическое лечение клапанного эндокардита и интраоперационной полной АВБ. Следует рассмотреть немедленную имплантацию постоянного эпикардиального И-ЭКС у пациентов с полной АВБ, оперированных по поводу клапанного эндокардита, при наличии одного из следующих факторов: существующие ранее нарушения проводимости, инфекция золотистого стафилококка, внутрисердечный абсцесс, поражение ТК или перенесенная операция на клапанах сердца.	IIa	C
Пациенты, которым требуется ЭКС во время хирургического вмешательства на ТК. Следует имплантировать эпикардиальные электроды и избегать трансклапанной имплантации эндокардиальных электродов. Во время оперативного лечения на ТК следует отдавать предпочтение удалению ранее имплантированного правожелудочкового электрода, а не подшиванию его между фиброзным кольцом клапана и биопротезом клапана или между фиброзным кольцом и опорным кольцом. В случае изолированной аннулопластики ТК, оценивая индивидуально риск и пользу, ранее имплантированный правожелудочковый электрод можно оставить на месте и не закреплять его между фиброзным и опорным кольцом.	IIa	C
Пациенты, требующие ЭКС после протезирования ТК биопротезом/пластики кольца ТК. При наличии показаний для желудочковой стимуляции, следует отдавать предпочтение трансвенозной имплантации электрода в коронарный синус или малоинвазивной имплантации эпикардиального желудочкового электрода, вместо трансвенозной трансклапанной имплантации правожелудочкового электрода.	IIa	C
Пациенты, требующие ЭКС после протезирования ТК механическим протезом. Имплантация правожелудочкового электрода через механический протез ТК противопоказана.	III	C
ЭКС после ТКИАК		
ПЭКС рекомендуется пациентам с далеко зашедшей или полной АВБ, персистирующей более 24-48 ч после ТКИАК	I	B
ПЭКС рекомендуется пациентам с впервые возникшей альтернирующей БНПГ после ТКИАК	I	C
Следует рассмотреть раннюю[e] ПЭКС у пациентов с ранее существующей ПБПНПГ, у которых прогрессируют или возникают новые нарушения проводимости после ТКИАК[f].	IIa	B
Следует рассмотреть амбулаторное мониторирование ЭКГ[g] или ЭФИ[h] для пациентов с впервые возникшей ПБЛНПГ, длительностью QRS >150 мс или PR >240 мс без дальнейшего прогрессирования через >48 ч после ТКИАК.	IIa	C
Можно рассмотреть амбулаторное мониторирование ЭКГ[g] или ЭФИ[h] для пациентов с ранее существующими нарушениями проводимости с дальнейшим увеличением длительности QRS или PR >20 мс после ТКИАК.	IIb	C
Пациентам с ПБПНПГ, у которых отсутствуют показания к ПЭКС, не рекомендуется профилактическая имплантация постоянного И-ЭКС перед процедурой ТКИАК.	III	C
Различные синдромы		
У пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия 1 типа в сочетании с любой второй или третьей степени АВБ или интервалом HV ⩾70 мс показана ПЭКС вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов.	I	C

Пациентам с мутациями гена *LMNA*, в том числе с мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясной дистрофией, имеющим традиционные показания к имплантации И-ЭКС или удлиненный интервал PR в сочетании с ПБЛНПГ, показана имплантация ИКД с возможностью ЭКС при ожидаемой продолжительности жизни не <1-го года	IIa	C
При удлинении интервала PR, АВБ, БНПГ и фасцикулярной блокады любой степени у пациентов с синдромом Кернса-Сейра следует рассмотреть возможность ПЭКС.	IIa	C
У пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия 1 типа в сочетании с увеличением интервала PR ⩾240 мс или увеличением продолжительности QRS ⩾120 мс может быть рассмотрена имплантация постоянного И-ЭКС[i].	IIb	C
У пациентов с синдромом Кернса-Сейра без нарушений сердечной проводимости можно рассмотреть возможность профилактической ПЭКС.	IIb	C
Саркоидоз		
У пациентов с саркоидозом сердца, стойкой или транзиторной АВБ, следует рассмотреть возможность имплантации И-ЭКС[i].	IIa	C
У пациентов с саркоидозом сердца, ФВ ЛЖ <50% и показаниями к ПЭКС следует рассмотреть возможность имплантации устройства СРТ-Д.	IIa	C
Рекомендации относительно ИЭУ и периоперационному ведению		
Для уменьшения риска инфекционных осложнений ИЭУ рекомендуется проведение предоперационной антибиотикопрофилактики не ранее, чем за 1 час до разреза кожи.	I	A
Для дезинфекции кожи следует использовать спиртовой раствор хлоргексидина, а не спиртовой раствор повидон-йода.	IIa	B
Следует рассматривать в первую очередь головную или подмышечную вену для венозного доступа.	IIa	C
При имплантации электродов в коронарный синус следует отдавать предпочтение квадриполярным электродам.	IIa	C
Для подтверждения целевой позиции желудочкового электрода следует использовать несколько рентгеновских изображений.	IIa	C
Перед ушиванием раны следует промывать ложе физиологическим раствором.	IIa	C
У пациентов, перенесших повторное оперативное вмешательство ИЭУ, можно рассмотреть возможность использования антибактериального конверта.	IIb	B
Можно рассмотреть возможность стимуляции средней части межжелудочковой перегородки у пациентов с высоким риском перфорации (например, пожилые люди, перфорация в прошлом).	IIb	C
У пациентов с низким индексом массы тела, при синдроме Твиддлера или по эстетическим причинам можно рассмотреть возможность формирования ложа устройства под мышцей.	IIb	C
Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, не рекомендуется “мост-терапия” гепарином.	III	A
Имплантация постоянного И-ЭКС не рекомендуется пациентам с лихорадкой. Следует отложить имплантацию И-ЭКС до тех пор, пока у пациента не будет лихорадки в течение не <24 ч.	III	B
Рекомендации по ведению пациентов с ИЭУ		
УМ рекомендуется для сокращения очных визитов в клинику пациентов с устройствами, которые испытывают трудности посещения клиники (например, из-за ограниченной подвижности или других обстоятельств, или в соответствии с предпочтениями пациента).	I	A
УМ рекомендуется в случаях, когда устройство было отозвано из-за неисправностей или требует более тщательного наблюдения, для обеспечения раннего обнаружения событий, требующих принятия мер, особенно у пациентов высокого риска (например, в случае зависимости от И-ЭКС).	I	C
Использование УМ у пациентов с одно- и двухкамерными И-ЭКС позволяет программировать эти устройства с интервалом до 24 мес.	IIa	A
Временная ЭКС		
Временная ЭКС рекомендуется при гемодинамически значимой брадиаритмии, рефрактерной к внутривенному введению ритм-учащающих препаратов.	I	C
Чрескожную ЭКС следует рассмотреть при гемодинамически значимой брадиаритмии, когда временная трансвенозная стимуляция сердца невозможна или недоступна.	IIa	C
Временную трансвенозную ЭКС следует рассматривать при обратимых и экстренных показаниях к стимуляции, а также при ишемии миокарда, миокардите, электролитных нарушениях, интоксикации или после кардиохирургических операций.	IIa	C
Временную трансвенозную ЭКС следует рассматривать в качестве временной меры перед имплантацией постоянного И-ЭКС, когда эта процедура недоступна или невозможна из-за сопутствующей инфекции.	IIa	C
Для длительной временной трансвенозной ЭКС следует рассмотреть электроды активной фиксации, подключенные к внешнему временному И-ЭКС.	IIa	C
Другие рекомендации		
Когда ЭКС больше не показана, необходимо соотношение риска и пользы для принятия совместного решения.	I	C
МРТ можно рассмотреть у пациентов с И-ЭКС и заглушенными эндокардиальными электродами, если нет доступных альтернативных методов визуализации.	IIb	C
Пациент-ориентированное ведение		
Решение об имплантации И-ЭКС или СРТ должно быть основано на имеющихся доказательствах эффективности того или иного варианта лечения с учетом индивидуальной оценки риска и пользы, предпочтений пациента и целей лечения, и принято совместно с пациентом.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — МКС не следует проводить у пациентов с анамнезом транзиторной ишемической атаки, инсультом или известным стенозом сонной артерии. Перед МКС сле-

дует выполнить аускультацию сонных артерий. Если по данным аускультации выявлен шум, то необходимо выполнить дуплексное сканирование сонных артерий для исключения заболевания сонных артерий, [d] — общий анализ крови, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, креатинин сыворотки крови и электролиты, [e] — немедленно после процедуры или в течение 24 ч, [f] — транзиторная АВБ высокой градации, удлинение PR, изменение оси QRS, [g] — продолжительное амбулаторное мониторирование ЭКГ с помощью внешних или имплантируемых мониторов в течение 7-30 дней, [h] — HV ⩾70 мс по данным ЭФИ может быть показанием для ПЭКС, [i] — следует рассмотреть имплантацию ИКД согласно соответствующим рекомендациям пациентам с нервно-мышечными заболеваниями, которым показана ЭКС.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВС — атриовентрикулярное соединение, БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ИПР — имплантированный петлевой регистратор, ИЭУ — внутрисердечные электронные устройства, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МКС — массаж каротидного синуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, правожелудочковый, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНусФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, СРТ-Р — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией электрокардиостимуляции, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ТК — трехстворчатый клапан, УМ — удаленный мониторинг, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимуляция, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, HV — интервал Гис-Желудочки (время от начала зубца Н до наиболее ранней деполяризации желудочков на любом из отведений при электрофизиологическом исследовании).

2.3.3. Изменения в клинических рекомендациях по ЭКС и СРТ с 2013г

Таблица 5

Изменения в клинических рекомендациях по ЭКС и СРТ с 2013 года

	2013	2021
	Класс[a]	
ЭКС при брадикардии и заболевании проводящей системы сердца		
Можно рассматривать ЭКС у пациентов с обмороком для предотвращения рецидивирующих обмороков, если документирована бессимптомная пауза >6 сек. на фоне синус-ареста.	IIa	IIb
СРТ		
Пациентам с имплантированным И-ЭКС или ИКД при прогрессировании СН с ФВ ЛЖ ⩽35% несмотря на ОМТ и высоким процентом[b] стимуляции ПЖ следует рассмотреть переход на СРТ.	I	IIa
СРТ, а не стимуляция ПЖ рекомендуется пациентам с СНнФВ (<40%), независимо от функционального класса NYHA, при наличии показаний к желудочковой стимуляции и АВБ высокой градации для снижения морбидности. Настоящие показания включают и пациентов с ФП.	IIa	I
СРТ следует рассматривать для пациентов с симптомной СН, СР и ФВ ЛЖ⩽35%, длительностью QRS 130-149 мс и морфологией QRS по типу БЛНПГ несмотря на ОМТ для улучшения симптомов, снижения морбидности и смертности.	I	IIa
Пациентам с симптомной ФП и неконтролируемой ЧЖС, которые являются кандидатами на абляцию АВС (независимо от длительности QRS), СРТ рекомендуется при СНнФВ	IIa	I
Особые показания к ЭКС		
У пациентов с врожденными пороками сердца, ЭКС может быть рассмотрена при персистирующей двухпучковой блокаде, ассоциированной с транзиторной полной АВБ.	IIa	IIb
Положения по поводу ведения пациентов		
Пациентам с МРТ-совместимыми устройствами[c] МРТ может быть выполнена без риска при соблюдении рекомендаций производителя.	IIa	I
У пациентов с МРТ-несовместимыми устройствами следует рассмотреть выполнение МРТ если не доступны альтернативные методы визуализации и нет эпикардиальных, заглушенных и поврежденных электродов или адаптеров/переходников электродов	IIb	IIa

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — доля симуляции ПЖ в 20%, рассматриваемая, как значение способное вызвать И-ЭКС-индуцированную СН, подтверждено данными наблюдательных исследований. Однако нет данных в пользу того, что какой-либо процент стимуляции ПЖ может считаться определяющим пределом, ниже которого стимуляция ПЖ безопасна, а выше которого — вредна, [c] — сочетание МРТ совместимого устройства и электродов от одного производителя.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВС — атриовентрикулярное соединение, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СР — синусовый ритм, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭКС — электрокардиостимуляция, NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца.

3. Предпосылки

3.1. Эпидемиология

Распространенность и частота имплантации И-ЭКС во многих странах неизвестна, однако была проведена оценка, основанная на анализе опубликованных крупных обсервационных исследований и баз данных. Количество имплантаций на 1 млн населения в европейских странах различается: от <25 имплантаций на 1 млн населения в Азербайджане, Боснии и Герцеговине и Киргизии до >1000 имплантаций на 1 млн населения во Франции, Италии и Швеции [1]. Эти различия могут быть обусловлены недостаточным и чрезмерным лечением в некоторых странах или из-за различий в социально-демографических характеристиках и патологических состояниях. Количество имплантаций И-ЭКС неуклонно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни и старением населения [2-8]. Расчетное число пациентов во всем мире, которым проводилась имплантация И-ЭКС, выросло до 1 миллиона в год [2]. Дегенерация проводящей системы сердца и ухудшение межклеточной проводимости могут быть проявлениями сердечно-сосудистых и внесердечных пато-

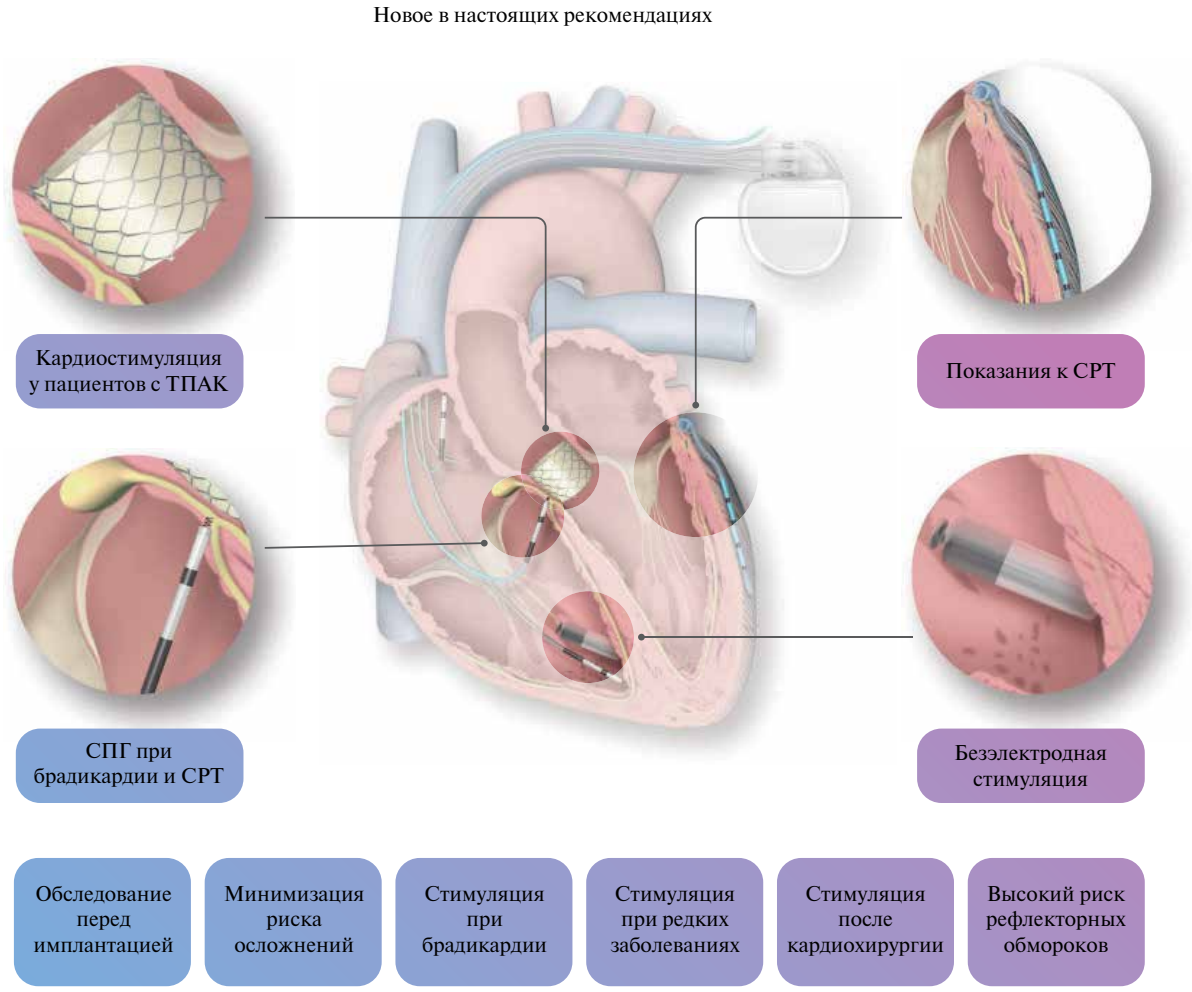


Рис. 1. В Рекомендациях ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии 2021 представлены новые и обновленные рекомендации по этим методам лечения в соответствующих группах пациентов.
Сокращения: СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

логий, наиболее часто встречающимися у пациентов пожилого возраста. Таким образом, зачастую брадикардия, требующая ЭКС, встречается у пожилых пациентов, а более 80% И-ЭКС имплантируются пациентам в возрасте старше 65 лет.

3.2. История вопроса

Наиболее частыми показаниями к постоянной ЭКС (ПЭКС) являются атриовентрикулярная (АВ) блокада (АВБ) высокой градации и дисфункция синусового узла (ДСУ). Выживаемость пациентов с АВБ и консервативным лечением (т.е. без ЭКС) значимо ниже, чем у пациентов с ПЭКС [9-12]. Напротив, у пациентов с ДСУ прогноз непредсказуем и нет данных в пользу того, что ПЭКС приводит к улучшению прогноза [13-15].

Однако, увеличение продолжительности жизни — это не единственная цель лечения пациентов. Качество жизни является важным показателем, отражающим клинический статус пациента, исходы лечения, а также обеспечивающий целостную картину эффективности лечения [16]. В проведенных исследованиях улучшение качества жизни пациентов с ПЭКС подтверждается единогласно [17-22].

3.3. Патофизиология и классификация брадиаритмий, рассматривающихся для постоянной электрокардиостимуляции

Определения различных заболеваний проводящей системы сердца представлены в таблице 1 в Дополнительных данных.

Синусовая брадикардия может быть физиологическим ответом на различные ситуации, например, она наблюдается у профессиональных спортсменов, молодых людей и во время сна. Причины патологических брадиаритмий широко представлены вну-

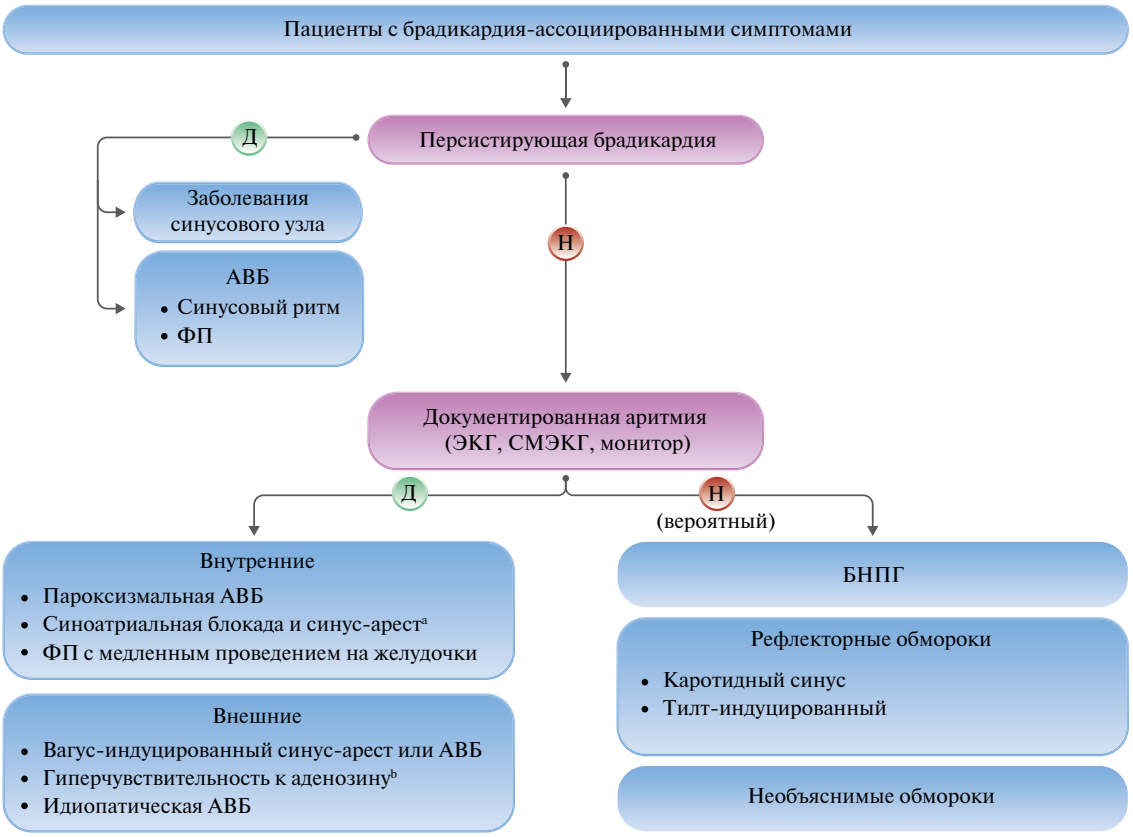


Рис. 2. Классификация документированной и предполагаемой брадиаритмии.
Примечание: [a] — включая бради-тахи форму ДСУ, [b] — Deharo et al. [32]. Адаптировано из Brignole et al. [33].
Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

тренними и внешними факторами, а их течение зависит от основного заболевания. Пожилой возраст и дегенеративные изменения, связанные с возрастом, являются важными причинами, приводящим к нарушению инициации и распространения электрического импульса в проводящей системе сердца. Кроме того, имеются генетические мутации, приводящие к заболеваниям проводящей системы сердца (см. раздел 4.3.5). Также предсердная кардиомиопатия [23] может приводить к развитию предсердных тахиаритмий, ДСУ, АВБ [24].

Важно различать обратимые и необратимые причины брадикардии. К вероятно обратимым причинам относят побочные эффекты лекарственных средств, инфаркт миокарда (ИМ), токсическое воздействие, инфекционные заболевания, хирургические вмешательства и электролитные нарушения. В исследовании с участием 277 пациентов с брадикардией, направленных на отделения неотложной помощи, электролитные нарушения были выявлены в 4% случаев, интоксикация в 6%, острый ИМ в 14%, а побочные эффекты лекарственных средств в 21% [25].

Если брадикардия необратимая, наличие и тяжесть симптомов играют основную роль в решении вопроса о постоянной антибрадикардитической терапии. Такое решение может оказаться сложным, если имеются несколько причин возникновения симптомов. В целом кандидаты на ПЭКС могут быть классифицированы в две группы: пациенты с персистирующей брадикардией и пациенты с интермиттирующей (с или без электрокардиографической (ЭКГ) документации) брадикардией. Персистирующая брадикардия обычно указывает на наличие заболеваний собственно тканей синусового или АВ-узлов, в то время как интермиттирующая брадикардия может быть результатом широкого спектра внутренних и внешних патологических процессов, как представлено на рисунке 2 [26-31].

3.4. Типы и режимы электрокардиостимуляции: общее описание

3.4.1. Эндокардиальная стимуляция

Эндокардиальная система ЭКС состоит из генератора импульсов, чаще всего размещенном в грудной клетке, и трансвенозных электродов, имплантированных в миокард, которые способны определять активность сердечной деятельности и проводить те-

рапевтическую ЭКС. Со времени появления трансвенозных эндокардиальных систем ЭКС в 1960г крупные технологические усовершенствования повысили их эффективность и безопасность. В целом процедура имплантации ПЭКС является процедурой низкого риска, при этом не исключено возникновение осложнений, связанных с процедурой и неисправностей в работе устройств. Процедура имплантации И-ЭКС подробно описана в недавнем консенсусном документа Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) [34].

3.4.2. Эпикардиальная стимуляция

В некоторых клинических ситуациях требуется имплантация эпикардиальной системы ЭКС. К ним относятся пациенты с врожденными пороками сердца (ВПС) и с отсутствием венозного доступа к сердцу или открытым шунтом между правой и левой сторонами кровообращения, рецидивирующими инфекционными осложнениями, связанными с устройством, окклюзированными венами, и, что встречается чаще всего в настоящее время, имплантация в сочетании с открытым кардиохирургическим вмешательством. Эпикардиальные электроды имплантируются минимально инвазивной торакотомией или торакоскопией с робот-ассистированными технологиями [35].

3.4.3. СРТ (эндо- и/или эпикардиальная)

Диссинхрония сердца определяется разницей во времени электромеханической активации желудочков и может привести к снижению эффективности сердечной деятельности. СРТ обеспечивает бивентрикулярную стимуляцию для коррекции электромеханической диссинхронии с целью увеличения сердечного выброса [36]. В нескольких исследованиях СРТ продемонстрировала улучшение показателей заболеваемости и смертности в отдельных группах пациентов с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

3.4.4. Альтернативные методы (стимуляция проводящей системы, безэлектродная стимуляция)

3.4.4.1. Стимуляция проводящей системы сердца

По сравнению с правожелудочковой (ПЖ) стимуляцией, СПГ обеспечивает более физиологическую синхронную электрическую активацию желудочков через систему Гис-Пуркинье. У части пациентов с АВБ высокой степени СПГ может привести к восстановлению проведения, уменьшить продолжительность комплекса QRS при блокаде левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) [41-44]. Ряд исследований, целью которых является оценка эффективности СПГ по сравнению с СРТ и стимуляцией ПЖ в настоящее время продолжаются. Кроме того, как метод стимуляции изучается стимуляция области ЛНПГ у пациентов с дистальным поражением проводящей системы (см. раздел 7.3).

3.4.4.2. Безэлектродная стимуляция

Представлены и введены в практику миниатюрные, внутрисердечные, безэлектродные И-ЭКС. Данные устройства имплантируются с использованием специальных систем доставок чрескожно через бедренную вену в ПЖ. Имеются данные в пользу эффективной однокамерной стимуляции безэлектродных И-ЭКС [45-50]. Хоть это и многообещающая технология, потенциальные сложности при удалении устройства в конце срока службы заряда батареи являются ограничением безэлектродных систем. По сей день нет доступных контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих клинические результаты безэлектродной и однокамерной трансвенозной систем ЭКС.

3.4.5. Режимы стимуляции

Технологические усовершенствования в ЭКС привели к развитию широкого спектра режимов стимуляции. И-ЭКС способны детектировать собственную спонтанную электрическую активность и восстанавливать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и последовательную атриовентрикулярную сердечную деятельность. При нарушениях автоматизма и проводимости могут быть применены одноэлектродные системы с предсердной детекцией/стимуляцией, одноэлектродные с желудочковой детекцией/стимуляцией, одноэлектродные системы, которые стимулируют ПЖ, а детектируют события как правого предсердия (ПП), так и ПЖ, и двухэлектродные системы с функцией стимуляции и детекции ПП и ПЖ. Про режимы стимуляции см. табл. 2 в Дополнительных данных. Выбор оптимального режима ЭКС определяется основным заболеванием, влиянием ЭКС на течение заболевания и потенциальным вредом выбранного режима стимуляции. Выбор режима стимуляции в отдельных клинических ситуациях обсуждается в разделе 5.

3.4.6. Частотно-адаптивная стимуляция

Синусовый узел модулирует ЧСС во время различного типа и интенсивности нагрузок (т. е. физические нагрузки (ФН), эмоциональные, постуральные изменения, лихорадка) пропорционально метаболической потребности организма. Частотно-адаптивные системы ЭКС направлены на обеспечение соответствующей компенсаторной ЧСС во время эмоциональной и физической активности на основании детекции изменения/ускорения положения тела, минутной вентиляции, внутрисердечного импеданса, или других суррогатных показателей физи-

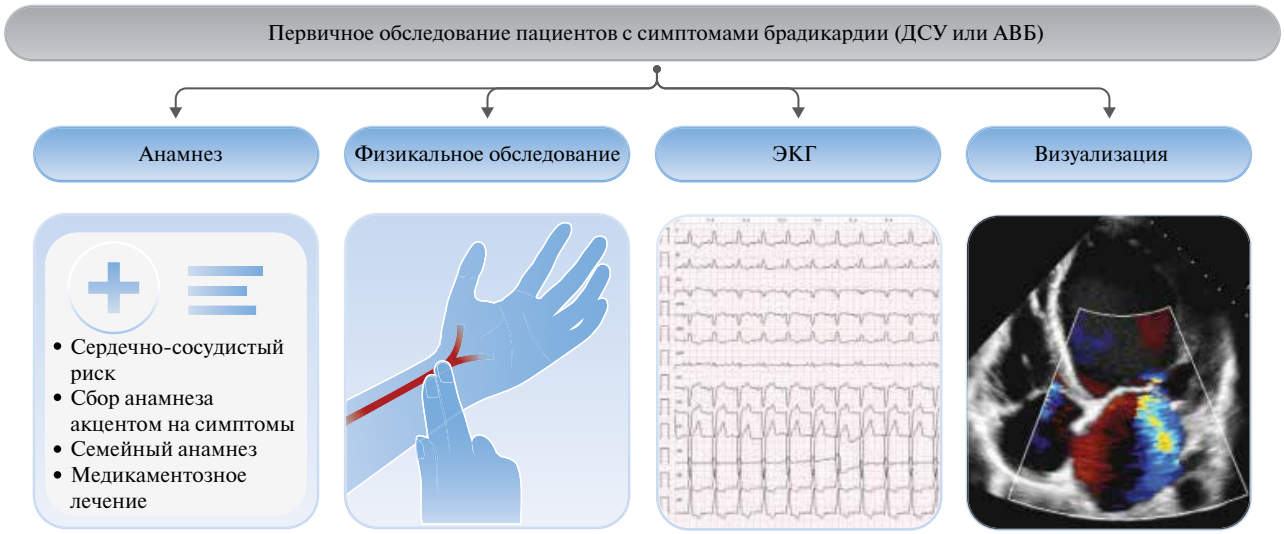


Рис. 3. Первичное обследование пациентов с симптомами, указывающими на брадикардию.
Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЭКГ — электрокардиография.

ческого и ментального стресса, и показаны в случаях хронотропной недостаточности [51-57]. У отдельных пациентов может использоваться двойная сенсорная система (например, акселерометр и минутная вентиляция) [58]. В таблице 3 в Дополнительных данных приведен краткий обзор наиболее часто используемых частотно-адаптивных сенсоров.

3.5. Гендерные различия

Показания к ЭКС и частота осложнений различаются между мужчинами и женщинами. У пациентов мужского пола первичная имплантация ПЭКС наиболее часто показана для лечения АВБ и реже для ДСУ и фибрилляции предсердий (ФП) с брадикардией [59, 60]. У пациентов женского пола частота нежелательных явлений, ассоциированных с имплантацией устройства, с поправкой на возраст и тип устройства, значительно выше. В структуру наиболее часто встречающихся осложнений у женщин входят пневмоторакс, перикардиальный выпот и гематомы ложа [59-61]. Возможным объяснением может служить меньший размер тела и такие анатомические особенности пациентов женского пола, как меньший диаметр вен и ПЖ.

4. Обследование пациентов с предполагаемой или документированной брадикардией или заболеванием проводящей системы сердца

4.1. Анамнез и физикальное обследование

Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование играют важную роль в обследовании пациентов с вероятной или документированной брадикардией (рис. 3). Настоящие рекомендации подчеркивает важность сбора анамнеза и физикального обследования при первичном наблюдении, в частности для выявления пациентов со структурным заболеванием сердца [62, 63].

Полный сбор анамнеза должен включать семейный анамнез, оценку сердечно-сосудистого риска, и настоящие/анамнестические диагнозы и причины, способствующие брадикардии. При сборе анамнеза следует более подробно расспросить пациента о частоте, тяжести и длительности симптомов, которые могут быть ассоциированы с брадикардией или заболеваниями проводящей системы сердца. Также следует изучить взаимосвязь симптомов и ЧСС во время эпизода, если ее удается измерить, с физической активностью, эмоциональным стрессом, изменениями положения тела, получаемой терапией (табл. 6) и типичными триггерами (например, мочеиспускание, дефекация, кашель, длительное вертикальное положение тела, бритье).

Семейный анамнез может быть особенно важен для молодых пациентов с прогрессирующим нарушением проводимости сердца, изолированным или ассоциированным с кардиомиопатией и/или миопатией [64, 65].

При физикальном обследовании следует сосредоточить внимание на проявлениях симптомов и признаках основного структурного заболевания сердца и системных заболеваний (табл. 7). Для того, чтобы исключить неверное истолкование других аритмий как брадикардию (например, желудочковая экстрасистолия) симптомный редкий периферический пульс должен быть подтвержден аускультацией сердца и ЭКГ.

Выявление нарушений вегетативной регуляции важны для дифференциальной диагностики обморочных и предобморочных состояний. В этом отношении могут помочь измерения ЧСС и артериального давления в ортостазе.

Таблица 6

Препараты, которые могут привести к брадикардии и нарушению проводимости

	Синусовая брадикардия	АВБ
Бета-блокаторы	+	+
Антигипертензивные		
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	+	+
Метилдопа	+	-
Клонидин	+	-
Антиаритмические препараты		
Амиодарон	+	+
Дронедарон	+	+
Соталол	+	+
Флекаиниди	+	+
Пропафенон	+	+
Прокаинамид	-	+
Дизопирамид	+	+
Аденозин	+	+
Дигоксин	+	+
Ивабрадин	+	-
Психоактивные и нейроактивные лекарственные препараты		
Донепезил	+	+
Литий	+	+
Опиоидные анальгетики	+	-
Фенотиазин	+	+
Фенитоин	+	+
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	-	+
Трициклические антидепрессанты	-	+
Карбамазепин	+	+

	Синусовая брадикардия	АВБ
Другие		
Миорелаксанты	+	-
Канабис	+	-
Пропофол	+	-
Тикагрелор	+	+
Высокие дозы глюкокортикостероидов	+	-
Хлорохин	-	+
Антагонисты H_2-рецепторов	+	+
Ингибиторы протонной помпы	+	-
Химиотерапия		
Триоксид мышьяка	+	+
Бортезомиб	+	+
Капецитабин	+	-
Цисплатин	+	-
Циклофосфамид	+	+
Доксорубицин	+	-
Эпирубицин	+	-
5-фторурацил	+	+
Ифосфамид	+	-
Интерлейкин-2	+	-
Метотрексат	+	-
Митроксантрон	+	+
Паклитаксел	+	-
Ритуксимаб	+	+
Талидомид	+	+
Антрациклин	-	+
Таксаны	-	+

Сокращение: АВБ — атриовентрикулярная блокада.

Массаж каротидного синуса (МКС) может иметь диагностическое значение у пациентов ⩾40 лет с симптомами, указывающими на синдром каротидного синуса (СКС): обморочные и предобморочные состояния на фоне ношения тугих воротников, бритья или поворота головы [66, 67]. Методология и ответ МКС описаны в разделе 4.1 Дополнительных данных. Диагноз СКС требует как воспроизведения спонтанных симптомов во время МКС, так и клинических проявлений спонтанных обмороков с рефлекторным механизмом развития [68-70].

4.2. Электрокардиография

Наряду со сбором анамнеза и физикальным обследованием ЭКГ покоя является важной составляющей первичной оценки пациентов с документированной или вероятной брадикардией. ЭКГ в 12 отведениях или стрипс во время симптомного события позволяют выставить клинический диагноз.

Если данные физикального обследования предполагают наличие у пациента брадикардии, то 12-канальная ЭКГ позволит уточнить ритм, частоту, природу и степень нарушения проводимости (табл. 1 в Дополнительных данных). Кроме того, ЭКГ может дать информацию о структурном поражении сердца или наличии системного заболевания (например, гипертрофия ЛЖ, Q волны, удлиненный интервал QT, и низкий вольтаж) и позволяет спрогнозировать неблагоприятные исходы у симптомных пациентов [62].

Таблица 7

Внутренние и внешние причины брадикардии

	Синусовая брадикардия или ДСУ	Нарушение проводимости в АВС
Внутренние		
Идиопатические (старение, дегенеративные изменения)	+	+
Инфаркт/ишемия	+	+
Кардиомиопатии	+	+
Наследственные заболевания	+	+
Инфильтративные заболевания		
Саркоидоз	+	+
Амилоидоз	+	+
Гемохроматоз	+	+
Коллагеноз сосудов		
Ревматоидный артрит	+	+
Склеродермия	+	+
Системная красная волчанка	+	+
Болезни накопления	+	+
Нейромышечные заболевания	+	+
Инфекционные заболевания		
Эндокардит (периклапанный абсцесс)	-	+
Болезнь Чагаса	+	+
Миокардит	-	+
Болезнь Лайма	-	+
Дифтерия	-	+
Токсоплазмоз	-	+
Врожденные пороки сердца	+	+
Кардиохирургическое вмешательство		
Коронарное шунтирование	+	+
Клапанная хирургия (включая транскатетерное протезирование аортального клапана)	+	+
Операция Maze	+	-
Трансплантация сердца	+	+
Лучевая терапия	+	+
Намеренная или ятрогенная АВБ	-	+
Абляция синусовой тахикардии	+	-
Внешние		
Физические упражнения (спорт)	+	+
Вагусный рефлекс	+	+
Эффект лекарственных средств	+	+
Идиопатическая пароксизмальная АВБ	-	+
Электролитные нарушения		
Гипокалиемия	+	+
Гиперкалиемия	+	+
Гиперкальциемия	+	+
Гипермагнезиемия	+	+
Метаболические нарушения		
Гипотиреоз	+	+
Анорексия	+	+
Гипоксия	+	+
Ацидоз	+	+
Гипотермия	+	+
Неврологические нарушения		
Повышенное внутричерепное давление	+	+
Опухоли центральной нервной системы	+	+
Височная эпилепсия	+	+
Синдром обструктивного апноэ сна	+	+

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВС — атриовентрикулярное соединение, ДСУ — дисфункция синусового узла.

4.3. Неинвазивное обследование

Рекомендации по неинвазивному обследованию

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
При исключении стеноза сонных артерий[c] МКС рекомендован пациентам с обмороками неясного генеза с предположительно рефлекторным механизмом развития или с симптомами, связанными со сдавлением/манипуляциями в области каротидного синуса [68-70].	I	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — МКС не следует проводить у пациентов с анамнезом транзиторной ишемической атаки, инсультом или известным стенозом сонной артерии. Перед МКС следует выполнить аускультацию сонных артерий. Если по данным аускультации выявлен шум, то необходимо выполнить дуплексное сканирование сонных артерий для исключения заболевания сонных артерий.

Сокращение: МКС — массаж каротидного синуса.

4.3.1. Амбулаторное ЭКГ мониторирование

Интермиттирующий характер большего количества симптомных брадикардий, вторичных по отношению к заболеваниям проводящей системы сердца, требует длительного амбулаторного ЭКГ мониторирования для выявления связи нарушений ритма с симптомами. Такое мониторирование позволяет выявить нарушения АВ-проведения на фоне первичного заболевания проводящей системы сердца или активации вагусного или нейрокардиогенного механизма, или рефлекторной АВБ [72, 72a].

Амбулаторная ЭКГ выявляет нарушения автоматизма синусового узла, что включает в себя синусовые паузы, синусовую брадикардию, бради-тахи синдром, асистолию после конверсии трепетания или ФП, хронотропную недостаточность.

Таблица 8

Выбор метода амбулаторного ЭКГ мониторирования в зависимости о частоты симптомов

Частота симптомов	
Ежедневно	Суточное мониторирование ЭКГ или внутрибольничное телеметрическое мониторирование
Каждые 48-72 ч	24-48-72 ч холтеровское мониторирование ЭКГ
Еженедельно	7-суточное холтеровское мониторирование ЭКГ/НПР/накладные ЭКГ-мониторы (patch)
Ежемесячно	НПР/накладные ЭКГ-мониторы (patch)/карманные ЭКГ регистраторы
<1 раза в месяц	ИПР

Примечание: адаптировано из Brignole et al [33].

Сокращения: ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, НПР — наружный петлевой регистратор, ЭКГ — электрокардиография.

В недавно опубликованном консенсусном документе были предложены различные варианты амбулаторного ЭКГ-мониторирования (табл. 4 в Дополнительных данных) [73]. Выбор амбулаторного ЭКГ-мониторирования зависит от частоты и характера симптомов (табл. 8).

Рекомендации по амбулаторному ЭКГ-мониторированию

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Амбулаторное ЭКГ мониторирование рекомендуется для обследования пациентов с предполагаемой брадикардией для выявления связи нарушений ритма с симптомами [73].	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

4.3.2. Тест с физической нагрузкой

Тест с ФН может дать полезную информацию при проведении у пациентов с предполагаемой брадикардией, развившейся во время или сразу после ФН. Симптомы, возникающие во время нагрузки вероятнее всего связаны с кардиальной патологией, в то время как возникновение симптомов после нагрузки говорит в пользу рефлекторных механизмов развития.

Тест с ФН может быть использован в диагностике симптомной хронотропной недостаточности, которая определяется как неспособность организма увеличивать ЧСС в ответ на повышенные метаболические потребности во время физической активности [74, 75]. Наиболее часто используемое определение хронотропной недостаточности следующее — неспособность организма достичь 80% от ожидаемого возрастного максимума ЧСС. Ожидаемый резерв ЧСС представляет собой разницу между максимально прогнозируемой ЧСС (220 — возраст) и ЧСС покоя. Однако, некоторые сопутствующие заболевания и получаемое лечение могут быть ассоциированы с непереносимостью ФН и затрудняют диагностику хронотропной недостаточности с помощью тестов с ФН.

У пациентов с симптомами, ассоциированными с ФН, развитие и прогрессирование АВБ может быть изредка основной причиной. Было показано что, тахикардия-ассоциированная и вызванная ФН АВБ второй степени и полная АВБ чаще всего лоцируется дистально и может быть предиктором постоянной АВБ [76-78]. Обычно у этих пациентов могут наблюдаться внутрижелудочковые нарушения проведения на ЭКГ покоя, но и нормальная ЭКГ картина не исключает наличие патологии [77, 79]. Тест с ФН может выявить наличие прогрессирующей инфранодальной АВБ при неустановленном заболевании проводящей системы сердца.

Редко, но нарушения проведения, выявленные при тесте с ФН, могут быть в пользу диагноза ишемии миокарда или коронарного вазоспазма, и в таком случае тест помогает воспроизвести симптомы [80, 81].

Нет данных в пользу применения теста с ФН у пациентов без симптомов, связанных с ФН. В некоторых случаях тест с ФН может позволить дифференцировать нарушения проведения в АВ-узле и системе Гис-Пуркинье если уровень поражения неизвестен.

Рекомендации по проведению теста с ФН

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Тест с ФН рекомендуется назначать пациентам с предполагаемой брадикардией во время или сразу после нагрузки [62, 74-80].	I	C
Следует рассмотреть проведение теста с ФН для подтверждения диагноза у пациентов с вероятной хронотропной недостаточностью [74, 75].	IIa	B
Можно рассмотреть проведение теста с ФН у пациентов с внутрижелудочковым нарушением проводимости или АВБ неизвестного уровня для выявления инфранодальной блокады [76, 77, 79].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ФН — физическая нагрузка.

4.3.3. Визуализация

У пациентов с вероятной или документированной симптомной брадикардией рекомендуется выполнить исследования по сердечной визуализации для оценки наличия структурной патологии сердца, систолической функции ЛЖ и диагностики потенциально обратимых причин нарушений проводимости (табл. 7).

Эхокардиография (ЭхоКГ) — наиболее доступный метод оценки вышеперечисленных факторов. Она также может быть применена в случае гемодинамической нестабильности. Если предполагается наличие коронарной болезни сердца рекомендуется про-

водить компьютерную томографию-ангиографию коронарных артерий, коронароангиографию или визуализирующий стресс-тест [82]. МРТ и ядерная визуализация сердца дают информацию о характеристиках миокарда (воспаление, фиброз/рубец), и их следует проводить перед имплантацией И-ЭКС, если имеются предположения о специфической природе нарушений проведения (особенно у молодых). МРТ с отсроченным контрастированием гадолинием (ОКД) и Т2-взвешенный режим МРТ позволяют выявить конкретные причины нарушений проведения (например, саркоидоз и миокардит). МРТ с ОКД может помочь в принятии решения у пациентов с аритмическими событиями; наличие широких зон с ОКД (рубец/фиброз) ассоциировано с высоким риском желудочковых аритмий независимо от ФВ ЛЖ и может указывать на необходимость имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [83-85]. Т2-взвешенные последовательности подходят для обнаружения воспалительных изменений в миокарде (например, отек, гиперемия) как потенциальной причины транзиторных нарушений проведения, при которых может быть не показана имплантация И-ЭКС [86]. Также, позитронно-эмиссионная томография в сочетании с МРТ и КТ помогает определить статус воспалительной активности у пациентов с инфильтративными кардиомиопатиями (например, саркоидоз) [87, 88].

Рекомендации по визуализации перед процедурой имплантации

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Сердечная визуализация рекомендована пациентам с вероятной или документированной симптомной брадикардией для оценки наличия структурной патологии сердца, систолической функции ЛЖ и диагностики потенциальных причин нарушения проведения.	I	C
Для оценки ткани миокарда в диагностике специфических состояний, связанных с нарушением проводимости, требующих имплантации И-ЭКС, следует рассмотреть выполнение мультмодальной визуализации (МРТ, КТ или ПЭТ), особенно у пациентов <60 лет [83-86, 88].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЛЖ — левый желудочек, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография.

4.3.4. Лабораторные исследования

Лабораторное тестирование, включающее общий анализ крови, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, оценку почечной функции и электролитов, являются частью предоперационной подготовки перед имплантацией И-ЭКС.

Брадикардия и АВБ могут быть вторичными по отношению к другим состояниям (табл. 7). Если брадикардия носит вероятный характер, то лабораторные исследования могут быть полезны в лечении этих состояний (например, функция щитовидной железы, антитела к *Borrelia burgdoferi* в диагностике миокардита у молодых пациентов с АВБ, эндокардит, гиперкалиемия, уровень дигиталиса и гиперкальциемия) [89-94].

Рекомендации по лабораторным исследованиям

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
В дополнение к предоперационным лабораторным исследованиям[c] рекомендовано выполнение специфического лабораторного тестирования у пациентов с предполагаемой потенциальной причиной обратимой брадикардии (например, оценка функции щитовидной железы, антитела к *Borrelia burgdoferi*, уровень дигиталиса, калия, кальция и pH) для диагностики и лечения этих состояния [90-94].	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — общий анализ крови, протромбинове время, частичное тромбопластиновое время, креатинин сыворотки и электролиты.

4.3.5. Генетическое тестирование

Большинство нарушений проводящей системы сердца связаны со старением или структурными аномалиями проводящей системы сердца, вызванными основными структурными заболеваниями сердца. При этом идентифицированы гены, ответственные за наследственные заболевания сердца ассоциированные с нарушениями проводимости [65, 95, 96].

Генетические мутации ассоциированы с рядом аномалий, которые могут проявляться изолировано нарушением проводимости или в комбинации с кардиомиопатиями, врожденными патологиями сердца или внесердечными заболеваниями. Большинство генетически опосредованных нарушений проводимости имеют аутосомно-доминантный тип наследования [65, 95] (табл. 5 в Дополнительных данных).

Прогрессирующее замедление проводимости сердца (ПЗПС) может быть диагностировано при наличии необъяснимого прогрессирующего нарушения проводимости у пациентов молодого возраста (<50 лет) со структурно нормальным сердцем, семейным анамнезом ПЗПС при отсутствии миопатий [97]. За изолированные формы ПЗПС ответственны гены *SCN5* и *TRPM4*, а в комбинации с СН — *LMNA*.

Диагноз ПЗПС у первичного пациента основывается на клинических данных, включая анамнез заболевания, семейный анамнез и 12-канальную ЭКГ. Наличие врожденной патологии сердца и/или кардиомиопатии должно быть исключено данными сердечной визуализации.

Ранняя манифестация ПЗПС, изолированной или в сочетании со структурной патологией сердца, должно быть рассмотрено как показание к генетическому тестированию, особенно у пациентов с семей-

ным анамнезом нарушений проводимости, имплантацией И-ЭКС или внезапной смертью [97].

Консенсусным решением было одобрено проведение мутация-специфичного генетического тестирования членов семьи и соответствующих родственников после выявления мутации, ответственной за ПЗПС у первичного пациента. У бессимптомных пациентов детского возраста генетическое тестирование может быть отложено ввиду неполной пенетрации проводящей системы сердца и ассоциации с возрастом заболеваний проводящей системы сердца [65]. Однако, каждый случай следует оценивать индивидуально в зависимости от риска обнаруженной мутации.

Бессимтомные члены семьи, у которых обнаружена семейная мутация, связанная с ПЗПС, должны регулярно наблюдаться на предмет развития симптомов заболеваний проводящей системы сердца, ухудшения проводимости и дебюта СН.

Рекомендации по генетическому тестированию

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Следует рассмотреть генетическое тестирование у пациентов с ранней манифестацией (<50 лет) ПЗПС[c] [65, 97].	IIa	C
Следует рассмотреть генетическое тестирование у членов семьи после выявления патологического генетического варианта, который объясняет клинический фенотип нарушения проводящей системы сердца у первичного пациента [65].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — ПЗПС: увеличение длительности P волны, PQ интервала и QRS комплекса с отклонением электрической оси [96].

Сокращение: ПЗПС — прогрессирующее замедление проводимости сердца.

4.3.6. Исследование ночного сна

Ночные брадиаритмии встречаются довольно часто. В большинстве случаев это физиологические, вагус-ассоциированные бессимптомные события, которые не требуют вмешательства [98-100].

У пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) часто наблюдаются ночные брадикардии (синусовая брадикардия и нарушения проводимости) во время эпизодов апноэ [101, 102]. СОАС-индуцированная гипоксемия является ключевым механизмом, приводящим к повышению тонуса блуждающего нерва и брадикардии [101, 102]. Другой редкий механизм брадикардии, связанный со сном (обычно в виде длительного синус-ареста), это брадикардия, ассоциированная с фазой быстрого сна, вне связи с апноэ. Этот механизм брадикардии можно диагностировать при помощи полисомнографии [103]. Большинство случаев, описанных в литературе, курировались имплантацией И-ЭКС, хотя данных в пользу такого подхода недостаточно, и нет единого мнения о подходах к лечению пациентов с ночной брадикардией [103].

CPAP-терапия (CPAP, постоянное положительное давление в дыхательных путях) улучшает симптомы, связанные с СОАС, и сердечно-сосудистые исходы. Правильно подобранное лечение снижает количество эпизодов брадикардии на 72-89% [104], а также при длительном наблюдении снижается вероятность развития симптомной брадикардии [104-106]. Таким образом, пациентов с бессимптомной ночной брадиаритмией или нарушением проводимости следует обследовать на предмет СОАС. Если диагноз СОАС удается подтвердить, то CPAP-терапия и снижение массы тела могут быть эффективными в лечении брадикардии, связанной со сном, а имплантации И-ЭКС следует избегать. У пациентов с известной или вероятной СОАС и симптомной брадиаритмией, не ассоциированной со сном, необходимо провести комплексную сравнительную оценку рисков, связанных с брадикардией, и пользы от имплантации И-ЭКС.

Рекомендации по обследованию нарушений сна

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендован скрининг на СОАС у пациентов с симптомами СОАС при наличии тяжелой брадикардии или АВБ высокой градации во время сна [101-106].	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна.

4.3.7. Тилт-тест

Проведение тилт-теста следует рассмотреть пациентам для подтверждения диагноза рефлекторных обмороков, у которых этот диагноз был заподозрен, но не подтвержден данными первичного обследования [62, 107]. Конечным результатом тилт-теста является воспроизведение симптомов наряду с изменениями кровообращения, характерными для рефлекторных обмороков. Методология и классификация ответов на тест приведены в разделе 4.2. в Дополнительных данных и в Дополнительном рисунке 1.

Положительный кардиоингибиторный ответ во время тилт-теста с высокой долей вероятности предсказывает спонтанный асистолический обморок; выявленные данные имеют значение для лечения, если рассматривается имплантация И-ЭКС (см. раздел 5.4). И, наоборот, наличие положительного вазодепрессорного, смешанного или даже отрицательного ответа не исключает асистолию во время спонтанных обмороков [62].

Рекомендации по тилт-тесту

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Следует рассмотреть проведение тилт-теста у пациентов с вероятными рецидивирующими рефлекторными обмороками [62].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

4.4. Имплантируемые мониторы

Пациенты с редкими симптомами брадикардии (реже 1 раза в месяц) нуждаются в длительном ЭКГ мониторировании. Для таких пациентов имплантируемые петлевые регистраторы (ИПР) являются идеальным диагностическим инструментом, так как обладают возможностью длительного мониторирования (до 3 лет) и не требуют активного участия пациента (табл. 8).

У пациентов с необъяснимыми обмороками после первичного обследования и редкими симптомами (реже 1 раза в месяц), ряд исследований демонстрируют высокую эффективность первичной имплантации ИПР по сравнению с традиционным подходом. Большинство состояний, диагностированные ИПР, связаны с брадикардией [108-112]. Обсуждение диагностической роли ИПР и амбулаторного ЭКГ-мониторирования, показания к их назначению можно найти в Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний [62].

Рекомендации по имплантации ИПР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с редкими (реже 1 раза в месяц) необъяснимыми обмороками и другими симптомами, указывающими на брадикардию, у которых полный спектр обследований не выявил причину обмороков, рекомендовано проведение амбулаторного мониторирования с помощью ИПР [108-112].	I	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ИПР — имплантируемый петлевой регистратор.

4.5. Электрофизиологическое исследование

Развитие технологий амбулаторного ЭКГ-мониторирования снизили необходимость в электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) в качестве инструмента диагностики. ЭФИ зачастую является дополнительным методом обследования пациентов с обмороками, у которых предполагается брадикардитический генез, однако документального подтверждения по данным неинвазивных методов диагностики получено не было (рис. 4). Целью ЭФИ при брадикардиях является выявление ДСУ или анатомической локализации нарушений проводимости (АВ-узел или система Гис-Пуркинье).

У пациентов с обмороками и синусовой брадикардией предтестовая вероятность обморока, связанного с брадикардией, увеличивается если зарегистрирована синусовая брадикардия (<50 уд/мин) или синоатриальная блокада. Наблюдательные исследования продемонстрировали взаимосвязь между удлинением времени восстановления функции синусового узла и обмороками и эффективность ЭКС в отношении симптомов [113, 114].

У пациентов с обмороками и двухпучковой блокадой удлинение интервала Гис-Пуркинье (HV) ⩾70 мс или ⩾100 мс после фармакологического теста (аймалин, прокаинамид, флекаинид, или дизопирамид), или индукция АВБ второй и третьей степени предсердной стимуляцией или фармакологическим тестом, определяет их в группу высокого риска развития АВБ [115-122].

Эффективность ЭФИ для диагностики обмороков высока у пациентов с синусовой брадикардией, двухпучковой блокадой и вероятной тахикардией [62] и низкая у пациентов с обмороками, нормальной ЭКГ, без структурной патологии и без жалоб на сердцебиение. Следовательно, ЭФИ предпочтительней ИПР у пациентов с обмороками, у которых высокая предтестовая вероятность значимого нарушения проводимости (например, ненормальная ЭКГ, блокада ножки пучка Гиса (БНПГ), ишемическая болезнь сердца, или рубец-ассоциированная кардиомиопатия). У пациентов, у которых низкая предтестовая вероятность (нет структурной патологии сердца, нормальная ЭКГ), ИПР предпочтительней ЭФИ. Выполнение ЭФИ предпочтительней, если высока вероятность развития жизнеугрожающего обморока, и немедленная постановка диагноза возможна с помощью ЭФИ.

При этом отрицательный результат ЭФИ не исключает наличие аритмического обморока, и в таком случае требуется дальнейшее обследование. Примерно у трети пациентов с отрицательными результатами ЭФИ, при имплантации ИПР наблюдается АВБ [123].

Рекомендации по ЭФИ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с обмороками и двухпучковой блокадой, следует рассмотреть выполнение ЭФИ если после выполнения неинвазивных методов диагностики причина обморока остается неясной или если требуется немедленное принятие решения о ЭКС у тяжелых пациентов, в тех случаях, когда эмпирическая имплантация И-ЭКС не предпочтительна (особенно у пожилых и ослабленных пациентов) [115-121].	IIa	B
У пациентов с обмороками и синусовой брадикардией можно рассмотреть выполнение ЭФИ, если неинвазивные методы обследования не выявили связи между обмороком и брадикардией [113, 114].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЭКС — электрокардиостимуляция, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

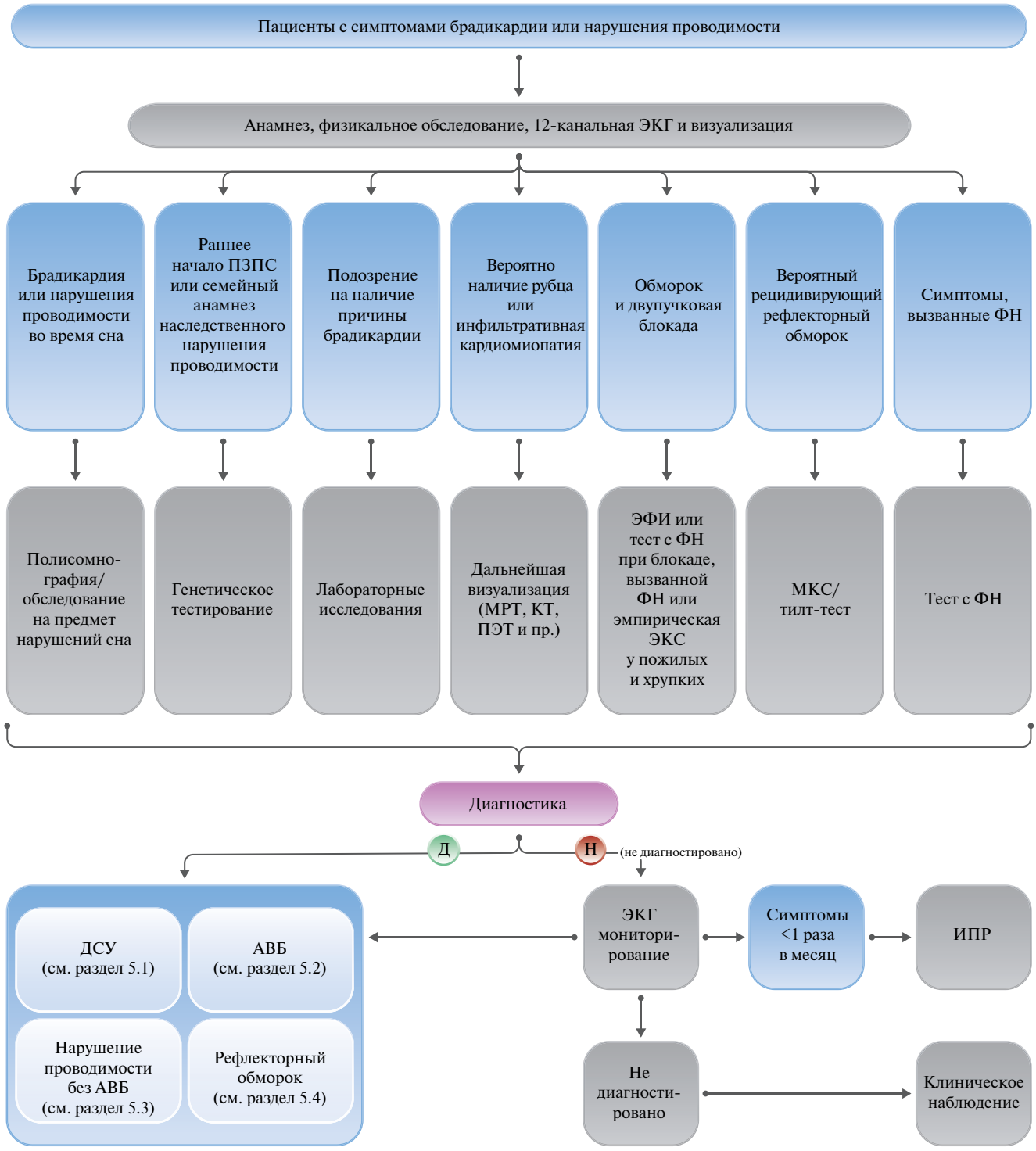


Рис. 4. Алгоритм диагностики пациентов с брадикардией и нарушением проводимости.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ДСУ — дисфункция синусового узла, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, КТ — компьютерная томография, МКС — массаж каротидного синуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЗПС — прогрессирующее замедление проводимости сердца, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФН — физическая нагрузка, ЭКС — электрокардиостимуляция, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКГ — электрокардиография.

5. Электрокардиостимуляция при брадикардии и заболеваниях проводящей системы сердца

5.1. Электрокардиостимуляция при дисфункции синусового узла

ДСУ, также именуемая как синдром слабости синусового узла, включает в себя широкий спектр синоатриальных нарушений, начиная от синусовой брадикардии, синоатриальной блокады и синус-ареста и заканчивая тахи-бради синдромом [124, 125]. Еще одним проявлением ДСУ является неадекватная хронотропная реакция на ФН, так называемая хронотропная некомпетентность.

5.1.1. Показания к ЭКС

5.1.1.1. ДСУ

В отличие от ЭКС при АВБ, ЭКС при бессимптомной ДСУ не влияла на прогноз. Таким образом, ДСУ можно рассматривать как показание к постоянной ЭКС только при наличии симптомной брадикардии [126]. У пациентов с ДСУ могут быть как симптомы брадикардии, так и симптомы предсердных тахиаритмий при тахи-бради синдроме. Симптомы могут проявляться либо в покое, либо в конце тахиаритмического эпизода (конверсионная пауза, так называемая преавтоматическая пауза) или могут развиваться во время ФН и варьировать от легкой усталости до головокружения, от предобморочных до обморочных состояний. Одышка во время ФН может быть связана с хронотропной недостаточностью. Обморок является частым проявлением ДСУ и отмечается у 50% пациентов, направленных на имплантацию ЭКС [127].

Обнаружение связи между симптомами и брадиаритмией является важным шагом в принятии решения. Однако, возраст, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и другие состояния могут затруднить установление четкой причинно-следственной между ДСУ и симптомами.

Влияние ЭКС на естественное течение брадиаритмии оценивалось в нерандомизированных исследованиях, проведенных еще в начале эры ЭКС, целью которых являлось улучшение симптомов [128-131]. Данный тезис был подтвержден в одном РКИ [14] с участием 107 пациентов (возраст 73±11 лет) с симптомной ДСУ, которые были рандомизированы в следующие группы: без терапии, пероральный прием теофиллина, имплантация двухкамерного частотно-адаптивного электрокардиостимулятора (DDD). В этом исследовании, частота обмороков и проявления СН были реже в группе ЭКС в течение 19±14 мес. наблюдения.

У пациентов со сниженной толерантностью к ФН, у которых была выявлена хронотропная недостаточность, польза от ПЭКС сомнительна, и решение об имплантации ЭКС принимается в индивидуальном порядке.

В некоторых случаях, симптомные брадиаритмии могут быть ассоциированы с транзиторными, потенциально обратимыми или курабельными состояниями (раздел 4, табл. 7). В таких случаях требуется коррекция факторов, и ПЭКС не показана.

В клинической практике важно различать физиологическую брадикардию (на фоне вегетативных влияний, длительных тренировок) от необоснованной, которая требует ПЭКС. Например, синусовая брадикардия 40-50 уд./мин в покое и 30 уд./мин во время сна, в частности у профессиональных спортсменов, может быть расценена как физиологическая и не требует ПЭКС. Бессимптомная брадикардия (на фоне синусовых пауз или эпизодов АВБ) встречается нередко и требует интерпретации в контексте конкретного клинического случая: у здоровых лиц паузы >2,5 с встречаются редко, но наличие только пауз не должно интерпретироваться как патологическое состояние; асимптомные брадиаритмии часто встречаются у профессиональных спортсменов [132]. В связи с отсутствием опубликованных данных не могут быть даны какие-либо рекомендации по выявлению брадикардий у бессимптомных пациентов. С другой стороны, если у обследованных пациентов по поводу синкопальных состояний была выявлена бессимптомная пауза >6 сек на фоне синус-ареста, то им может быть показана ЭКС. В действительности такие пациенты недостаточно представлены в наблюдательных и РКИ по ЭКС у пациентов с рефлекторными обмороками [133, 134]. У пациентов с бессимптомной интермиттирующей брадикардией на фоне сна (синусовая брадикардия или АВБ), в качестве вероятных причин брадикардии следует рассмотреть СОАС или фазу быстрого движения глаз (REM).

5.1.1.2. Синдром брадикардии-тахикардии при ДСУ

Синдром брадикардии-тахикардии является наиболее распространённым вариантом ДСУ и характеризуется прогрессирующим, связанным с возрастом, дегенеративным фиброзом синусового узла и миокарда предсердий. Брадиаритмии могут быть ассоциированы с различными вариантами предсердных тахиаритмий, включая ФП [125]. При этой форме ДСУ брадиаримии могут приходиться на предсердные паузы на фоне синоатриальной блокады или могут быть следствием подавления автоматизма после предсердной тахиаритмии [135].

Предсердные тахиаритмии могут проявляться во время имплантации устройства, обычно в виде синус-ареста или асистолии в конце эпизода предсердной тахиаритмии, а также после имплантации устройства. Контроль эпизодов предсердных тахиаритмий у пациентов с высокой частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) может быть затруднен до имплантации, так как назначенные лекарственные средства для контроля частоты могут ухудшать

течение брадиаритмии. Катетерная аблация предсердной тахиаритмии, в основном ФП, была предложена вместо имплантации И-ЭКС и продолжения терапии у отдельных групп пациентов [136-138], но нет доступных данных РКИ, демонстрирующих что катетерная аблация ФП не хуже ЭКС в отношении симптомов, вызванных брадикардией у пациентов с бради-тахи формой ДСУ [139]. При выборе тактики медикаментозного лечения для контроля ритма или частоты в качестве альтернативы ЭКС, дозу препарата можно снизить, или отменить препарат, однако довольно часто брадиаритмия персистирует.

5.1.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции

У пациентов с ДСУ результаты контролируемых исследований обнаружили преимущество DDD стимуляции перед однокамерной желудочковой стимуляцией в отношении уменьшения эпизодов ФП. Эти же исследования продемонстрировали некоторый эффект DDD стимуляции в отношении риска разви-

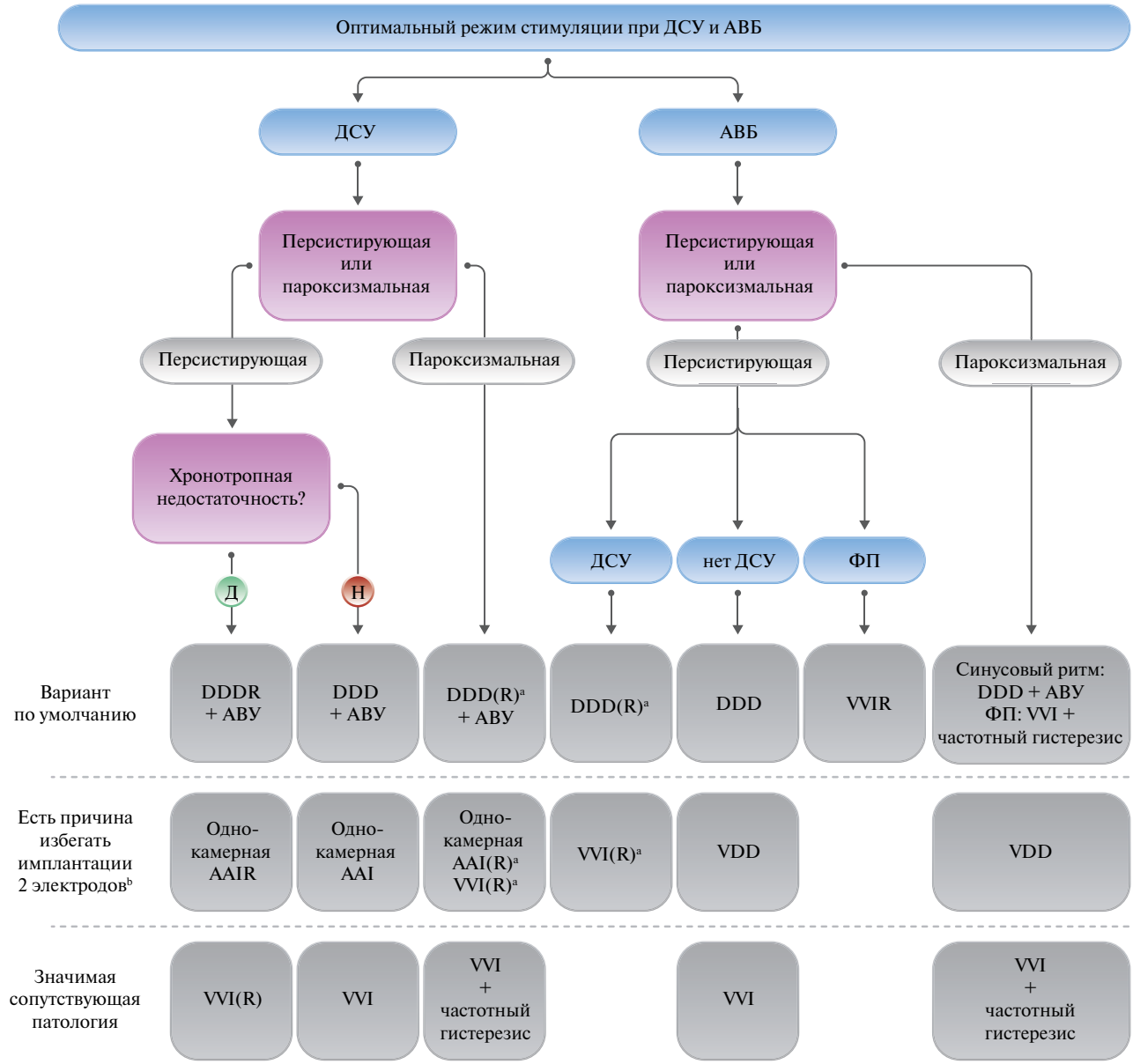


Рис. 5. Выбор оптимального режима и алгоритма стимуляции при ДСУ и АВБ.

Примечание: [a] — (R) указывает на то, что программирование такого режима стимуляции является предпочтительным только в случае хронотропной недостаточности, [b] — причины, по которым следует избегать двух отведений, включают молодой возраст и ограниченный венозный доступ. Примечание: у пациентов, которые являются кандидатами на VVI/VDD стимуляцию, рассмотреть возможность использования безэлектродного И-ЭКС (см. раздел 7). Для комбинированных показаний СРТ см. раздел 6. Адаптировано из Brignole et al. [62].

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВУ — атриовентрикулярное управление (например, программирование задержки АВС (избегание значений >230 мс) или специальные алгоритмы для предотвращения/уменьшения ненужной желудочковой стимуляции), ДСУ — дисфункция синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий.

тия острого нарушения мозгового кровообращения [140, 141]. Двухкамерная ЭКС снижает риск развития пэйсмекерного синдрома, который может развиваться у более чем четверти пациентов с ДСУ [21, 142]. Пейсмекерный синдром ассоциирован со снижением качества жизни и обычно оправдывает выбор режима стимуляции в пользу двухкамерного варианта DDD, а не желудочковой частотно-адаптированной стимуляции у пациентов с ДСУ [143]. Возможными исключениями в выборе тактики DDD стимуляции могут быть пожилые пациенты или пациенты старческого возраста с частыми паузами и с ограниченными функциональными возможностями и/или короткой продолжительностью жизни. Ожидается, что у этих пациентов преимущество DDD(R) стимуляции по сравнению с VVIR будет иметь ограниченный клинический эффект или вовсе отсутствовать, и при выборе следует также учитывать высокий риск осложнений, связанный с наличием второго (предсердного) электрода, необходимого для DDD(R) стимуляции. У пациентов с ДСУ, которым был имплантирован DDD, программирование АВ-интервала и применение специальных алгоритмов минимизации стимуляции ПЖ могут уменьшить риск развития ФП и, в частности, персистирующей ФП [144]. Двухкамерная стимуляция более безопасна и устойчива по сравнению с предсердной стимуляцией, используемой ранее [127], даже несмотря на то, что однокамерная предсердная стимуляция имела преимущества перед однокамерной желудочковой стимуляцией [145, 146]. Результаты исследований, в которых оценивали различные режимы стимуляции при брадиаритмии, включая ДСУ и АВБ, приведены в таблице 6 в Дополнительных данных.

Что касается выбора между DDD(R) и предсердной частотно-адаптивной стимуляций (AAIR), РКИ с участием всего 177 пациентов предположило уменьшение риска ФП при AAIR стимуляции [147]. Однако в недавнем исследовании DANPACE (DANish Multicenter Randomized Trial on Single Lead Atrial PACing vs. Dual Chamber Pacing in Sick Sinus Syndrome), в которое было включено 1415 пациентов со средним сроком наблюдения 5,4 года, не было найдено различий в отношении развития смерти от всех причин при применении DDD(R) или AAIR стимуляции [127]. Также в исследование DANPACE были обнаружены высокая частота пароксизмальной ФП (отношение рисков (ОР) 1,27) и двукратное увеличение повторной операции, с ежегодной частотой развития АВБ 0,6-1,9% при AAIR стимуляции [127]. Эти данные поддерживают рутинное применение DDD(R), а не AAIR стимуляции у пациентов с ДСУ.

Принимая во внимание полученные данные, терапией первой линии у пациентов с ДСУ является выбор DDD(R) стимуляции (рис. 5). Следует избегать систематической стимуляции ПЖ у пациентов с ДСУ, так как это ассоциировано с развитием ФП и ухудшением течения СН, особенно если систолическая функция нарушена или находится на пограничном уровне [144, 148]. Это может быть достигнуто программированием значения АВ-интервала или применением специальных алгоритмов минимизации стимуляции ПЖ. Программирование чрезмерно длительного АВ-интервала для предотвращения стимуляции ПЖ у пациентов с замедленным АВ-проведением может быть неблагоприятным с гемодинамической точки зрения, так как приводит к развитию диастолической митральной регургитации, которая может проявляться соответствующими симптомами и/или ФП [144, 149, 150].

Алгоритмы минимизации желудочковой стимуляции часто применяются у пациентов с ДСУ [144, 151]. Метаанализ алгоритмов минимизации стимуляции ПЖ не показал значимого эффекта по сравнению с традиционной DDD стимуляцией у пациентов с нормальной функцией желудочков в отношении таких конечных точек как развитие эпизодов персистирующей/постоянной ФП, госпитализации и смертности от всех причин [152]. Однако аргументы в пользу уменьшения необоснованной стимуляции ПЖ остаются неоспоримыми и приводят к увеличению срока службы заряда батареи [151, 152]. Некоторые специальные алгоритмы минимизации, представленные фирмами производителями, эффективны в минимизации желудочковой стимуляции, но могут оказывать неблагоприятное влияние и нарушать совместную работу предсердий и желудочков [153, 154]. В редких случаях алгоритмы минимизации желудочковой стимуляции могут приводить к развитию жизнеугрожающих аритмий, которые развиваются на фоне пауз [155-158]. Прямого сравнения работы этих алгоритмов не проводилось, но накопленные данные из РКИ не показывают явного превосходства какого-либо конкретного алгоритма в отношении улучшения клинического исхода [152, 159].

У пациентов с низкой ФВ ЛЖ и ДСУ с показаниями к ЭКС, у которых ожидается большой процент стимуляции желудочков, следует определить показания к СРТ или СПГ (см. раздел 6 о СРТ и раздел 7 о СПГ).

Роль алгоритмов стимуляции для профилактики ФП противоречива. Ряд алгоритмов профилактики/подавления ФП, таких как принудительная предсердная стимуляция с высокой частотой, предсердная стимуляция в ответ на предсердную экстрасистолию, стимуляция в ответ на ФН и стимуляция после переключения режима Mode switch, были изучены. Клиническая роль этих алгоритмов неубедительна, и не было продемонстрировано никаких преимуществ в отношении основных конечных точек [160, 161].

Предсердная антитахикардитическая стимуляция (АТС) (т. е. нанесение предсердных стимулов с высо-

кой частотой для конверсии предсердной тахиаритмии в синусовый ритм (СР)) также была протестирована с целью снижения бремени предсердных тахиаритмий и для профилактики прогрессирования до постоянной формы ФП [162]. Традиционная предсердная АТС в противовес желудочковой АТС (burst/ramp вначале аритмии) имеет относительно низкую частоту успеха, и в действительности исследования, изучающие предсердную АТС, не продемонстрировали положительного эффекта в отношении бремени ФП или клинических событий [163]. Был предложен новый вариант предсердной АТС, нацеленный на профилактику предсердных тахиаритмий, и его эффективность в предотвращении прогрессирования до постоянной ФП была подтверждена в РКИ [162, 164]. В этом исследовании [164] первичная комбинированная конечная точка через 2 года (смерть, сердечно-сосудистая госпитализация или постоянная ФП) была значимо меньше у пациентов с устройствами, сочетающими в себе АТС и алгоритмы минимизации стимуляции ПЖ (снижение на 36% относительного риска по сравнению с традиционной DDD(R) стимуляцией). Положительный эффект на первичную конечную точку был обусловлен более низкой частотой прогрессирования до постоянной ФП. *Post-hoc* анализ показал что этот вариант предсердной АТС был независимым предиктором снижения частоты постоянной или персистирующей ФП [162, 164, 165]. У пациентов с ВПС, где высока частота развития реципрокных предсердных аритмий, можно рассмотреть DDD(R) стимуляцию с предсердной АТС (см. раздел 8 о ВПС).

Рекомендации по ЭКС у пациентов ДСУ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с ДСУ рекомендована DDD стимуляция, минимизации необоснованной желудочковой стимуляции при программировании [144, 151, 159, 164, 166-169].	I	A
ЭКС показана пациентам с ДСУ, если симптомы могут быть объяснены брадиаритмией [14, 128-131].	I	B
ЭКС показана симптомным пациентам с бради-тахиформой ДСУ для коррекции брадиаритмии и возможности назначения медикаментозной терапии, если аблация тахиаритмии не предпочтительна [17, 20, 21, 136-138, 170, 171].	I	B
У пациентов с хронотропной недостаточностью и симптомами во время ФН, следует рассмотреть DDD стимуляцию с частотно-адаптивным режимом [172, 173].	IIa	B
Следует рассмотреть аблацию ФП как стратегию, чтобы избежать имплантации И-ЭКС, у пациентов с ФП-ассоциированной брадикардией и симптомными преавтоматическими паузами, после конверсии ФП, с учетом клинической ситуации [136-139, 174].	IIa	C
У пациентов с бради-тахиформой ДСУ может быть рассмотрено программирование АТС [164, 165].	IIb	B
У пациентов с обмороками ЭКС может быть рассмотрена для уменьшения рецидивирующих обмороков если документирована бессимптомная пауза >6 сек на фоне синус-ареста [133, 134].	IIb	C
ЭКС может быть рассмотрена у пациентов с ДСУ, когда симптомы с высокой долей вероятности связаны с брадиаритмией, а имеющиеся данные диагностики неубедительны.	IIb	C
ЭКС не рекомендована пациентам с брадикардией на фоне ДСУ, если она бессимптомна или обоснована наличием обратимых причин, которые могут быть скорректированы и предотвращены [33].	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АТС — антитахикардитическая стимуляция, ДСУ — дисфункция синусового узла, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимуляция, DDD — двухкамерный предсердно-желудочковый стимулятор.

5.2. Электрокардиостимуляция при атриовентрикулярной блокаде

5.2.1. Показания к ЭКС

Целью лечения АВБ является улучшение симптомов, профилактика обмороков и внезапной сердечной смерти (ВСС). АВБ первой степени обычно протекает бессимптомно. Обморочные состояния и головокружение обычно наблюдаются при полной АВБ и далеко-зашедшей АВБ, особенно при транзиторном нарушении АВ-проведения. Симптомы СН чаще встречаются при постоянной АВБ с постоянно существующей брадикардией, но также могут наблюдаться и при АВБ первой степени с чрезмерно длинным PR интервалом. Учитывая то, что зачастую АВБ встречается у пациентов пожилого возраста, проявления СН, утомляемость, непереносимость ФН могут быть недооценены. Ухудшение когнитивный функции чаще носит спекулятивный характер, поэтому возможность ее улучшения после имплантации И-ЭКС не прогнозируемо и маловероятно. Смерть пациентов с нелеченой АВБ является результатом не только СН вторичной к низкому сердечному выбросу, но и результатом ВСС вследствие продолжительной асистолии или желудочковой тахиаритмии, вызванной брадикардией. Несмотря на то, что РКИ по ЭКС и АВБ не проводились, данные нескольких наблюдательных исследований указывают на то, что ПЭКС предотвращает рецидивы синкопальных состояний и улучшает выживаемость [10, 12].

5.2.1.1. АВБ первой степени

При отсутствии структурной патологии сердца прогрессирование АВБ до высокой степени наблюдается редко, и прогноз обычно благоприятный. [175]. Показания к ЭКС основываются на корреляции между симптомами и АВБ. Имеются неубедительные данные в пользу того, что значительное удлинение PR интервала (PR ⩾300 мс), особенно если оно сохраняется или еще более увеличивается

во время ФН, может приводить к симптомам, схожим с синдромом И-ЭКС, при этом ЭКС приводит к улучшению симптоматики. [176]. Взаимосвязь симптомов с АВБ имеет решающее значение, выявление которой может быть затруднено, особенно если симптомы неспецифичны или малозаметны.

5.2.1.2. АВБ второй степени тип I (тип Мобитц I или Венкебах)

В дополнение к наличию или отсутствию симптомов, следует учитывать также риск прогрессирования до АВБ высокой степени. Супранодальная блокада имеет благоприятное течение, при этом риск прогрессирования до АВБ второй степени II типа или далеко-зашедшей АВБ низкий. Небольшие ретроспективные исследования показали, что при отсутствии имплантации И-ЭКС в долгосрочной перспективе АВБ второй степени Мобитц I ассоциирована с высоким риском смерти у пациентов ⩾45 лет [177, 178]. Инфранодальный блок (редкий при этой форме АВБ) сопряжен с высоким риском прогрессирования до полной АВБ, синкопальными состояниями и ВСС и требует имплантации И-ЭКС даже при отсутствии симптомов [179, 180].

5.2.1.3. АВБ второй степени тип Мобитц II, 2:1, прогрессирующая АВБ (также называемая далеко-зашедшая АВБ, при которой P:QRS 3:1 или выше), АВБ третьей степени

При отсутствии обратимых причин, в связи с риском возникновения тяжелых симптомов и/или возможного прогрессирования до полной АВБ, пациентам показана имплантация И-ЭКС даже при отсутствии симптомов. У бессимптомных пациентов, у которых АВБ 2:1 была обнаружена случайно, решение об имплантации И-ЭКС следует принимать в каждом конкретном случае индивидуально, учитывая различия между узловой и инфранодальной АВБ. Отличительные особенности могут быть выявлены при наблюдении за удлинением PR или PP интервала перед АВБ, при ФН и ЭФИ.

5.2.1.4. Транзиторная АВБ

Учитывая риск возникновения синкопальных состояний и ВСС, а также прогрессирования до постоянной АВБ, показания к имплантации И-ЭКС при транзиторной АВБ такие же, как при постоянной АВБ. Крайне важно исключить обратимые причины и выявить рефлекторные формы АВБ, при которых пациенты не нуждаются в ПЭКС. Документированная АВБ, возникающая во время ЭФИ или после преждевременных предсердных или желудочковых событий, увеличения ЧСС (тахизависимая АВБ) или снижения ЧСС (брадизависимая АВБ) подтверждает диагноз инфранодальной АВБ [27].

5.2.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции

5.2.2.1. Двухкамерная стимуляция против однокамерной желудочковой стимуляции

Крупные параллельные РКИ с участием пациентов исключительно с АВБ [181] или с АВБ и/или ДСУ [140] не показали преимуществ DDD стимуляции перед желудочковой в отношении смертности, качества жизни и заболеваемости (включая инсульт или транзиторную ишемическую атаку или ФП) [20, 140, 181]. Двухкамерная стимуляция предпочтительней желудочковой стимуляции в отношении профилактики пейсмекерного синдрома, который возникает у четверти пациентов с АВБ в этих исследованиях. В метанализе 20 перекрестных исследований, DDD стимуляция была ассоциирована с улучшением переносимости ФН по сравнению с желудочковой стимуляцией. Однако, эффективность двухкамерной АВ-стимуляции сравнивалась с желудочковой стимуляцией без частотной адаптации, а при сравнении DDD стимуляции с VVIR режимом преимущества DDD обнаружено не было [182]. Синдром И-ЭКС связан с ухудшением качества жизни и может потребовать повторное оперативное вмешательство для обновления системы ЭКС до DDD, если это целесообразно (т.е. у пациентов пожилого, но не старческого возраста, без значимой сопутствующей патологии, ограничивающей продолжительность жизни или при выраженном ограничении подвижности). Кроме того, DDD дают более надежную информацию о ФП. При оценке каждого конкретного случая у ослабленных пациентов с/без транзиторной АВБ и редкой желудочковой стимуляцией, можно рассмотреть VVIR стимуляцию для уменьшения частоты осложнений [140].

Имеются убедительные данные, демонстрирующие, что традиционная ПЖ-стимуляция может быть пагубна у некоторых пациентов и приводить к дисфункции ЛЖ и СН [148], даже при условии сохранения АВ-синхронизации [183]. Этот эффект только частично объясняется аномальной последовательностью активации и может вовлекать гуморальные, клеточные, молекулярные изменения, а также изменения миокардиальной перфузии [184, 185]. По сравнению с контрольной когортой, пациенты с И-ЭКС и ПЖ электродом имеют высокий риск развития СН, который также ассоциирован с пожилым возрастом, перенесенным ИМ, заболеванием почек и мужским полом [186]. Пейсмекер-индуцированная кардиомиопатия возникает у 10-20% пациентов после 2-4 лет ПЖ стимуляции [186-188]. Подобная тенденция наблюдается при доле ПЖ стимуляции >20% [187-190]. Однако нет данных, подтверждающих, что есть определенный процент стимуляции ПЖ, который может быть рассмотрен как истинный предел, ниже и выше которого ПЖ-стимуляция может считаться безопасной или пагубной. Обсуждение потен-

циальных показаний к СРТ и/или СПГ для профилактики пейсмекер-индуцированной кардиомиопатии см. в разделах 6 и 7.

5.2.2.2. АВБ при постоянной ФП

При наличии ФП АВБ следует подозревать при регулярной низкой ЧЖС. При длительном мониторировании могут быть обнаружены значимые паузы [191]. У пациентов с ФП и транзиторной АВБ или симптомами, нет определенного минимального значения паузы, которая может рассматриваться как показание к стимуляции. При отсутствии потенциально обратимой причины, брадикардия или необоснованный хронотропный ответ (на фоне транзиторной/интермиттирующей или полной АВБ), ассоциированный или коррелируемый с симптомами, являются показаниями к ЭКС и. Любая блокада высокой градации или инфранодальная блокада также являются показаниями к ПЭКС, даже при отсутствии симптомов. При отсутствии симптомов, связанных с брадикардией, и блокады высокой градации или инфранодальной блокады, ЭКС не показана, а польза от нее сомнительна.

У пациентов с ФП, направленных на аблацию АВ-соединения (АВС) для контроля ЧЖС, показано, что аблация АВС с ПЖ-стимуляцией улучшает симптомы и качество жизни [192]. Напротив, были получены нейтральные результаты в отношении прогрессирования СН, госпитализаций и смертности [193], за исключением одного исследования [194]. По сравнению с фармакологическим контролем частоты, аблация АВС и имплантация СРТ снижают риск смерти от СН, госпитализации, и ухудшение течения СН на 62%, и улучшают симптомы ФП на 36% у пожилых пациентов с постоянной ФП и узким комплексом QRS [195]. В других исследованиях преимущества такого подхода ограничены у пациентов с СН и низкой ФВ [166, 196]. Обсуждение роли СРТ после аблации АВС см. в разделе 6. Имеется недостаточно данных в пользу парагисиальной и гисиальной стимуляции после аблации АВС у пациентов с рефрактерной ФП [197-200]. Обсуждение см. в разделе 7.

Рекомендации по ЭКС у пациентов с АВБ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
ЭКС показана пациентам с СР, постоянной или транзиторной АВБ III степени, АВБ II степени II типа, инфранодальной блокадой 2:1, или далеко-зашедшей АВБ независимо от симптомов[c] [9-12].	I	C
ЭКС показана пациентам с предсердной тахиаритмией (особенно ФП), постоянной или транзиторной полной или далеко-зашедшей АВБ независимо от симптомов.	I	C
Пациентам с постоянной ФП и потребностью в ЭКС рекомендована желудочковая стимуляция с функцией частотной адаптации [201-204].	I	C
Следует рассмотреть ЭКС у пациентов с симптомной АВБ II степени Мобитц I, или при обнаружении интра- или инфрагисиальной АВБ по данным ЭФИ [177-180].	IIa	C
У пациентов с АВБ следует рассмотреть DDD вместо однокамерной желудочковой стимуляции для улучшения качества жизни и предотвращения развития пейсмекерного синдрома [20, 140, 181, 182].	IIa	A
Следует рассмотреть имплантацию постоянного И-ЭКС пациентам с сохраняющимися симптомами, характерными для пейсмекерного синдрома и связанными с АВБ первой степени (PR >0,3 сек). [205-207].	IIa	C
ЭКС не показана пациентам с АВБ на фоне обратимых причин, которые могут быть скорректированы или предотвращены.	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — при бессимптомной АВБ 2:1 с узкими комплексами QRS, можно избежать ЭКС, если клинически вероятна супрагисиальная блокада (наблюдается периодика Венкебаха, и блокада исчезает на нагрузке) или она подтверждена данными ЭФИ.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКС — электрокардиостимуляция, DDD — двухкамерный предсердно-желудочковый стимулятор.

У пациентов с ФП, по сравнению с фиксированной частотой стимуляции, частотно-адаптивная стимуляция ассоциирована с улучшением переносимости нагрузок, улучшением повседневной активности, качества жизни, уменьшением симптомов одышки, боли в грудной клетке, сердцебиения [201-203]. Также было показано, что такой подход по сравнению с фиксированной частотой стимуляции улучшает ЧСС и реакцию артериального давления на стресс [204]. Следовательно, частотно-адаптивная стимуляция является первой линией терапии. Фиксированную VVI стимуляцию следует применять у пациентов пожилого возраста с ограниченной повседневной активностью. Обычно, программируется более высокая минимальная базовая частота (например, 70 имп/мин) по сравнению с пациентами с СР, чтобы компенсировать потерю фазы активного наполнения предсердий.

5.3. Электрокардиостимуляция при заболеваниях проводящей системы сердца без атриовентрикулярной блокады

Этот раздел посвящен пациентам с 1:1 АВ-проводимостью и аномалиями QRS на фоне нарушения проведения или блокады в системе Гис-Пуркинье: БНПГ, фасцикулярная блокада с/без БНПГ и неспецифические нарушения внутрижелудочкового проведения. Двухпучковая блокада определяется как БЛНПГ или сочетание БПНПГ с блокадой передней или задней ветвей ЛНПГ.

Изолированная фасцикулярная блокада и БНПГ редко ассоциирована с симптомами; однако их нали-

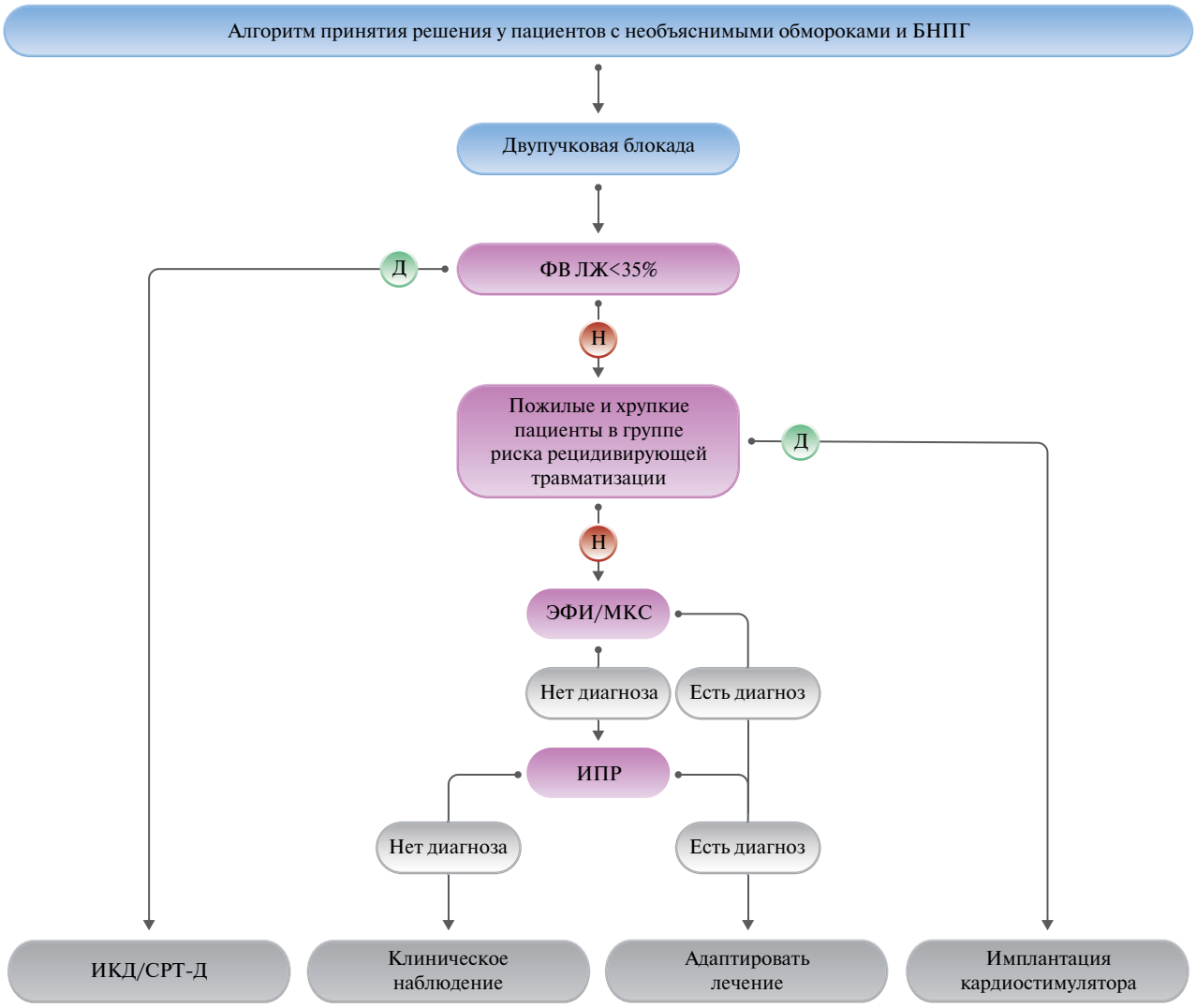


Рис. 6. Алгоритм принятия решения у пациентов с необъяснимыми обмороками и БНПГ.
Сокращения: БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, ЛЖ — левый желудочек, МКС — массаж каротидного синуса, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ФВ — фракция выброса, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

чие может говорить о структурной патологии сердца. Наличие или отсутствие симптомов интермиттирующей брадикардии будут определять тактику ведения этих пациентов.

5.3.1. Показания к ЭКС

5.3.1.1. БНПГ и необъяснимые синкопальные состояния

Несмотря на то, что обмороки не ассоциированы с увеличением эпизодов ВСС у пациентов с сохранной сердечной функцией, тем не менее высокая частота смертности (около трети) наблюдается у пациентов с БНПГ и СН, перенесенным ИМ и низкой ФВ [208-210]. Действительно у пациентов с низкой ФВ, обмороки являются фактором риска смерти [211]. К сожалению, программируемая желудочковая стимуляция не позволяет выявить таких пациентов; поэтому для профилактики ВСС пациентам с БНПГ и ФВ ЛЖ <35% показана имплантация ИКД или СРТ с функцией дефибрилляции (СРТ-Д) (рис. 6) [63].

5.3.1.2. БНПГ, необъяснимые синкопальные состояния и отклонения по данным ЭФИ

ЭФИ включает в себя измерение исходного HV интервала, на фоне учащающей предсердной стимуляции или фармакологического провокационного теста (аймалин, прокаинамид, или флекаинид). Scheinman MM, et al. изучили прогностическое значение HV: частота прогрессирования АВБ через 4 года составляет 4% у пациентов с HV <70 мс, 12% у пациентов с HV интервалом 70-100 мс, и 24% у пациентов с HV >100 мс [121]. Развитие интра- или инфрагисиальной блокады на фоне учащающей

предсердной стимуляции или фармакологического теста увеличивает чувствительность и положительное предсказательное значение ЭФИ в выявлении пациентов с риском развития АВБ [116-118, 120, 122, 212]. Положительный результат ЭФИ имеет 80% положительную предсказательную значимость в выявлении пациентов с АВБ. Эти исследования косвенно подтверждают данные исследований, демонстрирующих значимое уменьшение синкопальных состояний у пациентов с положительным результатом ЭФИ и имплантацией И-ЭКС, по сравнению с контрольной группой пациентов с негативными результатами ЭФИ и без имплантации И-ЭКС [119]. У пациентов с необъяснимыми обмороками и двухпучковой блокадой, ЭФИ является высоко чувствительным тестом в выявлении пациентов с интермиттирующей или неминуемой АВБ высокой градации. Однако, отрицательный результат ЭФИ не может исключить полностью интермиттирующую/транзиторную АВБ как причину обмороков. Действительно, у пациентов с отрицательным результатом ЭФИ, в 50% случаев по данным ИПР выявляется интермиттирующая или стабильная АВБ. Поэтому эмпирическая имплантация И-ЭКС может быть полезна пожилым пациентам с двухпучковой блокадой и необъяснимыми обмороками, особенно если непрогнозируемые и рецидивирующие синкопальные состояния повышают риск травматизации пациентов. Решение об имплантации И-ЭКС у этих пациентов должно быть основано на оценке индивидуального риска и пользы [213].

5.3.1.3. Альтернирующая БНПГ

Это редкое состояние относится к ситуациям, когда представлены данные ЭКГ, подтверждающие наличие блокады в трех пучках; например, наличие БЛНПГ и БПНПГ на последовательных сериях ЭКГ или БПНПГ с передней ЛНПГ на одной ЭКГ и задней ЛНПГ на другой ЭКГ [214]. Существует обобщенное мнение что этот феномен связан со значимой инфранадольной патологией и очень быстро приводит к развитию АВБ. Поэтому, этой группе пациентов следует имплантировать И-ЭКС при обнаружении альтернирующей БНПГ даже при отсутствии симптомов.

5.3.2. Бессимптомная БНПГ

ПЭКС не показана пациентам с бессимптомной БНПГ, за исключением альтернирующей БНПГ, так как только у небольшого количества пациентов развивается АВБ (1-2% в течение года) [115, 121, 215]. Риски от имплантации И-ЭКС и осложнений в отдаленном периоде, связанных с трансвенозными электродами выше, чем польза от ЭКС [216, 217].

5.3.2.1. Пациенты с нейромышечными заболеваниями

Пациентам с нейромышечными заболеваниями, следует рассмотреть имплантацию И-ЭКС даже при отсутствии симптомов, так как любой уровень фасцикулярная блокада на любом уровне может непредсказуемо прогрессировать (см. раздел 8.5).

Рекомендации по ЭКС у пациентов с БНПГ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с необъяснимыми обмороками и двухпучковой блокадой, имплантация И-ЭКС показана при наличии исходного интервала HV ⩾70 мс, второй или третьей степени интра- или инфрагисиальной блокады во время учащающей предсердной стимуляции или аномального ответа на фармакологическую пробу [119, 120].	I	B
ЭКС показана пациентам с альтернирующей БНПГ при наличии/без симптомов.	I	C
ЭКС может быть рассмотрена у отдельных групп пациентов с необъяснимыми обмороками и двухпучковой блокадой без данных ЭФИ (пожилые, ослабленные пациенты, высокого риска или с рецидивирующими обмороками) [213].	IIb	B
ЭКС не показана бессимптомным пациентам с БНПГ или двухпучковой блокадой [115, 121, 215].	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, ЭКС — электрокардиостимуляция, HV — интервал Гис(H)-желудочки(V).

5.3.3. Выбор режима и алгоритма стимуляции

При интермиттирующей брадикардии, ЭКС может потребоваться только на короткий промежуток времени. В этой ситуации польза от профилактики брадикардии и пауз должна быть сопоставлена с рисками от ПЭКС, в частности в отношении развития пейсмекер-индуцированной СН. Программирование низкой базовой частоты для обеспечения страховочной стимуляция и мануальный подбор АВ-интервала, программирование АВ гистерезиса и других специфических алгоритмов, предотвращающих необоснованную стимуляцию ПЖ, играет особенно важную роль у этой группы пациентов [144, 148].

У пациентов с СР DDD является оптимальным режимом стимуляции. Убедительные доказательства в пользу DDD режима по сравнению с VVI режимом в отношении улучшения симптомов и качества жизни ограничены. И наоборот, имеются убедительные данные отсутствия влияния режимов стимуляции на показатели выживаемости и смертности [20]. Поэтому у пожилых и ослабленных пациентов с интермиттирующей брадикардией выбор режима стимуляции следует проводить индивидуально, с учетом повышенного риска и стоимости двухкамерной системы стимуляции (рис. 5).

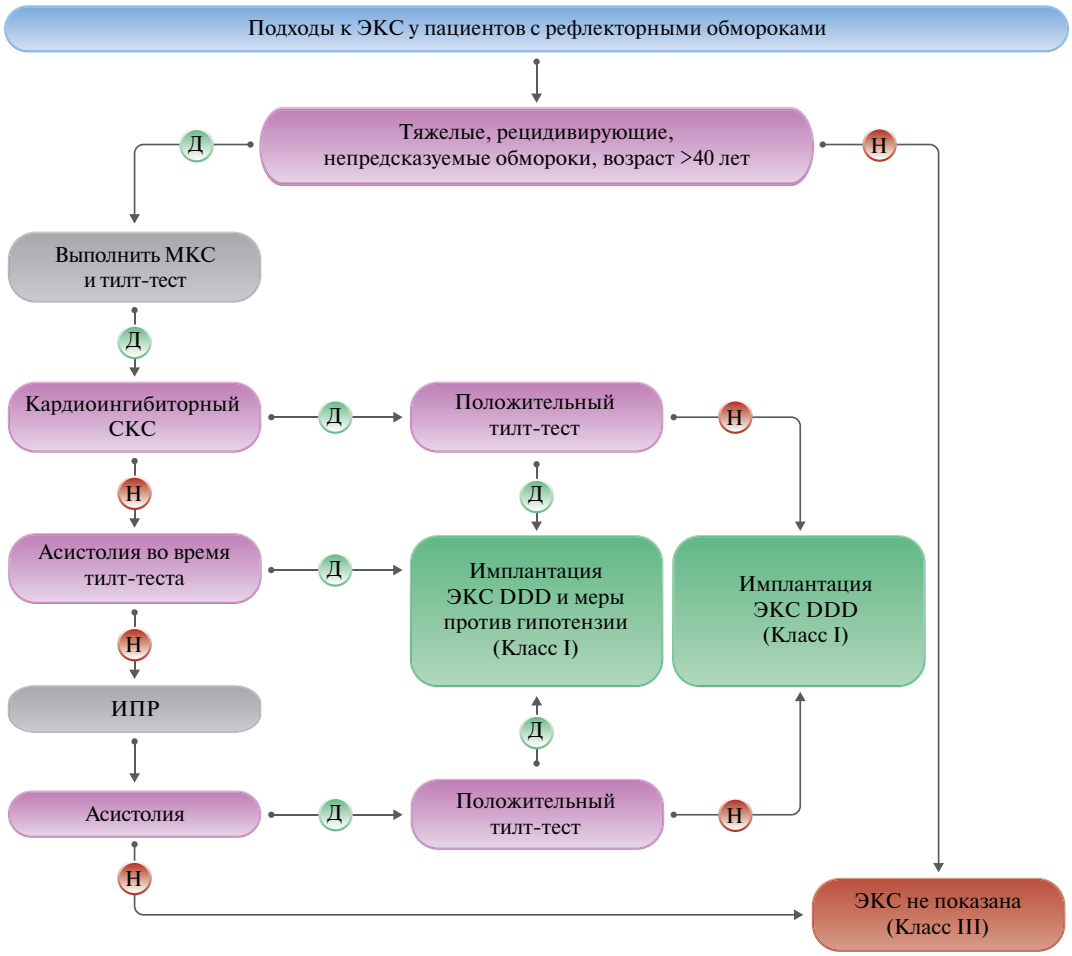


Рис. 7. Алгоритм принятия решения по ЭКС у пациентов с рефлекторными обмороками.

Примечание: кардиоингибирующий СКС определяется, когда спонтанный обморок воспроизводится МКС при наличии асистолической паузы >3 сек; положительный тест на асистолический обморок определяется, когда спонтанный обморок воспроизводится при наличии асистолической паузы >3 сек. Симптоматическая асистолическая пауза (паузы) >3 сек. или бессимптомная пауза (паузы) >6 сек. на фоне синус-ареста или АВБ или их комбинации аналогично определяют асистолию, обнаруженную с помощью ИПР. Адаптировано из Brignole et al. [62].

Сокращения: ИПР — имплантируемый петлевой регистратор, МКС — массаж каротидного синуса, СКС — синдром каротидного синуса, ЭКС — электрокардиостимуляция, DDD — двухкамерный предсердно-желудочковый стимулятор.

Режим VDD может быть альтернативой для пациентов с серьезными нарушениями АВ-проводимости и сохранной функцией синусового узла. По сравнению с режимом DDD, VDD системы ассоциированы с более низкой частотой осложнений, уменьшением времени процедуры и флюороскопии, но в то же время высокой частотой предсердного гипосенсинга [218]. Вероятное развитие предсердного гипосенсинга определяет редкое применение этой системы, так как большинство операторов стремятся к достижению АВ- синхронизации.

5.4. Электрокардиостимуляция при рефлекторных синкопальных состояниях

ПЭКС может быть эффективна, если основной причиной обмороков является асистолия. Выявление связи между симптомами и брадикардией должно быть основной целью клинического обследования пациентов с обмороками и нормальной исходной ЭКГ. Эффективность ЭКС зависит от клинических условий. Тот факт, что стимуляция эффективна, не означает, что она нужна постоянно. У пациентов с рефлекторными синкопальными состояниями ПЭКС должна быть крайней мерой лечения и рассматриваться у тщательно отобранных пациентов (т.е. возраст >40 лет (чаще >60 лет), тяжелые формы рефлекторных обмороков с частым рецидивированием и высоким риском травматизации, чаще без продрома). В клинических рекомендациях ЕОК 2018г по ведению пациентов с синкопальными состояниями [62] дается подробное описание диагностического алгоритма и показаний к ЭКС, приводятся данные исследований, поддерживающих эти рекомендации. Рисунок 7 демонстрирует предложенный алгоритм принятия решения.

Алгоритм, приведенный на рисунке 7, был проспективно валидирован в многоцентровом прагма-

тичном исследовании, который продемонстрировал значимо низкую частоту рецидивов обмороков у пациентов с ЭКС — 15% через 2 года vs 37% в наблюдаемой контрольной группе без стимуляции [219]. Трёхлетняя частота рецидивирующих обмороков была также низкой у пациентов с кардиоингибиторным СКС (16%), асистолией во время тилт-теста (23%), спонтанной асистолией, подтвержденной ИПР (24%), что подтверждает аналогичные показания и результаты от стимуляции для этих трех форм рефлекторных обмороков [220]. В то время как некоторый скептицизм преобладает над диагностической точностью тилт-теста в отношении диагноза обмороков, имеющиеся данные подтверждают необходимость проведения тилт-теста в обследовании пациентов с рефлекторной предрасположенностью к гипотензии [107, 221]. Таким образом, выполнение тилт-теста можно рассматривать для выявления пациентов с сопутствующим, как правило, предшествующим гипотензивным ответом, которые с меньшей вероятностью положительно ответят на ПЭКС сердца. Пациентам с предрасположенностью к гипотензии в дополнение к ЭКС необходимы меры, направленные на противодействие гипотензивным реакциям (контрпрессорные маневры, отмена/снижение гипотензивных препаратов, назначение флудрокортизона и мидодрина).

5.4.1. Показания к ЭКС

Существует достаточно данных, по мнению Рабочей группы настоящих рекомендаций, подтверждающих необходимость рекомендовать ЭКС тщательно отобранным пациентам с рефлекторными обмороками. К ним относятся пациенты старше 40 лет с тяжелыми рецидивирующими непрогнозируемыми синкопальными состояниями, у которых асистолия документирована при МКС или во время тилт-теста или зарегистрирована системами ЭКГ мониторирования) [133, 222-228] (см. табл. 7 в Дополнительных данных). Следует рассмотреть DDD стимуляцию для уменьшения синкопальных состояний у пациентов с кардиоингибиторным СКС (асистолическая пауза >3 сек. и спонтанный обморок во время МКС) и пациентов старше 40 лет с тяжелыми рецидивирующими непрогнозируемыми обмороками, у которых прослеживается взаимосвязь между спонтанными симптомами и ЭКГ [62]. Постоянная ЭКС может быть эффективна, если асистолия — ведущее проявление рефлекторного обморока. Установление взаимосвязи между симптомами и брадикардией должно быть основной целью клинического обследования пациентов с обмороками и нормальной исходной ЭКГ. Эффективность ЭКС зависит от клинических условий. Сравнение результатов в различных клинических ситуациях представлено в таблице 8 в Дополнительных данных. После публикации Клинических рекомендаций ЕОК 2018г по ведению пациентов с обмороками [62] в некоторые исследования была добавлена соответствующая информация в отношении подгрупп пациентов с асистолическими вазовагальными обмороками во время тилт-теста. Исследование SPAIN является многоцентровым, рандомизированным, контролируемым, перекрестным исследованием с участием 46 пациентов в возрасте старше 40 лет, переживших тяжелые рецидивирующие (>5 эпизодов в течение жизни) обмороки с кардиоингибиторным ответом на тилт-тест (который проявляется в виде брадикардии <40 уд./мин в течение >10 с или асистолии >3 сек.) [226]. В течение 24 мес. наблюдения синкопальные состояния возникли у 4 (9%) пациентов, которым был имплантирован двухкамерный ЭКС со стимуляцией с замкнутым контуром регуляции — CLS (Close Loop Stimulation) и у 21 (46%) пациента, которым был имплантирован двухкамерный стимулятор с отключенной функцией CLS-стимуляции (P=0,0001). В исследовании с псевдорандомизированным сравнением [229] 5-летняя вероятность свободы от обмороков составила 81% в группе стимуляции и 53% в группе псевдорандомизированных пациентов (P=0,005; ОР=0,25). Наконец, исследование BioSync CLS (многоцентровое РКИ) продемонстрировало роль тилт-теста для отбора пациентов на ЭКС [228]. Пациенты старше 40 лет, у которых было как минимум два эпизода непрогнозируемых тяжелых рефлекторных обмороков в течение последнего года и тилт-индуцированный обморок с асистолией >3 сек. были рандомизированы в группы активной (63 пациента) и неактивной (64 пациента) двухкамерной ЭКС со стимуляцией в закрытом контуре. Исследование показало, что в течение медианы наблюдения, равной 11,2 мес., обмороки возникали значимо реже у пациентов в группе стимуляции чем в группе контроля (10 (16%) vs 34 (53%), соответственно; ОР 0,23; P=0,00005). Данное исследование поддерживает включение тилт-теста в список обследований для отбора пациентов с рефлекторными обмороками на ЭКС.

На основании результатов вышеперечисленных исследований имеется достаточно данных, подтверждающих необходимость улучшения класса показаний для ЭКС (II b класс >I класс) для пациентов старше 40 лет с асистолическим ответом >3 сек. на тилт-тест. На рисунке 8 приведены рекомендуемые показания к ЭКС. Несмотря на существующие основания для определения показаний к ЭКС для пациентов в возрасте ⩽40 лет, которые имеют те же критерии тяжести, что и пациенты старше 40 лет, Рабочая группа настоящих рекомендаций не может дать соответствующих рекомендаций из-за отсутствия данных клинических исследований с участием такой группы пациентов.

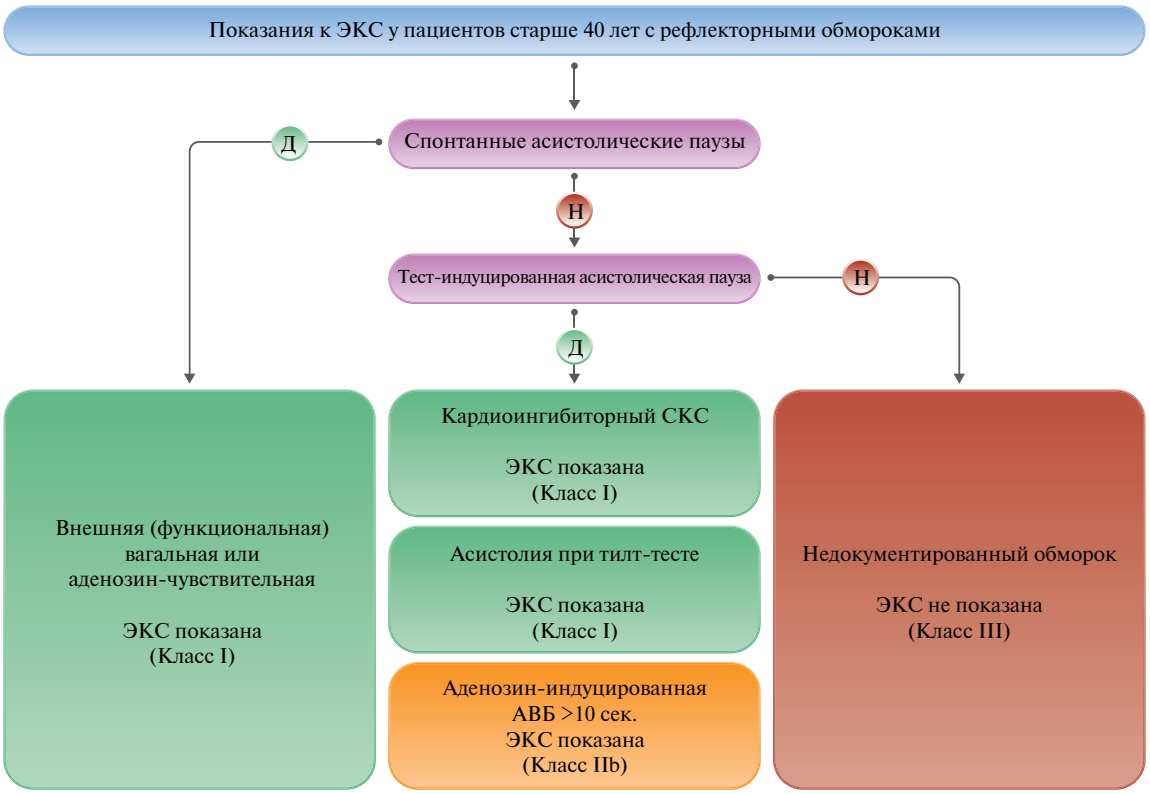


Рис. 8. Краткое изложение показаний к ЭКС у пациентов >40 лет с рефлекторными обмороками.
Примечание: адаптировано из Brignole et al. [62].
Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, СКС — синдром каротидного синуса, ЭКГ — электрокардиография.

Накоплено недостаточно данных, указывающих на то, что DDD стимуляция может приводить к уменьшению синкопальных состояний у пациентов с клиническими проявлениями аденозин-чувствительных обмороков [62]. В небольшом многоцентровом исследовании с тщательным отбором 80 пожилых пациентов с необъяснимыми непрогнозируемыми обмороками, у которых была индуцирована полная АВБ длительностью ⩾10 сек. на фоне болюсного ведения 20 мг аденозин трифосфата, DDD стимуляция привела к значительному уменьшению синкопальных состояний в течение 2 лет, с 69% в контрольной группе до 23% в исследуемой группе [230]. Наконец, ЭКС не показана при отсутствии документированного кардиоингибиторного обморока [231, 232].

5.4.2. Выбор режима и алгоритма стимуляции

Несмотря на недостаточную доказательную базу, DDD стимуляция более предпочтительна в клинической практике по сравнению с однокамерной ПЖ-стимуляцией для противодействия падению артериального давления и профилактики синкопальных состояний. У пациентов с вазовагальным обмороком, индуцированным во время тилт-теста, DDD стимуляция использовалась в основном с функцией ответа на резкое падение ЧСС (rate-drop response), обеспечивающей быстрый DDD ответ с повышенной частотой. Сравнение DDD со стимуляцией с замкнутым контуром регуляции и традиционной DDD проводилось в двух перекрестных исследованиях. В обоих исследованиях синкопальные состояния реже возникали при стимуляции с закрытым контуром регуляции как во время проведения тилт-теста [233], так и во время 18-мес. периода наблюдения [227]. Однако, до тех пор, пока не будет проведено параллельное исследование, нельзя дать никаких рекомендаций относительно выбора режима стимуляции (DDD с функцией ответа на резкое падение ЧСС или DDD со стимуляцией с замкнутым контуром регуляции) и его программирования.

Рекомендации по ЭКС у пациентов с рефлекторными обмороками

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Двухкамерная ЭКС показана для уменьшения повторных обмороков у пациентов старше 40 лет, с тяжелыми, непрогнозируемыми, рецидивирующими обмороками, у которых имеется: • документированная спонтанная симптомная асистолическая пауза >3 сек. или бессимптомная пауза >6 сек. на фоне синус-ареста или АВБ; или • кардиоингибиторный СКС; или • асистолический обморок на фоне тилт-теста [62, 219, 220, 226, 228, 229].	I	A

Двухкамерная ЭКС может быть рассмотрена для уменьшения эпизодов обмороков у пациентов с клиническими проявлениями аденозин-чувствительного обморока [230].	IIb	B
ЭКС не показана при отсутствии документированного кардиоингибиторного рефлекса [231, 232]	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, СКС — синдром каротидного синуса, ЭКС — электрокардиостимуляция,

5.5. Электрокардиостимуляция при предполагаемой (недокументированной) брадикардии

У пациентов с рецидивирующими необъяснимыми обмороками и падениями после проведения обычного обследования, вместо эмпирической ЭКС следует рассмотреть возможность применения ИПР с целью регистрации спонтанного эпизода [62].

5.5.1. Рецидивирующие недиагностированные синкопальные состояния

Отсутствие доказательной базы и негативные результаты небольших исследований [234, 235] являются подтверждением неэффективности ЭКС у пациентов с необъяснимыми обмороками, у которых при обследовании не было выявлено каких-либо нарушений проводимости. Таким образом, ЭКС не рекомендована до тех пор, пока не установлен диагноз (рис. 8).

5.5.2. Рецидивирующие падения

Около 15-20% необъяснимых падений могут возникать за счет синкопальных состояний на фоне возможной брадиаритмии. Ретроградная амнезия, которая чаще возникает у пожилых пациентов после падения, является причиной неправильной интерпретации событий [62]. Тактика ведения пациентов с необъяснимыми падениями должна быть аналогичной необъяснимым обморокам (см. раздел 5.4.1). В двойном слепом РКИ [236] ЭКС не была эффективной в отношении профилактики синкопальных состояний у пациентов с необъяснимыми падениями, у которых гиперчувствительность каротидного синуса не может быть причиной обморока.

Рекомендации по ЭКС у пациентов с предполагаемыми (недокументированными) обмороками и необъяснимыми падениями

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с рецидивирующими необъяснимыми падениями следует проводить такое же обследование, как у пациентов с необъяснимыми обмороками [62].	IIa	C
ЭКС не рекомендована пациентам с необъяснимыми падениями при отсутствии любых документированных показаний [236].	IIb	B
ЭКС не рекомендована пациентам с необъяснимыми обмороками без подтвержденных ДСУ и нарушения проводимости [234, 235].	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ДСУ — дисфункция синусового узла, ЭКС — электрокардиостимуляция,

6. Сердечная ресинхронизирующая терапия

6.1. Эпидемиология, прогноз и патофизиология сердечной недостаточности, предопределяющая показания к сердечной ресинхронизирующей терапии с бивентрикулярной стимуляцией

Распространенность СН в развитом мире составляет 1-2% взрослого населения, увеличиваясь ⩾10% среди пациентов >70 лет [237]. Распространенность СН увеличивается (на 23% за последнее десятилетие по данным одного исследования) в основном из-за старения населения, при этом возрастная заболеваемость фактически снижается [238-241]. Известны три различных фенотипа СН на основании измеренной ФВ ЛЖ (<40%, СН с низкой ФВ (СНнФВ); 40-49%, СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ); ⩾50%, СН с сохранной ФВ (СНсФВ)) [242]. СРТ клинически эффективна в основном у пациентов с СНнФВ и ФВ ЛЖ ⩽35%. Пациенты с СНнФВ составляют ~50% пациентов с СН, и это менее распространенный фенотип среди пациентов 70 лет и старше. Прогноз при СН варьирует в зависимости от популяции. В современных клинических исследованиях с участием пациентов с СНнФВ, годичная смертность составляет ~6%, в то время как в крупных регистрах, годичная смертность превышает 20% у недавно госпитализированных пациентов по поводу СН. При этом смертность у стабильных амбулаторных пациентов с СН близка к 6% [243]. Концепция СРТ основана на том, что у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ нередко наблюдаются выраженные нарушения внутрижелудочковой проводимости с преобладанием продолжительности QRS >120 мс в 25-50% случаев и БЛПНПГ в 15-27% случаев. Более того, у таких пациентов АВ-диссинхрония часто сочетается с удлинением интервала PR на поверхностной ЭКГ [244-246]. Описанные электрические аномалии могут вызывать атриовентрикулярную, межжелудочковую и внутрилевожелудочковую механическую диссинхронию [247, 248].

Рекомендации по СРТ основаны на результатах крупных РКИ, большинство из которых (~60%) было выполнено с участием пациентов с СНнФВ и СР. СРТ рекомендуется (в дополнении к оптимальной медикаментозной терапии) только в определенных группах пациентов с СН, большинство из которых имеют симптомную СН, СР, сниженную ФВ ЛЖ

и длительность комплекса QRS ⩾130 мс. СРТ можно также рассматривать для пациентов с СНнФВ ЛЖ, с III или IV функциональным классом (ФК) СН по New York Heart Association (NYHA) при ФП и длительностью комплекса QRS ⩾130 мс при условии достижения эффективной бивентрикулярной стимуляции или ожидаемого восстановления СР. Также можно рассматривать обновление системы ЭКС или ИКД у пациентов с СНнФВ с прогрессирующим течением СН и значительной долей желудочковой стимуляции. Недавнее исследование в США, в ходе которого получена репрезентативная оценка всей популяции госпитализированных пациентов в США, показало что за 10 лет (2003-2012) было имплантировано 378 247 устройств СРТ-Д, что составляет приблизительно 40000 устройств в год или 135 устройств на 1 млн населения в год [249]. В Европе по данным предыдущей оценки сообщалось о приблизительно 400 пациентах на 1 млн населения в год, которые могут подходить по показаниям на СРТ. По выполненным расчетам распространенность пациентов с СН и ФВ ЛЖ ⩽35% составила 35%, у 41% из которых длительность комплекса QRS была ⩾120 мс. Переход к более высокому порогу длительности QRS в 130 мс несколько снизит приведенные значения распространенности [250, 251]. В Швеции недавний опрос 12807 пациентов с СНнФВ показал, что 7% пациентов получили СРТ, и у 69% пациентов не было показаний к имплантации СРТ, в то время как 24% пациентам имплантация СРТ была показана, но не была выполнена. Эти данные подчеркивают недостаточную имплантацию устройств СРТ [252, 253]. Наконец, Рабочая группа подчеркивает необходимость совместного с пациентом принятия решения об имплантации СРТ.

6.2. Показания к сердечной ресинхронизирующей терапии: пациенты с синусовым ритмом

СРТ улучшает сердечную функцию, симптомы и самочувствие пациентов, а также снижает морбидность и смертность при правильном отборе пациентов с СН. СРТ также улучшает продолжительность и качество жизни пациентов с умеренной и тяжелой СН. Преимущества СРТ были доказаны у пациентов с II, III и IV ФК NYHA [37, 39, 40, 254-266]. И наоборот, имеются довольно ограниченные данные о пользе СРТ у пациентов с ишемической кардиомиопатией и I ФК NYHA [40, 265]. В исследовании MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation with Cardiac Resynchronization Therapy) [265], 265 (7,8%) из 1820 пациентов имели I ФК NYHA и ишемическую кардиомиопатию. При 7-летнем наблюдении подгруппа пациентов с БЛНПГ, I ФК NYHA и ишемической кардиомиопатией продемонстрировала незначимую тенденцию к снижению риска смерти от всех причин (относительный риск 0,66, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30-1,42; P=0,29). Таким образом, настоящие рекомендации по СРТ применимы ко всем пациентам с II-IV ФК NYHA любой этиологии.

Исследования MUSTIC (MUltisite STimulation In Cardiomyopathies) [256, 257], MIRACLE (Multicenter Insync RAndomized Clinical Evaluation), PATH-CHF I и II (PAcing THerapies in Congestive Heart Failure) [58, 254, 255, 259], COMPANION (COmparison of Medical therapy, PAcing aNd defibrillatION) [260] и CARE-HF (CArdiac REsynchronization in Heart Failure) [39, 261] сравнивали эффект СРТ с оптимальной медикаментозной терапией у пациентов с III или IV ФК NYHA; наоборот, большинство недавних исследований сравнивали СРТ-Д с ИКД в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии у пациентов со II ФК NYHA [37, 40, 262-266]. Несколько исследований сравнивали СРТ с функцией ЭКС (СРТ-Р) с традиционной ЭКС [190, 267, 268]. Большинство исследований по СРТ указывают на то, что следует отбирать пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35%, однако исследования MADIT-CRT [40] и RAFT (Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial) [37] включали пациентов с ФВ ЛЖ⩽30%, а исследование REVERSE (REsynchronization reVErses Remodelling in Systolic left vEntricular dysfunction) с ФВ ЛЖ ⩽40% [262]. Относительно небольшое количество пациентов с ФВ ЛЖ 35-40% были рандомизированы в исследованиях, но метаанализ данных отдельных участников не свидетельствует об уменьшении эффективности СРТ в этой группе пациентов [33].

Не все пациенты отвечают на СРТ. Некоторые показатели являются предикторами уменьшения объема желудочков (обратное ремоделирование) и улучшения заболеваемости и смертности. Ширина комплекса QRS является предиктором ответа на СРТ и критерием включения во все РКИ (для ЭКГ критериев БЛНПГ и БПНПГ см. табл. 1 в Дополнительных данных). Морфология комплекса QRS была ассоциирована с положительным ответом на СРТ. Несколько исследований показали, что пациенты с морфологией QRS по типу БЛНПГ лучше отвечают на СРТ, чем пациенты без морфологии БЛНПГ. Sipahi I, et al. [269, 270] провели метаанализ 33 клинических исследований, изучающих влияние морфологии QRS на СРТ, но только в 4 исследованиях (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, и RAFT) оценивали исходы в зависимости от морфологии QRS. При оценке влияния СРТ на комбинированные нежелательные клинические точки у 3349 пациентов с БЛНПГ, авторы отметили 36% снижение рисков у пациентов с СРТ (относительный риск, 0,64, 95% ДИ 0,52

0,77; P<0,00001). Однако, такие положительные результаты не наблюдались у пациентов с нарушениями проводимости, отличными от БЛНПГ (относительный риск 0,97, 95% ДИ 0,82-1,15; P<0,75). При исключении из анализа исследований с ИКД (CARE-HF и COMPANION) преимущества от СРТ все еще наблюдались у пациентов с БЛНПГ (P<0,000001). В метаанализе, исключившем исследования COMPANION и MADIT-CRT, БЛНПГ не проявила себя как предиктор летального исхода, в отличие от длительности комплекса QRS [266]. В недавнем крупном метаанализе 5 РКИ (COMPANION, CARE-HF, MADIT-CRT, RAFT, и REVERSE), включившем 6523 участника (1755 пациентов с морфологией QRS, отличной от БЛНПГ) СРТ не была ассоциирована с уменьшением смертности и/или госпитализаций по поводу СН у пациентов без БЛНПГ (ОР, 0,99, 95% ДИ 0,82-1,2) [271]. Поскольку почти во всех исследованиях и *post-hoc* анализах благоприятного влияния морфологии QRS на эффективность СРТ пациенты были объединены в категорию "без БЛНПГ", невозможно предоставить отдельные рекомендации по СРТ у пациентов с диффузными нарушениями внутрижелудочковой проводимости и БПНПГ [272-277]. Пациенты с БПНПГ не получают положительного эффекта от СРТ [278], если у них нет так называемой маскированной БЛНПГ на ЭКГ [277], характеризующейся широким, двухпиковым, иногда зазубренным зубцом R в I и aVL отведениях в сочетании с отклонением электрической оси влево. У этих пациентов решающим является индивидуальное позиционирование ЛЖ электрода.

В последнее время появилось представление о возможной роли удлиненного интервала PR у пациентов с СН без БЛНПГ. Несколько одноцентровых исследований и два post-hoc анализа крупных РКИ (COMPANION и MADIT-CRT) продемонстрировали потенциальную пользу от имплантации СРТ у этой группы пациентов [244, 279, 280]. В MADIT-CRT подгрупповой анализ пациентов без БЛНПГ, у которых был зарегистрирован удлиненный интервал PR, продемонстрировал 73% уменьшение риска СН или смерти и 81% снижение риска смерти от всех причин по сравнению с ИКД [279]. У пациентов без БЛНПГ с нормальным PR интервалом, СРТ-Д ассоциирована с тенденцией к увеличению риска СН и смерти, и более чем двукратным увеличением смертности по сравнению с ИКД, что свидетельствует о значимом двустороннем взаимодействии. Однако данные очень ограничены чтобы давать рекомендации [279]. Результаты исследований MADIT-CRT, REVERSE, и RAFT указывают на то, что пациенты с БЛНПГ будут иметь положительный ответ на СРТ независимо от длительности комплекса QRS, и что нельзя четко определить пороговое значение для того, чтобы исключить пациентов, которые потенциально не ответят на СРТ в соответствии с длительностью комплекса QRS [272, 273, 275]. Наоборот, клиническая польза от СРТ у пациентов без БЛНПГ очевидна при длительности комплекса ⩾150 мс. Важно отметить, что как показано в долгосрочном исследовании MADIT-CRT и RAFT клиническая польза у пациентов с QRS <150 мс появляется при последующем наблюдении [265, 273].

Исследование Echo-CRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy) показало возможный клинический вред от СРТ когда применяется ЭхоКГ-показатель механической диссинхронии у пациентов с длительностью QRS <130 мс [264, 281]. Поэтому отбор пациентов на СРТ, основанный исключительно на данных визуализации сердца, категорически не рекомендуется у пациентов с так называемым "узким" комплексом QRS (т.е. <130 мс).

Обобщенные данные пациентов трех исследований, сравнивающих СРТ-Д и ИКД в основном у пациентов со II ФК NYHA показали, что пациенты женского пола отвечают на СРТ лучше, чем пациенты мужского пола [282]. В метаанализе, проведенном управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, Zusterzeel R, et al. [283] обнаружили, что основное различие наблюдается у пациентов с БЛНПГ и длительностью QRS 130-149 мс. В этой группе у женщин наблюдалось снижение показателей СН и смертности на 76% [абсолютная разница между СРТ-Д и ИКД, 23% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,11-0,53; P<0,001)] и снижение смертности также на 76% (абсолютная разница 9% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,06-0,89; P=0,03)), в то время как мужской пол не был ассоциирован со значимым улучшением показателей смертности и СН (абсолютная разница 4% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,60 1,21; P=0,38)) или только смертности (абсолютная разница 2% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,49 1,52; P=0,60)). Вероятное объяснение положительного ответа на СРТ у пациентов женского пола может быть связан с половыми различиями размера ЛЖ, поскольку связанные с полом различия исчезают, когда длительность QRS уменьшается при нормализации конечно-диастолического объема ЛЖ [284]. Недавно, компьютерные модели подтвердили, что различия в размере ЛЖ, связанные с полом, объясняют и различия в длительности QRS, и предоставили возможное механистическое объяснение половых различий ответа на СРТ [285, 286]. Модели, создаваемые для небольших размеров ЛЖ у пациентов женского пола и СРТ, предсказывает, что пороговые значения длительности QRS у женщин на 9-13 мс ниже. Как и в случае с другими параметрами ЭКГ (например, интервал QT и корригированный интервал QT), вполне вероятно, что длительность QRS также должна отражать гендерные различия.

ЭКГ критерии нарушений внутрижелудочковой проводимости, морфологии QRS по типу БЛНПГ и без БЛНПГ ранее не были определены и представлены в исследованиях СРТ [287, 288]. Также не сообщалось о способе измерения длительности QRS (автоматический или ручной, и аппарат для записи ЭКГ). Однако, выбор критериев ЭКГ вероятно влияет на твердые конечные точки [287-290]. Аналогичным образом было показано, что способ записи ЭКГ и производитель аппарата ЭКГ могут влиять на автоматически измеренную длительность QRS.

Наконец, СРТ следует рассматривать у пациентов, получающих оптимальную медикаментозную терапию, включая бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. В исследовании возникает вопрос о сроках определения показаний к СРТ, поскольку эффективность медикаментозного лечения у пациентов с БЛНПГ может быть ограничена и предполагает более ранее рассмотрение СРТ [291]. Более того, несмотря на то что назначение сакубитрил/валсартана, ивабрадина и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 рекомендовано в повседневной клинической практике, следует подчеркнуть, что в ключевых исследованиях, документально подтверждающих эффективность этих препаратов, было мало пациентов с показаниями к СРТ. Таким образом, нет убедительных данных в пользу обязательного применения вышеперечисленных препаратов перед определением показаний к СРТ [292-295].

Рекомендации по СРТ у пациентов с СР

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Морфология QRS БЛНПГ		
СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН на СР с ФВ ЛЖ⩽35%, длительностью QRS ⩾150 мс, и морфологией QRS с БЛНПГ несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов, снижения морбидности и смертности [37, 39, 40, 254-266, 283, 284].	I	A
СРТ следует рассматривать у симптомных пациентов с СН на СР с ФВ ЛЖ⩽35%, длительностью QRS 130-149 мс и морфологией QRS по типу БЛНПГ несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов, снижения морбидности и смертности [37, 39, 40, 254-266, 283, 284].	IIa	B
Морфология QRS отличная от БЛНПГ		
СРТ следует рассматривать у симптомных пациентов с СН на СР с ФВ ЛЖ⩽35%, длительностью QRS ⩾150 мс и морфологией QRS, отличной от БЛНПГ несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов, снижения морбидности и смертности [37, 39, 40, 254-266, 283, 284].	IIa	B
СРТ можно рассматривать у симптомных пациентов с СН на СР с ФВ ЛЖ⩽35%, длительностью QRS 130-149 мс, морфологией QRS, отличной от БЛНПГ несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения морбидности [273-278, 281].	IIb	B
Длительность QRS		
СРТ не показана пациентам с СН и длительностью QRS <130 мс без показаний к стимуляции ПЖ [264, 282].	III	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса.

6.3. Пациенты с фибрилляцией предсердий

В этом разделе рассматриваются показания к СРТ у пациентов с персистирующей и постоянной ФП, которым аблация ФП не показана по причине предполагаемой низкой эффективности или неудачных попыток аблации ФП в прошлом. Аблация ФП, по некоторым данным, способствует улучшению ФВ ЛЖ и уменьшению числа госпитализаций по поводу СН у отдельных пациентов. В особенности, аблация ФП рекомендуется для устранения дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП, когда независимо от симптоматики существует высокая вероятность возникновения тахикардия-индуцированной кардиомиопатии [296]. Поэтому следует рассмотреть имплантацию СРТ пациентам с персистирующей ФП и СНнФВ в случае, если пациент отказывается от аблации ФП, или она не может быть выполнена. Рекомендации по контролю частоты ритма и аблации АВС рассмотрены в Рекомендациях ЕОК по лечению ФП [296].

6.3.1. Пациенты с ФП и СН, которые являются кандидатами для СРТ

Эффективная бивентрикулярная стимуляция является ключевым фактором благоприятного ответа на СРТ. Отсутствие регулярности ритма и высокая ЧЖС на фоне ФП могут препятствовать достижению эффективной бивентрикулярной стимуляции. ФП может приводить к уменьшению числа эффективных бивентрикулярных захватов за счет появления спонтанных, сливных или псевдо-сливных комплексов. Высокий процент бивентрикулярной стимуляции не достигается у двух третей пациентов с персистирующей или постоянной ФП [297].

Данные крупных регистров показывают, что пациенты с ФП, получающие СРТ, имеют повышенный риск смерти, несмотря на коррекцию клинических данных [297-299]. У большинства пациентов с ФП и нормальным АВ-проведением адекватная бивентрикулярная стимуляция может быть достигнута только путем аблации АВС [300-302]. Подгруппа исследования RAFT [300] не смогла продемонстрировать преимущества СРТ без выполнения аблации АВС в отношении комбинированной конечной точки, включающей смерть или госпитализации по поводу СН; кроме того, только у 47% пациентов уровень бивентрикулярной стимуляции достигал >90%.

Решение об аблации АВС все еще остается предметом дискуссий, но большинство исследований показали улучшение функции ЛЖ, функционального статуса пациентов, переносимости ФН и выживаемости (как и у пациентов с СР) [301]. Gasparini M, et al. [302] сравнили общую смертность у пациентов с ФП и выполненной аблации АВС (n=443) и пациентов с ФП, которые получали препараты, замедляющие ЧСС (n=895), с общей смертностью в группе пациентов с СР (n=6046). Долгосрочная выживаемость в группе пациентов с ФП и аблацией АВС не отличалась от таковой в группе пациентов на СР (ОР 0,93); смертность была выше среди пациентов с ФП, которые получали терапию препаратами, замедляющими ЧСС (ОР 1,52). Наиболее распространенными ритмурежающими препаратами при ФП, являются бета-адреноблокаторы. Несмотря на их безопасное применение у пациентов с ФП и СНнФВ, они не обязательно оказывают такой же благоприятный эффект, как у пациентов с СР [303], а соотношение пользы и риска зависит от других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [304, 305]. В систематическом обзоре и метаанализе [306] было показано, что выполнение аблации АВС по сравнению с невыполнением привело к снижению смертности на 37%, а нейтрального ответа на СРТ на 59% у пациентов с бивентрикулярной стимуляцией <90%, и не показало никаких преимуществ у пациентов с бивентрикулярной стимуляцией >90%. Tolosana JM, et al. наблюдали такое же число респондеров (определяемых по уменьшению конечного-систолического объема ЛЖ >10%) среди пациентов с ФП, которым была выполнена аблация АВС или были назначены ритмурежающие препараты, и среди пациентов на СР, у которых была достигнута адекватная бивентрикулярная стимуляция (97, 94 и 97%, соответственно) [307]. Важно отметить, что у пациентов с ФП и СРТ, аблация АВС не вызывала улучшение выживаемости по сравнению с ритмурежающей терапией, когда адекватная бивентрикулярная стимуляция была достигнута либо с помощью аблации (97%), либо с помощью лекарственных препаратов (94%) [308].

В заключение, несмотря на слабую доказательную базу из-за отсутствия крупных РКИ, преобладающее мнение экспертов указывает на пользу применения СРТ у пациентов с постоянной ФП и СНнФВ III и IV ФК NYHA по тем же показаниям, что и для пациентов на СР, при условии, что аблация АВС выполняется тем пациентам, у которых не достигается целевой процент бивентрикулярной стимуляции из-за ФП (<90-95%) (рис. 9). Однако причиной недостаточной бивентрикулярной стимуляции могут быть частые преждевременные желудочковые сокращения, которые можно устранить с помощью лекарственных препаратов или аблации, прежде чем определять показания к аблации АВС. Важно отметить, что процент бивентрикулярной стимуляции в основном определяется по данным имплантированного устройства и не всегда точно отражает процент эффективных бивентрикулярных захватов. Холтеровское мониторирование может помочь оценить реальный процент эффективной бивентрикулярной стимуляции [309, 310]. Был разработан новый алгоритм, который может непрерывно оценивать эффективную бивентрикулярную стимуляцию [311].

Для пациентов с постоянной ФП нет данных, подтверждающих различие в величине ответа на СРТ в зависимости от морфологии и длительности QRS комплекса с отсечкой в 150 мс.

Важно помнить, что данные о пациентах с СНнФВ II ФК NYHA ограничены.

6.3.2. Пациенты с неконтролируемой ЧСС, которые являются кандидатами для аблации АВС (независимо от длительности QRS комплекса)

Следует рассмотреть возможность аблации АВС с целью контроля частоты ритма у пациентов без ответа на интенсивную терапию контроля ритма и ЧСС, или если пациенты не переносят ее, или не подходят для аблации ФП, принимая во внимание, что данная группа больных станет ЭКС-зависимой [296]. Аблация АВС в сочетании с СРТ может быть более предпочтительной в сравнении с аблацией ФП у пациентов с выраженной симптоматикой на фоне постоянной ФП и как минимум одной госпитализацией по поводу СН [296].

Аблация АВС и постоянная стимуляция из верхушки ПЖ (ВПЖ) обеспечивают высокоэффективный контроль частоты и регулярность желудочковых ответов на фоне ФП, а также улучшают симптомы у отдельных пациентов [192]. Крупное исследование с группой контроля, подобранной по методу подбора по индексу соответствия [194], показало уменьшение общей смертности на 56% у пациентов, перенесших аблацию АВС, по сравнению с пациентами, которым проводился контроль ЧСС. Класс показаний IIA предусмотрен в Рекомендациях ЕОК 2020г по ФП [296].

Обратной стороной стимуляции ПЖ, является то, что она вызывает диссинхронию ЛЖ у 50% пациентов [312], и это может приводить к ухудшению симптомов СН у некоторых пациентов. У большинства пациентов аблация АВС улучшает ФВ ЛЖ даже при верхушечной стимуляции ПЖ за счет уменьшения дисфункции ЛЖ, индуцированной тахикардией, которая обычно наблюдается у таких пациентов. СРТ может предотвращать вызванную стимуляцией ПЖ диссинхронию ЛЖ. Многоцентровое проспективное РКИ Ablate and Pace in Atrial Fibrillation (APAF) [313], в которое было включено 186 пациентов, которым после имплантации СРТ или постоянного И-ЭКС была

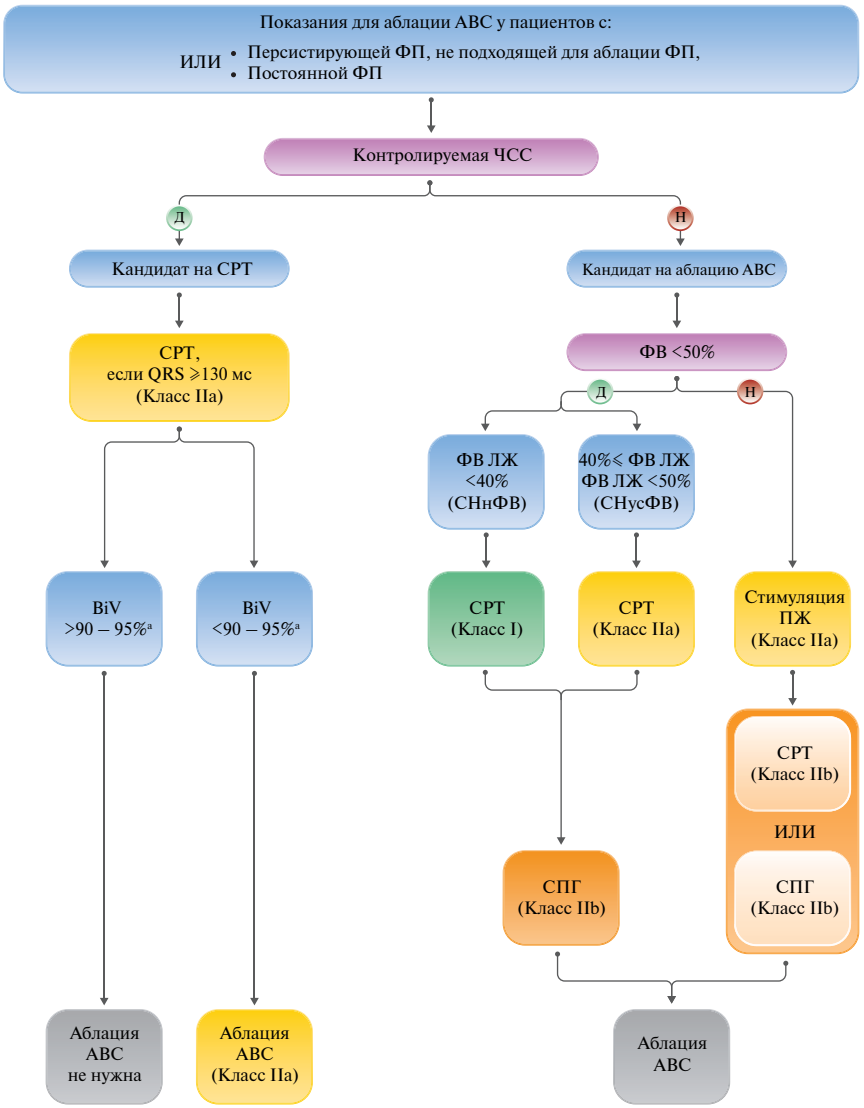


Рис. 9. Показания к аблации АВС у пациентов с симптомной постоянной ФП или персистирующей ФП, неподходящей для катетерной аблации.
Примечание: [a] — из-за быстрого желудочкового ответа. Рисунок основан на Рекомендациях ЕОК по фибрилляции предсердий [296].
Сокращения: АВС — атриовентрикулярное соединение, ПЖ — правый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, BiV — бивентрикулярная стимуляция.

выполнена аблация АВС. В течение среднего периода наблюдения 20 мес. СРТ привела к значительному (63%) уменьшению количества пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки, включавшей смерть по причине декомпенсации СН, госпитализации по поводу СН или декомпенсацию СН. Благоприятные эффекты СРТ были аналогичными у пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35%, ФК ХСН (NYHA) ⩾III и длительностью комплекса QRS ⩾120 мс и у других пациентов с ФВ ЛЖ >35%, ФК ХСН NYHA <III и узким комплексом QRS. По сравнению с группой стимуляции ПЖ количество респондеров в группе СРТ увеличилось с 63% до 83% (P=0,003) [314]. Метаанализ 696 пациентов из 5 клинических исследований показал уменьшение числа госпитализаций по поводу СН на 62% и умеренное увеличение ФВ ЛЖ в сравнении со стимуляцией ПЖ, при этом не было выявлено увеличения дистанции ходьбы по тесту с шестиминутной ходьбой и улучшения качества жизни по Миннесотскому опроснику [315]. В клиническом исследовании APAF-CRT пациенты пожилого возраста (n=102, средний возраст 72 года) с постоянной формой ФП, узким комплексом QRS (⩽110 мс), госпитализированных по крайней мере 1 раз по поводу декомпенсации СН в предыдущем году были рандомизированы в группу СРТ в сочетании с аблацией АВС и в группу фармакологического контроля ЧСС [195]. После периода наблюдения, который в среднем составил 16 месяцев, первичной комби-

нированной конечной точки, включавшей смерть по причине СН, госпитализации по поводу СН или декомпенсацию СН, достигли 10 пациентов (20%) в группе аблации АВС и СРТ и 20 пациентов (38%) в группе медикаментозной терапии (ОР 0,38; P=0,013). Такой результат в основном был обусловлен уменьшением числа госпитализаций по поводу СН. ОР составил 0,18 (P=0,01) у пациентов с ФВ ЛЖ ⩽35% и 0,62 (P=0,36) у пациентов с ФВ ЛЖ >35%. Кроме того, у пациентов, которым была выполнена аблация АВС и имплантация СРТ, на 36% уменьшилось количество специфических симптомов и физических ограничений, связанных с ФП к концу 1 года наблюдения (P=0,004). В отличие от основной комбинированной конечной точки, более выраженное улучшение симптоматики наблюдалось у пациентов с ФВ ЛЖ >35% (P=0,0003).

В заключение, данные РКИ указывают на дополнительные преимущества имплантации СРТ пациентам со сниженной ФВ ЛЖ, которые являются кандидатами на аблацию АВС для контроля ЧСС, в виде уменьшения количества госпитализаций и улучшения качества жизни. Существуют данные, подтверждающие превосходство СРТ над стимуляцией ПЖ в отношении облегчения симптомов, но не в отношении смертности и госпитализаций пациентов с СНусФВ (рис. 9). Существуют данные, подтверждающие, что СРТ более значимо улучшает симптоматику пациентов с СНусФВ по сравнению со стимуляцией ПЖ, но не превосходит ее в отношении уменьшения смертности и числа госпитализаций (табл. 9).

6.3.3. Новые методы стимуляции при СРТ: роль стимуляции проводящей системы сердца

Изолированная СПГ или в сочетании со стимуляцией коронарного синуса представляет собой новую многообещающую технологию СРТ, подходящую пациентам, которым планируется аблация АВС [198, 199, 316-318]. Нетрадиционная СРТ, при которой выполняется СПГ и стимуляции вены коронарного синуса (так называемая “Гис-оптимизированная СРТ”) или СПГ, по сравнению с традиционной СРТ, могут обеспечить достижение более узкого комплекса QRS с “псевдо-нормальной” морфологией электрической оси сердца, улучшение ЭхоКГ-параметров механической ресинхронизации и более выраженный ранний клинический эффект [319-321]. В целом положительный ответ на СПГ зависит не от ФВ ЛЖ, а от возможности достижения узкого комплекса QRS, похожего на нативный QRS комплекс. Широкое распространение этого метода зависит от дальнейшего подтверждения его эффективности в крупных РКИ, а также от улучшения дизайна электродов, систем доставки и имплантируемых устройств (см. раздел 7).

Рекомендации по СРТ у пациентов с персистирующей и постоянной ФП

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациенты с постоянной ФП и ХСН, которые являются кандидатами для СРТ:		
1A) СРТ следует рассмотреть для пациентов с постоянной ФП, ХСН III и IV ФК и ФВ ЛЖ ⩽35% на фоне ОМТ и длительностью QRS ⩾130 мс, обеспечивая эффективную бивентрикулярную стимуляцию для уменьшения симптоматики, снижения морбидности и риска смерти [302, 306, 307, 322].	IIa	C
1B) Аблацию АВС следует выполнять при неполном достижении бивентрикулярной стимуляции на фоне ФП (<90-95%).	IIa	B
Пациенты с симптомной ФП и неконтролируемой ЧЖС, которые являются кандидатами для аблации АВС (независимо от длительности комплекса QRS):		
2A) Пациентам с СНнФВ рекомендуется СРТ [196, 197, 306, 308].	I	B
2B) Пациентам с СНусФВ следует рассмотреть СРТ вместо стимуляции ПЖ.	IIa	C
2C) Пациентам с СНсФВ следует рассмотреть возможность стимуляции ПЖ [188, 196, 323].	IIa	B
2D) Пациентам с СНусФВ можно рассмотреть имплантацию СРТ.	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка (⩾50%) в соответствии с Рекомендациями ЕОК по лечению хронической сердечной недостаточности 2021г [242], СНусФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (40-49%), ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

6.4. Пациенты с традиционными кардиостимуляторами и кардиовертерами-дефибрилляторами, которым необходимо обновление до устройств сердечной ресинхронизирующей терапии

Несколько исследований показали неблагоприятный эффект хронической стимуляции ПЖ, который заключается в прогрессировании симптомов СН или увеличении числа госпитализаций, который можно предотвратить путем программирования устройства и минимизации стимуляции ПЖ или путем обновления системы до СРТ [148, 183, 190, 324]. Ранее польза от обновления до устройств СРТ изучалась только в контролируемых наблюдательных исследованиях и регистрах [325-339], в которых сравнивали в основном обновление до СРТ с имплантацией СРТ *de novo*; в ранних небольших наблюдательных до/после СРТ исследованиях [340-346]; в перекрестных исследованиях [347-350], предоставивших ограниченные данные о клинических исходах.

На основании недавнего метаанализа наблюдательных исследований, в основном одноцентро-

вых [351], ЭхоКГ и клинический ответ, а также риск смерти или неблагоприятных событий, связанных с СН, были аналогичны у пациентов после имплантации СРТ *de novo* и обновления до СРТ; однако в предыдущих анализах подгрупп крупных проспективных РКИ, таких как RAFT [37], не было подтверждено улучшение показателей заболеваемости или смертности.

На клинические исходы также влияют клинические характеристики пациентов, направляемых для замены имплантированных устройств на устройства СРТ. По данным Европейского Опроса CRT II [352], крупномасштабного регистра и клинических характеристик предыдущих исследований [351], пациенты, которые были направлены на замену устройств на устройства СРТ отличались от пациентов, которым были имплантированы СРТ устройства *de novo*: это были в основном пациенты мужского пола, более старшего возраста (даже по сравнению с таковыми из РКИ), и у них было больше сопутствующих заболеваний, таких как ФП, ишемическая болезнь сердца, анемия и почечная недостаточность.

В среднем количество процедур обновления устройств составляет 23% от общего числа имплантаций СРТ, 60% обновлений традиционных систем ЭКС и 40% обновлений ИКД [352] в странах Европейского союза, с существенными региональными различиями по типу имплантированного устройства (СРТ или СРТ-Д) [352, 353].

Несколько исследований показали более высокую частоту осложнений, связанных с процедурой обновления устройств (6,8-20,9%) по сравнению с имплантацией СРТ *de novo* [339, 354]. Это не было подтверждено в недавнем анализе данных регистра, в котором частота осложнений была аналогична частоте осложнений при имплантации СРТ *de novo* [352]. Примечательно, что 82% этих процедур были выполнены в центрах с большим объемом операций.

Однако данных об уровне инфицирования и ревизиях электродов в отдаленном периоде после обновления устройств до СРТ недостаточно [354, 355].

Первое проспективное РКИ под названием BUDAPEST CRT Upgrade все еще продолжается, но возможно оно поможет ответить на эти вопросы [356].

Рекомендации по переходу от стимуляции ПЖ к СРТ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Следует рассмотреть замену имеющегося И-ЭКС или имплантированного кардиовертера-дефибриллятора на СРТ у пациентов с высоким процентом стимуляции ПЖ, ФВ ЛЖ ⩽35% и прогрессирующим течением СН несмотря на ОМТ [37, 148, 185, 190, 324-352].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — доля ПЖ-симуляции в 20%, рассматриваемая как значение, способное вызвать ЭКС-индуцированную СН, подтверждено данными наблюдательных исследований. Однако нет данных в пользу того, что какой-либо процент стимуляции ПЖ может считаться определяющим пределом, ниже которого стимуляция ПЖ безопасна, а выше которого — вредна.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

6.5. Электрокардиостимуляция у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка и традиционными показаниями к антибрадикардитической стимуляции

Три РКИ доказали превосходство бивентрикулярной стимуляции над правожелудочковой, которое выражалось в улучшении качества жизни, ФК СН и ЭхоКГ-параметров [190, 357, 358], у пациентов с умеренной и тяжелой СН, нуждающихся в антибрадикардитической стимуляции.

В исследовании BLOCK HF (Biventricular versus RV pacing in patients with AV block/ бивентрикулярная стимуляция против правожелудочковой у пациентов с АВБ) пациенты (n=691) с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (<50% по критериям включения, в среднем ФВ ЛЖ составила 42,9% в группе имплантации И-ЭКС), АВБ и показаниями к имплантации И-ЭКС (n=691) были независимо распределены на группы бивентрикулярной или правожелудочковой стимуляции с/без функции дефибрилляции и находились под наблюдением в среднем 37 мес. [190]. Первичные конечные точки (увеличение конечно-систолического объема ЛЖ на ⩾15%, нежелательные события, связанные с СН или смерть) были достоверно ниже в группе СРТ. Значимый положительный ответ на СРТ отмечался у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и высоким процентом стимуляции ПЖ. Согласно исследованию MOST (MOde Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction/ выбор режима стимуляции при ДСУ) [183] стимуляция ПЖ, равная или превышающая 40%, ассоциирована с повышенным риском госпитализаций по поводу СН или развитием ФП.

Для пациентов с сохранной ФВ ЛЖ существуют противоречивые данные о пользе СРТ в отношении госпитализаций по поводу СН. Преимуществ СРТ в отношении смертности также не было выявлено [166, 268, 323, 359]. Однако бивентрикулярная стимуляция предотвращала неблагоприятное ремоделирование, вызванное стимуляцией ПЖ, особенно в течение длительного периода наблюдения [323, 359, 360]. В любом случае неблагоприятное ремоделирование, вызванное стимуляцией ПЖ, может быть предотвращено бивентрикулярной стимуляцией, особенно в отдаленном периоде [323, 359, 360]. Одноцентровое исследование показало, что стимуляция ПЖ >20% была ассоциирована с патологическим ремоделированием ЛЖ у пациентов с АВБ и сохранной ФВ ЛЖ [188]. При определении показаний к имплантации СРТ особое внимание следует уде-

лять пациентам старческого возраста, учитывая высокий риск осложнений и стоимость процедуры.

Рекомендации по ведению пациентов с хронической СН и АВБ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
СРТ, а не ПЖ стимуляция рекомендуется пациентам с СНнФВ (<40%), независимо от ФК NYHA, при наличии показаний к желудочковой стимуляции и АВБ высокой градации для снижения морбидности. Настоящие показания включают и пациентов с ФП.	I	A

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

6.6. Преимущества имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с показаниями к сердечной ресинхронизирующей терапии

До сих пор не доказано преимущество СРТ-Д над СРТ-Р в отношении уменьшения смертности, в основном из-за отсутствия РКИ, дизайн которых бы сравнивал эти виды лечения. Несмотря на то, что СРТ-Д по сравнению с СРТ-Р может улучшать выживаемость пациентов за счет снижения аритмической смертности, возникают дополнительные риски, связанные с ИКД, такие как повреждения электродов и немотивированные разряды, а также увеличивается стоимость лечения.

COMPANION — единственное исследование, где пациенты были рандомизированы в группы CRT-P или CRT-Д, которое было исходно задумано для оценки эффективности СРТ по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией [260]. Особенно важно, что целью исследования не было сравнение CRT-ИКД и СРТ-ЭКС. Применение СРТ-Р ассоциировалось с незначительным снижением риска общей смертности (ОР 0,76, 95% ДИ 0,58-1,01; P=0,06), в то время как применение СРТ-Д было ассоциировано со значительным снижением риска на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,480,86; P=0,004). Анализ смертности от конкретных причин показал значимое уменьшение случаев ВСС у пациентов с СРТ-Д (ОР 0,44, 95% ДИ 0,23-0,86; P=0,02) по сравнению с CRT-P (ОР 1,21, 95% ДИ 0,7-2,07; P=0,50) [363].

Исследование CARE-HF показало достоверное уменьшение риска ВСС на 5,6% у пациентов СРТ-Р по сравнению с группой медикаментозной терапии [261]. В соответствии с полученными данными анализ подгрупп РКИ показал уменьшение желудочковых аритмий у пациентов с малосимптомной ХСН на фоне СРТ [364, 368]. Эти эффекты обнаруживались особенно у пациентов с положительным ответом на СРТ, в связи с чем было сделано предположение, что уменьшение риска ВСС вероятно связано со степенью обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ.

В результате метаанализов были сделаны различные выводы по этому поводу. В исследовании Al-Majed NS, et al. [369] улучшение выживаемости на фоне СРТ было в значительной степени обусловлено уменьшением смертности от СН, в то время как риск ВСС не был снижен. Lam SK, et al. [370] показали, что применение СРТ-Д способствовало значительному уменьшению смертности по сравнению с изолированной медикаментозной терапией (отношение шансов (ОШ) 0,57, 95% ДИ 0,40-0,80), но не влияло на смертность у пациентов с ИКД без СРТ (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,57-1,18) или у пациентов с СРТ-Р (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,60-1,22). В то же время недавний метаанализ 13 РКИ с участием более 12 000 пациентов показал, что применение СРТ-Д приводит к уменьшению общей смертности на 19% (95% ДИ 1-33%, без корректировок) по сравнению с СРТ-Р [275].

Некоторые недавние крупные наблюдательные исследования подчеркнули значимость этиологии СН для оценки потенциального преимущества СРТ-Д над СРТ-Р [371-373]. У пациентов с ишемической кардиомиопатией применение СРТ-Д было ассоциировано со значительным уменьшением риска общей смертности по сравнению с СРТ-Р. Однако эта разница не была обнаружена у пациентов с неишемической кардиомиопатией. Эти результаты согласуются с результатами исследования DANISH, в котором 1116 пациентам с СН и неишемической кардиомиопатией была назначена имплантация ИКД для первичной профилактики ВСС или стандартная медикаментозная терапия [374]. В обеих группах 58% пациентов также имели СРТ. Анализ подгрупп показал, что применение СРТ-Д не способствовало большему уменьшению смертности от всех причин по сравнению с СРТ-Р (ОР 0,91, 95% CI 0,64-1,29; P=0,59) при среднем периоде наблюдения 67,6 мес. Однако в большом многоцентровом регистре, в который было включено более 50000 пациентов, применение СРТ-Д было ассоциировано со значимо менее выраженной смертностью [375]. Сходные результаты были получены в недавнем исследовании когорты пациентов, подобранных по принципу псевдорандомизации, где применение CRT-Д было ассоциировано со значительно более низкой смертностью от всех причин по сравнению с CRT-P у пациентов с СН ишемической и неишемической этиологии в возрасте до 75 лет [376]. Кроме того, исследование CeRtiTuDe Cohort [377] показало, что выживаемость пациентов с СРТ-Д была выше в сравнении с СРТ-Р, но причина более высокой летальности в группе пациентов с СРТ-Р в основном не была ассоциирована с случаями ВСС. По данным итальянского многоцентрового СРТ регистра единственным независимым предиктором летального исхода было

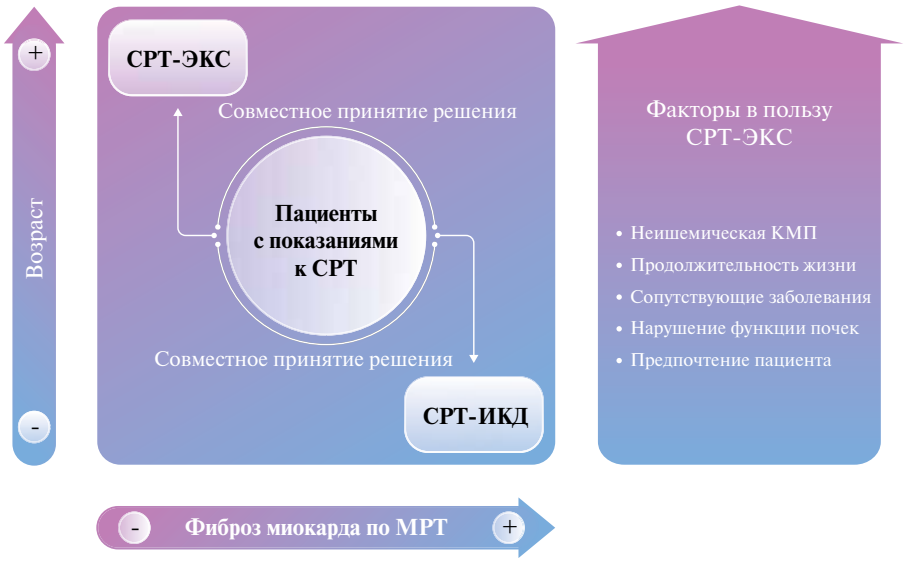


Рис. 10. Клиническая характеристика и предпочтения пациентов, которые следует учитывать при принятии решения между СРТ с функцией дефибриллятора и без функции дефибриллятора.
Сокращения: КМП — кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРТ-ИКД — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, СРТ-ЭКС — сердечная ресинхронизирующая терапия без функции дефибриллятора.

отсутствие ИКД [378]. Полученные данные исследований СРТ ограничены их наблюдательным дизайном. Ожидается, что новая важная информация по проблеме сравнения СРТ-Д и СРТ-Р будет получена из продолжающегося РКИ Re-evaluation of Optimal Re-synchronisation Therapy in Patients with Chronic Heart Failure/ Переоценка оптимальной сердечной ресинхронизирующей терапии у пациентов с ХСН (RESET-CRT; ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT03494933).

В заключение, данные проспективных РКИ отсутствуют, а имеющихся данных недостаточно для подтверждения преимуществ СРТ-Д перед СРТ-Р. Однако важно подчеркнуть, что в исследованиях СРТ при малосимптомной СН почти исключительно участвовали пациенты с ИКД [37, 40, 262], поэтому влияние СРТ на выживаемость без ИКД в этой конкретной группе сомнительно. Кроме того, данные наблюдений указывают на значительные преимущества в отношении выживаемости при применении СРТ-Д по сравнению с СРТ-Р у пациентов с ишемической кардиомиопатией, в то время как явных преимуществ у пациентов с неишемической кардиомиопатией не выявлено.

Дополнительные прогностические возможности, касающиеся риска возникновения желудочковых нарушений ритма сердца, могут быть получены путем определения характеристики рубцовых полей методом МРТ с контрастным усилением [379,380]. При обсуждении показаний к имплантации СРТ-Д или СРТ-Р особенно важно учитывать предикторы эффективности ИКД, такие как возраст и сопутствующие заболевания, ассоциированные с риском смерти и конкурирующие заболевания, ассоциированные с внезапной аритмической смертью. Таким образом, следует рассмотреть возможность добавления ИКД к СРТ особенно у молодых пациентов ишемической этиологии с хорошим прогнозом выживаемости и благоприятным профилем коморбидности или наличием фиброза миокарда (рис. 10). Более того, польза от ИКД определяется балансом между риском ВСС и риском смерти от других причин, а также сопутствующих заболеваний. Как правило, считается, что риск внезапной смерти от аритмии при первичной профилактике уменьшается на 1% в год.

Учитывая сложность вопроса и отсутствие четкой доказательной базы, особенно важно, чтобы выбор в пользу имплантации СРТ-Д и СРТ-Р основывался на совместном принятии решения пациентами и клиницистами с учётом медицинских фактов и индивидуальных особенностей пациента.

Рекомендации по добавлению дефибриллятора к СРТ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам, которые являются кандидатами на ИКД и показаниями к СРТ, рекомендуется имплантация СРТ-Д [260, 369, 370, 381].	I	A
Пациентам, которые являются кандидатами для СРТ, следует рассмотреть имплантацию СРТ-Д после индивидуальной оценки риска и совместного принятия решения [382, 383].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.
Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции.

6.7. Факторы, влияющие на эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии: роль методов визуализации

Роль визуализации сердца в отборе пациентов с СН на СРТ оценивалась в основном при анализе результатов наблюдательных исследований. Сердечная диссинхрония [384, 386], рубцовые зоны миокарда [387, 388], и зона наиболее поздней активации ЛЖ по отношению к расположению ЛЖ электрода [389, 390] были ассоциированы с ответом на СРТ. ФВ ЛЖ — единственный параметр, включенный в рекомендации по отбору пациентов для СРТ, является также ключевым параметром для определения типа СН (ФВ ЛЖ <40% при СНнФВ; ФВ ЛЖ 40-49% при СНусФВ; и ФВ ЛЖ ⩽50% при СНсФВ) [242]. ЭхоКГ является методом выбора для оценки ФВ ЛЖ. Однако, следует рассмотреть возможность выполнения МРТ в случаях, когда акустическое окно не позволяет точно оценить ФВ ЛЖ, а внутривенное введение контраста противопоказано [242]. Визуализация деформации с помощью стрейн-ЭхоКГ или МРТ для количественной оценки систолической функции ЛЖ имеет высокую прогностическую ценность при ХСН и позволяет оценить механическую диссинхронию ЛЖ [384, 391-393]. МРТ с ОКД (показывает наличие рубцовой ткани миокарда) лучше других методов позволяет дифференцировать ишемическую и неишемическую кардиомиопатии [394]. Локализация (заднебоковая) и протяженность (трансмуральное или нетрансмуральное повреждение и процентная доля от массы ЛЖ), определяемые при МРТ с ОКД или при помощи других ядерных методах диагностики, влияют на эффективность СРТ [380, 387, 395, 396]. Тяжелая митральная регургитация [397], отсутствие электромеханической диссинхронии ЛЖ [384, 385-392] и систолическая дисфункция ПЖ [398] были ассоциированы с менее выраженным улучшением клинической симптоматики и выживаемости после имплантации СРТ. Многочисленные методики визуализации были протестированы для оценки механической диссинхронии ЛЖ, однако большинство показателей диссинхронии ЛЖ не проверялись в РКИ с участием пациентов с СНнФВ и широким QRS [399]. Септальный флеш (septal flash) и апикальное покачивание (apical rocking) [400], различия во времени распространения возбуждения на основе радиальной деформации и паттернов региональной продольной деформации [384, 392, 401-403], неинвазивное и инвазивное ЭКГ картирование [385, 404] и векторная ЭКГ [405] были предложены в качестве новых методов, позволяющих прогнозировать ответ на СРТ. Кроме того, оценка функции ЛЖ при помощи метода отслеживания пятна (Speckle Tracking Echocardiography), была ассоциирована с выживаемостью пациентов с СРТ [406]. Для поиска целевой коронарной вены, в которую будет имплантирован ЛЖ электрод, выполняется венография. РКИ попрежнему не показывают преимуществ имплантации левожелудочкового электрода с использованием знаний, полученных с помощью методов визуализации (выявление зоны рубца, зоны наиболее поздней активации) по сравнению со стандартной практикой [389, 390, 407, 408]. Первоначальный опыт использования искусственного интеллекта для объединения клинических, электрических и визуализирующих параметров с целью выявления фенотипов пациентов, которым будет полезна СРТ, является многообещающим, но необходимы дополнительные данные [409].

Значимая вторичная митральная регургитация (умеренная и тяжелая) является частой находкой у кандидатов на СРТ, и как было показано, влияет на долгосрочную выживаемость и эффективность СРТ [406, 410]. СРТ вызывает уменьшение митральной регургитации в 40% случаев [406]. Однако у 60% пациентов значимая митральная регургитация не устраняется, и при длительном наблюдении прогрессирование основного заболевания приводит к дальнейшему ухудшению функции митрального клапана и неблагоприятному прогнозу. Данные регистров показали, что транскатетерная пластика митрального клапана по методике “край в край” улучшает ответ на СРТ [411-414]. Однако результаты недавних РКИ с участием пациентов, у которых сохранялась симптомная тяжелая вторичная митральная регургитация на фоне оптимальной медикаментозной терапии и имплантации СРТ при наличии показаний, не показали положительного эффекта транскатетерной пластики митрального клапана по методике “край в край” [415, 416].

Таким образом, отбор пациентов для СРТ с помощью методов визуализации ограничивается определением ФВ ЛЖ, тогда как как оценка других факторов, таких как протяженность рубцовой зоны миокарда, наличие митральной регургитации или систолической дисфункции ПЖ играет важную роль в выявлении потенциальных пациентов, которые не ответят на лечение и которым может потребоваться дополнительное лечение (например, вмешательство на митральном клапане).

Альтернативы традиционной стимуляции коронарного синуса для СРТ (эпикардиальная, эндокардиальная стимуляция) описаны в разделе 6.1 и в разделе Дополнительных данных.

7. Альтернативные стратегии и зоны стимуляции

Альтернативные зоны стимуляции ПЖ (противопоставляемые верхушечной стимуляции ПЖ), включают выходной тракт ПЖ, средние и базальные отделы межжелудочковой перегородки (МЖП), СПГ, парагисиальную стимуляцию и стимуляцию области

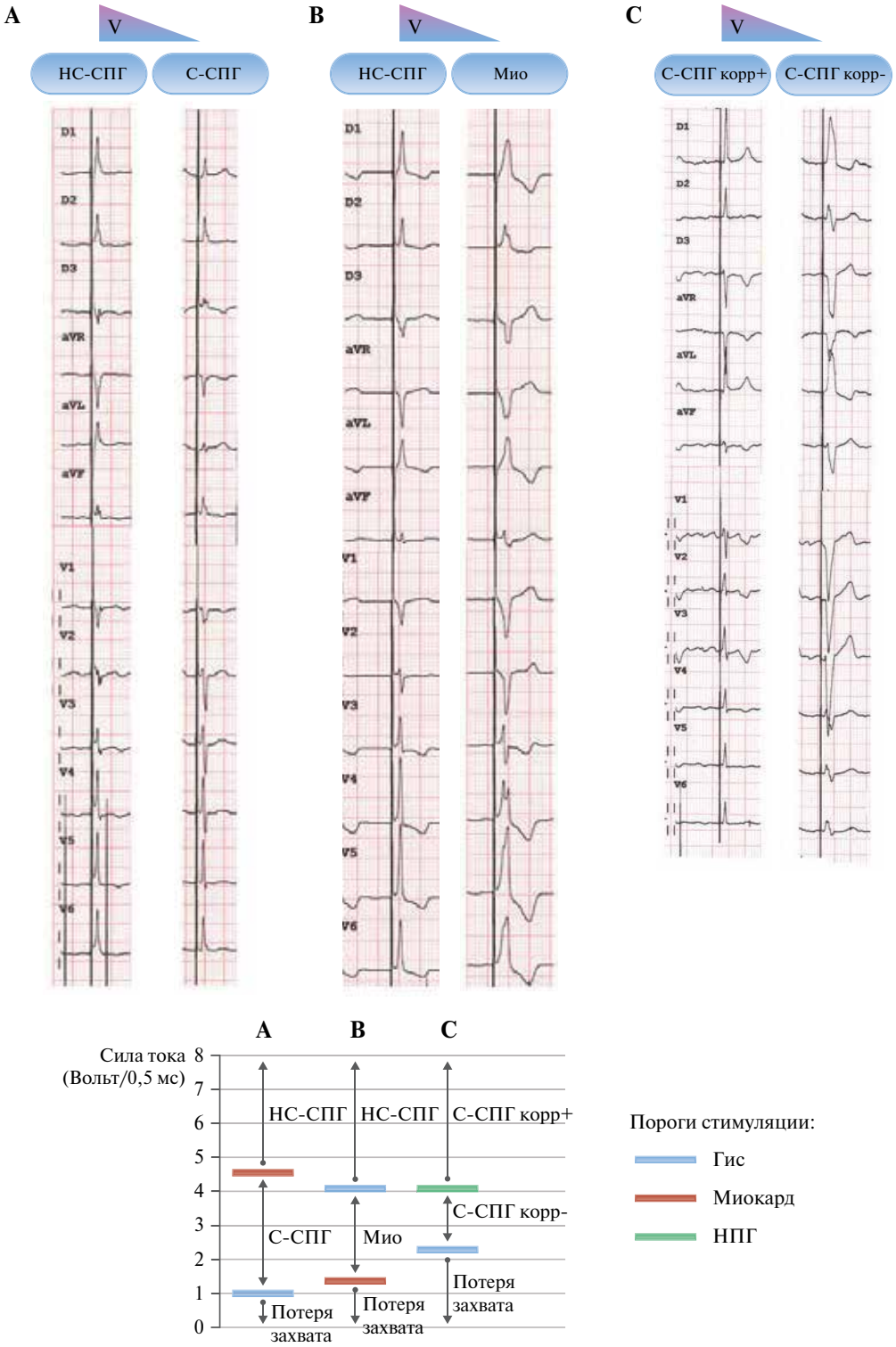


Рис. 11. Три пациента с различными морфологиями комплекса QRS при СПГ и уменьшающей амплитудой стимуляции.
Примечание: A. От неселективного к селективному захват пучка Гиса. Обратите внимание на наличие “псевдо-дельта” волны во время неселективного захвата и изоэлектрический интервал после спайки стимула во время селективного захвата пучка Гиса. **B.** От неселективного захвата пучка Гиса к локальному захвату миокарда. **C.** От селективного захвата пучка Гиса с коррекцией БНПГ до селективного захвата ЛНПГ.
График внизу панели показывает схематическое представление различных пороговых значений и трех вариантов ответа на стимуляцию.
Сокращения: НПГ — ножка пучка Гиса, Мио — миокардиальная стимуляция, НПГ — ножка пучка Гиса, НС-СПГ — неселективная стимуляция пучка Гиса, С-СПГ — селективная стимуляция пучка Гиса, Корр ± — с/без коррекции блокады ножки пучка Гиса.

Таблица 9

Преимущества и недостатки страховочного желудочкового электрода при СПГ

Преимущества
Безопасность (в случае потери захвата с электрода, осуществляющего СПГ)
Может использоваться для детекции (меньше риск низкой чувствительности (гипосенсинга) желудочкового сигнала, отсутствие риска избыточной чувствительности (оверсенсинга) сигнала Гиса и предсердных сигналов)
Программирование меньших значений амплитуды и длительности сигнала
Может приводить к сужению комплекса QRS и появлению сливных комплексов при С-СПГ без коррекции проведения по ПНПГ
Недостатки
Более высокая стоимость
Больше электродов, имплантируемых трансвенозным доступом
Риск, связанный с дополнительным электродом (например, перфорация желудочка)
Более сложное программирование
Использование не по назначению “Off label” (в настоящее время одобрение регулирующих органов и МРТ совместимость системы СПГ предоставлены только для электродов, подключенных к ПЖ порту)

Сокращения: МРТ — магниторезонансная томография, ПНПГ — правая ножка пучка Гиса, ПЖ — правый желудочек, СПГ — стимуляция пучка Гиса, С-СПГ — селективная стимуляция пучка Гиса.

ЛНПГ, которая включает в себя стимуляцию МЖП ЛЖ и стимуляцию ЛНПГ.

7.1. Стимуляция межжелудочковой перегородки

С момента выхода Рекомендаций ЕОК 2013г [33] два РКИ не обнаружили различий клинического течения и исходов у пациентов, которым выполнялась стимуляция МЖП или ВПЖ в условиях АВБ [417] или СРТ [418], соответственно. Метаанализ показал улучшение ЭхоКГ-параметров при стимуляции МЖП у пациентов с исходно сниженной ФВ ЛЖ [419]. В наблюдательном исследовании стимуляция МЖП была ассоциирована с более низким риском перфорации [420]. Однако устойчивую истинную стимуляцию МЖП со стороны ПЖ получить не легко [421], а благоприятные, или наоборот, нежелательные эффекты стимуляции МЖП по сравнению со стимуляцией ВПЖ не были показаны в соответствующих клинических конечных точках (табл. 9 в Дополнительных данных).

В настоящее время нет подтверждающих данных, указывающих на пользу стимуляции МЖП или ВПЖ для всех пациентов.

7.2. Стимуляция пучка Гиса

Впервые СПГ была описана в 2000г [911], и с тех пор постоянно вызывает интерес и желание создать более физиологическую альтернативу стимуляции ПЖ [199]. Такой вид стимуляции может скорректировать нарушение внутрижелудочковой проводимости у части пациентов, тем самым создавая альтернативу бивентрикулярной стимуляции для лечения пациентов с ХСН. Появление новых технических возможностей значительно облегчило имплантацию, которая стала рутинной процедурой во многих центрах. СПГ используется вместо стимуляции ПЖ, вместо бивентрикулярной стимуляции, и в виде Гис-оптимизированной СРТ (HOT-CRT) [319], при которой возникает синергетический эффект за счет СПГ и стимуляции ПЖ и ЛЖ или бивентрикулярной стимуляции, способствующий улучшению синхронности сокращения. Появляются новые данные, полученные в основном в ходе наблюдательных исследований, показывающие, что СПГ может быть безопасной и эффективной при определенных условиях (табл. 10 в Дополнительных данных), однако крупных РКИ и долгосрочных наблюдений по-прежнему не хватает [422]. При наличии большего количества данных о безопасности и эффективности, СПГ, вероятно, будет играть более важную роль в ЭКС в будущем.

7.2.1. Имплантация и наблюдение

Благодаря современным системам доставки эффективная имплантация стала возможной в >80% случаев [422]. В международном регистре успешность процедуры составила 87% при изучении 40 случаев имплантаций [423]. Селективная СПГ легко распознается по изоэлектрическому интервалу (соответствующему HV) между спайком стимула и началом комплекса QRS, тогда как при неселективной СПГ наблюдается “псевдо-дельта-волна” за счет локального захвата миокарда [424]. Кроме того, можно обнаружить исчезновение БНПГ на фоне СПГ (рис. 11). Важно отличать неселективную СПГ от парагисиальной ЭКС (когда не происходит захвата проводящей системы сердца), оценивая переходную зону морфологии QRS комплекса во время уменьшения амплитуды стимула или с помощью стимуляционных маневров [425].

При СПГ значения порога электростимуляции в среднем выше, а значения амплитуды желудочкового сигнала ниже в сравнении со стимуляцией ПЖ. Недавнее наблюдательное исследование вызвало обеспокоенность по поводу повышения пороговых значений стимуляции при СПГ во время плановых наблюдений [426]. Более высокие пороги стимуляции приводят к более короткому сроку службы батареи (9% замены устройств при СПГ по сравнению с 1% при стимуляции ПЖ через 5 лет) [427]. Пороги стимуляции при СПГ во время имплантации должны быть <2,0 В/1 мс (или <2,5 В/0,4 мс), а амплитуда сигнала R-волны в биполярном режиме >2,0 мВ. По мере накопления опыта имплантации устройств и изменения позиции электродов пороговые значения стимуляции снижаются. Проблемы с восприяти-

ем сигнала включают не только недостаточную чувствительность желудочкового сигнала, но также повышенную чувствительность предсердного сигнала или потенциала пучка Гиса (что потенциально может вызвать летальный исход у И-ЭКС-зависимого пациента).

Следует рассмотреть возможность имплантации страховочного правожелудочкового электрода, если хирург не обладает достаточным опытом, определяются высокие пороги электростимуляции и нарушения детекции у ЭКС-зависимых пациентов, если запланирована аблация АВС или у пациентов с АВБ высокой градации или инфранодальной АВБ. Плюсы и минусы имплантации страховочного правожелудочкового электрода перечислены в таблице 9.

В нескольких исследованиях было показано, что частота ревизий электродов в среднесрочной перспективе относительно высока и составляет ~7% [318, 423, 427, 428] (по некоторым данным приближается к 11% [426]), в то время как при ПЖ стимуляции частота ревизий составляет 2-3% [427, 429]. Поэтому наблюдение за этими пациентами рекомендуется не реже одного раза в 6 мес. или удаленно посредством УМ (убедившись в том, что порог электростимуляции, полученный автоматическим путем, соответствует порогу электростимуляции, измеренному вручную, поскольку эти значения не всегда совпадают, и зависят от конфигурации устройства) [430]. При программировании устройств следует учитывать установленные требования для СПГ, которые подробно представлены в другом месте [431, 432].

7.2.2. Показания

7.2.2.1. Стимуляция при брадикардии

В одном исследовании сообщалось, что у пациентов с АВБ и исходно-нормальной ФВ ЛЖ частота возникновения кардиомиопатии, вызванной стимуляцией ПЖ, составляла 12,3%, а риск повышался, если процент желудочковой стимуляции составлял 20% и более (ОР 6,76; P=0,002) [188]. Однако не существует данных, указывающих на определенный процент стимуляции ПЖ, который бы считался безопасным или вредным. Данные наблюдений показывают, что пациенты с СПГ реже госпитализируются по поводу декомпенсации СН, чем пациенты со стимуляцией ПЖ, если процент желудочковой стимуляции составляет 20% и более (ОР 0,54; P=0,01) [42]. Следует отметить, что средняя исходная ФВ ЛЖ у пациентов с СПГ в этом исследовании составляла 55%, а средняя продолжительность QRS составляла 105 мс. Следовательно, СПГ может предотвращать ухудшение клинического течения ХСН у этих пациентов, особенно если комплекс QRS узкий, или если БНПГ корректируется с помощью СПГ.

При анализе 100 пациентов с АВБ и имплантированной системой СПГ опытными операторами, процедура оказалась успешной у 41 из 54 (76%) пациентов с дистальной АВБ и блокадой АВ-узла (93%; P<0,05) [433]. В течение среднего периода наблюдения 19±12 мес. необходимость ревизии электродов возникла у 2/41 (5%) пациентов с дистальной АВБ и у 3/43 (7%) пациентов с блокадой АВ-узла. Примечательно, что средняя ФВ ЛЖ в этом анализе была 54%. В исследовании не указаны данные, касающиеся СПГ у пациентов с блокадой АВ-узла и сниженной ФВ ЛЖ. СПГ является, таким образом, способом лечения пациентов с узким комплексом QRS или пациентов, у которых СПГ приводит к коррекции БНПГ, во всех остальных случаях показана бивентрикулярная стимуляция.

7.2.2.2. Стимуляция и аблация

Семь наблюдательных исследований с участием >240 пациентов, получавших стратегию “стимуляция и абляция” для лечения тахисистолической ФП, показали улучшение ФВ ЛЖ и уменьшение ФК ХСН (NYHA) по сравнению с исходным уровнем на фоне СПГ [197, 199, 434]. Опубликованы отдаленные результаты трехлетнего наблюдения с благоприятным исходом [434]. В ослепленном перекрестном РКИ с участием 16 пациентов сравнивали СПГ со стимуляцией ПЖ в течение 6 мес. и выявили лучшие значения ФК ХСН (NYHA) и дистанции ходьбы по тесту с 6-минутной ходьбой у пациентов со СПГ, без различий в ЭхоКГ-параметрах [200]. Однако только у четырех пациентов в этом исследовании была подтвержденная СПГ (у остальных пациентов была парагисиальная стимуляция). В эти исследования были включены пациенты со сниженной и сохранной ФВ ЛЖ [197, 198] и длительностью комплекса QRS в среднем менее 120 мс. СПГ представляет особый интерес для пациентов с нормальной исходной морфологией комплекса QRS, при которой сохраняется синхронное сокращение желудочков. Кроме того, следует помнить, что аблация АВС может привести к увеличению пороговых значений СПГ или к дислокации электрода у небольшого числа пациентов [197, 199, 318, 426].

Из-за этих проблем и риска повреждения электрода для СПГ следует рассмотреть возможность имплантации страховочного правожелудочкового электрода.

7.2.2.3. Роль СРТ

В 1977г Нарула показал, что СПГ может корректировать БЛНПГ у подгруппы пациентов, подразумевая проксимальное нарушение проводимости с продольной диссоциацией внутри пучка Гиса [435]. В недавнем картирующем исследовании сообщалось о блокаде внутри пучка Гиса у 46% пациентов с БЛНПГ, коррекция которой достигалась в 94% случаев с помощью временной

СПГ [436]. Таким образом, СПГ может применяться вместо бивентрикулярной стимуляции в виде СПГ-ассоциированной СРТ, поскольку по некоторым данным результаты оказались сопоставимы (табл. 10 в Дополнительных данных) [437-439]. Тем не менее, для пациентов с БЛНПГ, которым планируется СРТ, бивентрикулярная стимуляция имеет более серьезные доказательства эффективности и безопасности и, следовательно, остается терапией первой линии. Однако в случае неудачных попыток имплантации ЛЖ электрода СПГ может рассматриваться в качестве спасающей процедуры наряду с другими вариантами, такими как хирургическая имплантация эпикардиальных электродов [424, 440] (см. раздел 6.7). Особый интерес вызывают пациенты с БПНПГ, которые, как известно, хуже отвечают на бивентрикулярную стимуляцию, у которых СПГ показала многообещающие предварительные результаты, полученные на 37 пациентах [441]. СПГ может иногда не полностью корректировать БНПГ, и может применяться в сочетании со стимуляцией ПЖ и ЛЖ, или бивентрикулярной стимуляцией, как это было показано в исследовании HOT-CRT [319]. Это представляет особый интерес для пациентов с постоянной ФП, у которых электрод пучка Гиса может быть подключен к свободному предсердному порту, что дает дополнительные терапевтические возможности.

7.3. Стимуляция области левой ножки пучка Гиса

При стимуляции области ЛНПГ электрод имплантируют немного дистальнее пучка Гиса и вкручивают глубоко в перегородку ЛЖ, в идеале для захвата ЛНПГ [442]. Преимущества такого метода заключаются в том, что электрические параметры, как правило, идеальны, метод может быть более эффективным при дистальных блокадах, при которых СПГ не подходит. Кроме того, аблация АВС более безопасна при такой стимуляции по сравнению с СПГ. Однако, данных об этой методике по-прежнему мало (табл. 11 в Дополнительных данных), и есть опасения относительно долгосрочных характеристик имплантируемых электродов и возможности экстракции электродов.

Поэтому на данном этапе невозможно сформулировать рекомендации для стимуляции области ЛНПГ. Тем не менее, стимуляция проводящей системы (которая включает в себя СПГ и области ЛНПГ), скорее всего, будет играть существенную роль в будущем, и настоящие рекомендации, вероятно, необходимо будет пересмотреть после того, как будут опубликованы данные о безопасности и эффективности, полученные из РКИ. Сравнение стимуляции ПЖ, СПГ и стимуляции области ЛНПГ представлено в таблице 12 в Дополнительных данных.

Рекомендации по стимуляции пучка Гиса

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с СПГ программирование устройства рекомендовано выполнять в соответствии со специальными требованиями СПГ [430, 431].	I	C
Следует рассмотреть СПГ для кандидатов на СРТ, у которых ранее были безуспешные попытки имплантации ЛЖ электрода в вену коронарного синуса, наряду с другими вариантами лечения, такими как хирургическая имплантация эпикардиального электрода [318, 424, 440, 443].	IIa	B
Следует рассмотреть имплантацию страховочного (back-up) правожелудочкового электрода пациентам с СПГ в следующих ситуациях (зависимость от И-ЭКС, АВБ высокой степени, инфранодальная АВБ, высокий порог стимуляции, планируемая АВБ) или для улучшения детекции (например, риск недостаточной желудочковой чувствительности или чрезмерной чувствительности предсердных событий и потенциала Гиса) [423, 426, 444].	IIa	C
Можно рассмотреть СПГ с имплантацией страховочного желудочкового электрода у пациентов, которым показана стратегия “кардиостимуляция и абляция” для лечения тахисистолической наджелудочковой аритмии, особенно при узком собственном комплексе QRS. [197, 199, 200, 318].	IIb	C
Можно рассмотреть СПГ как альтернативу стимуляции ПЖ у пациентов с АВБ и ФВ ЛЖ >40%, у которых ожидается более 20% желудочковой стимуляции [42, 433].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЛЖ — левый желудочек, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса.

7.4. Безэлектродная стимуляция

Безэлектродные (беспроводные) И-ЭКС были разработаны для устранения типичных осложнений, касающихся ложа устройства и электродов традиционных систем ЭКС. В настоящее время в ходе клинических исследований изучаются две безэлектродные системы ЭКС, одна из которых доступна для клинического использования. Обе системы вводятся в полость ПЖ через бедренную вену с использованием специально разработанной катетерной системы доставки.

В ряде проспективных регистров сообщается о высоком показателе успешности имплантации и адекватных электрических параметрах как при имплантации, так и при последующем наблюдении (табл. 13 в Дополнительных данных). Результаты международной практики применения безэлектродных систем ЭКС, включающей 1817 пациентов, показали, что серьезные побочные эффекты были выявлены у 2,7% пациентов. Распространенность инфицирования беспроводных устройств невысока, поскольку отсутствуют основные источники инфекции (сформированное подкожно ложе устройства и электроды И-ЭКС). Тем не менее, во время

первоначального опыта имплантации отмечалась более высокая частота серьезных периоперационных осложнений (6,5%), включающих перфорацию, тампонаду, сосудистые осложнения, желудочковые тахиаритмии и смерть [445]. Эти данные подчеркивают важность адекватного обучения и наблюдения в этой области на начальном этапе имплантации беспроводных систем ЭКС. Кроме того, имплантирующие хирурги также должны обладать достаточным опытом и иметь аккредитацию, как это требуется для имплантации традиционных трансвенозных И-ЭКС, чтобы иметь возможность предложить наиболее подходящую систему для данного пациента. Имплантацию беспроводных И-ЭКС следует проводить в соответствующих условиях (например, с помощью мультиплановой рентгеноскопии с высоким разрешением) с возможностью немедленного выполнения кардиохирургической операции из-за риска развития тампонады сердца, управлять которой может быть сложнее, чем при стандартной ЭКС [446, 447].

Беспроводные И-ЭКС, которые функционируют только в режиме VVI(R), имеют ограниченные показания и имплантируются пациентам с ФП или крайне редкой необходимостью в ЭКС (например, при транзиторной АВБ). Недавно было представлено беспроводное устройство, осуществляющее стимуляцию в режиме VDD (путем обнаружения сокращения предсердий с помощью акселерометра), которое расширяет показания для пациентов с АВБ с сохранной функцией синусового узла. В соответствии с данными двух исследований, в которых участвовало 73 пациента с СР и АВБ высокой степени [448], АВ-синхронизация поддерживалась в течение 70-90% времени, в зависимости от положения и активности пациента. В будущем у определенной категории пациентов может появиться альтернатива традиционным двухкамерным И-ЭКС, если потенциальные преимущества беспроводной стимуляции превзойдут потенциальные преимущества 100% АВ-синхронизации, предсердной стимуляции и мониторинга предсердных нарушений ритма сердца.

Показания к применению беспроводных И-ЭКС включают обструкцию венозного русла, используемого для имплантации традиционных И-ЭКС (например, двусторонний синдром венозного грудного выхода или хроническая обструкция верхней полой вены); проблемы, связанные с формированием ложа устройства (например, в случае кахексии или деменции); высокий риск инфицирования (например, в случае диализа или перенесенной инфекции сердечно-сосудистых имплантируемых электронных устройств (ИЭУ)). Наблюдательные исследования показали, что беспроводной И-ЭКС является безопасной альтернативой трансвенозным системам ЭКС у пациентов, которые перенесли инфекцию имплантированного устройства, а также у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. В то время как данные наблюдательных исследований указывают на высокую эффективность и низкую частоту осложнений при использовании беспроводных И-ЭКС [50], в настоящее время нет данных РКИ, подтверждающих безопасность и эффективность беспроводных И-ЭКС по сравнению с традиционными в отдаленном периоде, поэтому показания для имплантации беспроводных систем ЭКС следует оценивать в индивидуальном порядке. Отсутствие отдаленных данных о характеристиках беспроводного И-ЭКС и ограниченные данные о возможностях экстракции и сроках службы [449] требуют тщательного рассмотрения показаний к имплантации, особенно когда это касается более молодых пациентов (например, с ожидаемой продолжительностью жизни более 20 лет).

Рекомендации по использованию безэлектродной стимуляции (беспроводного И-ЭКС)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Беспроводные И-ЭКС следует рассматривать как альтернативу трансвенозным И-ЭКС при отсутствии венозного доступа и высоком риске инфицирования ложа устройства у пациентов, перенесших инфекцию имплантированного устройства и пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [45, 47-50, 450].	IIa	B
Беспроводные И-ЭКС можно рассматривать как альтернативу стандартной одноэлектродной желудочковой стимуляции при условии совместного принятия решения и учитывая продолжительность жизни пациента [45, 47-50].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.
Сокращение: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор.

8. Показания к электрокардиостимуляции при специфических клинических состояниях

8.1. Электрокардиостимуляция при остром инфаркте миокарда

У пациентов с острым ИМ может возникнуть значимая брадиаритмия из-за вегетативных влияний или повреждения проводящей системы за счет ишемии и/или реперфузии. Правая коронарная артерия кровоснабжает синусовый узел у 60%, а АВ-узел и пучок Гиса у 90% пациентов [451, 452]. У большинства пациентов с нижним ИМ АВБ возникает проксимальнее пучка Гиса. У пациентов с передним ИМ АВБ, как правило, возникает инфрагисиально и сопровождается нарушением внутрижелудочкового проведения [451, 453-457].

Частота возникновения АВБ высокой градации у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST снизилась до 34% в эпоху первичного чрескожного коронарно-

го вмешательства [458-460] и наиболее часто возникает у пациентов с нижними и нижнебоковыми ИМ [455, 458-461].

Пациенты с АВБ высокой градации имеют более высокий клинический риск и более обширные инфаркты, особенно когда АВБ осложняет передний ИМ [458-460, 462, 463]. Впервые-возникшее нарушение внутрижелудочковой проводимости также ассоциировано с более крупными инфарктами [464-467].

Синусовая брадикардия и АВБ могут быть опосредованы вагусным влиянием и разрешаться при введении атропина [455, 468]. Реваскуляризация рекомендуется пациентам с АВБ, которым еще не проводилась реперфузионная терапия [469]. АВБ может потребовать проведение временной стимуляции при наличии рефрактерных симптомов или гемодинамических нарушений, но в большинстве случаев разрешается самопроизвольно в течение нескольких дней, и лишь немногим пациентам требуется ПЭКС [451, 454, 456, 458, 462]. Для пациентов с сохраняющимися нарушениями внутрижелудочковой проводимости и транзиторной АВБ, которым ранее рекомендовалась ПЭКС, нет доказательств того, что ПЭКС улучшает исход [454, 470]. У этих пациентов часто наблюдаются симптомы СН и выраженное снижение сократимости ЛЖ, и для них более актуально определение показаний для имплантации ИКД, СРТ-Р или СРТ-Д, а не стандартной ЭКС, если рассматривается возможность ранней имплантации устройства [471].

Если АВБ не разрешается в течение 10 дней, следует имплантировать постоянный И-ЭКС. При отсутствии надежных научных данных период ожидания перед имплантацией И-ЭКС должен определяться индивидуально. Это может длиться до 10 дней, но может быть сокращено до 5 дней в зависимости от окклюзированного сосуда, срока выполнения и успеха реваскуляризации. Условия, благоприятствующие рассмотрению возможности более ранней имплантации И-ЭКС, включают неудачную или позднюю реваскуляризацию, передний ИМ, бифасцикулярную блокаду или АВБ, предшествующую ИМ и прогрессирующую в течение первых дней после ИМ. ДСУ после окклюзии правой коронарной артерии в большинстве случаев проходит. Если реваскуляризация не полная, имплантацию И-ЭКС обычно можно отложить и проводить ее только в том случае, если симптомы синусовой брадикардии сохраняются.

Рекомендации по ЭКС после острого ИМ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Показания для имплантации постоянного И-ЭКС определяются в соответствии с рекомендациями для населения в целом (раздел 5.2), когда АВБ не разрешается в течение периода ожидания продолжительностью не менее 5 дней после ИМ.	I	C
У некоторых пациентов с АВБ и острой СН, возникших на фоне ИМ передней стенки, может быть рассмотрена ранняя имплантация СРТ (СРТ-Р/СРТ-Д) [471].	IIb	C
ЭКС не рекомендуется, если АВБ разрешается после реваскуляризации или спонтанно [454-456, 458].	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, СРТ-Р — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией электрокардиостимуляции ЭКС — электрокардиостимуляция.

8.2. Электрокардиостимуляция после кардиохирургических операций и трансплантации сердца

8.2.1. Стимуляция после аортокоронарного шунтирования и хирургии клапанов сердца

АВБ может возникать в 1-4% случаев после кардиохирургических операций и в 8% случаев после повторных операций на клапанах сердца [472, 476]. ДСУ может возникать после правой боковой атриотомии или верхних транссептальных доступах к митральному клапану [473, 474]

Имплантация И-ЭКС происходит чаще после клапанных операций, чем после операции по аортокоронарному шунтированию [477]. В клинической практике период наблюдения перед имплантацией постоянного И-ЭКС обычно составляет 3-7 дней [473], который дается для возможного регресса преходящей брадикардии. Идеальные сроки имплантации И-ЭКС после кардиохирургических операций остаются предметом разногласий из-за того, что у 60-70% пациентов с ДСУ и до 25% пациентов с АВБ, которым имплантировали И-ЭКС, не было ЭКС-зависимости при последующем наблюдении. [473, 478]. В случае развития полной АВБ в течение первых 24 ч после хирургической операции на клапанах сердца и сохраняющейся в течение 48 ч, разрешение в течение следующих 12 нед маловероятно, и может рассматриваться более ранняя имплантация И-ЭКС [479, 480]. Такой же подход представляется разумным для пациентов с полной АВБ и редким выскальзывающим ритмом [473]. Тактика в хирургии ВПС и у детей может отличаться (см. раздел 8.4).

При клапанном эндокардите предикторами развития АВБ после оперативного лечения являются существующие ранее нарушения проводимости, инфекция *S. aureus*, внутрисердечный абсцесс, поражение трехстворчатого клапана (ТК) и предыдущая операция на клапане сердца [481]. У пациентов с эндокардитом и периоперационными АВБ целесообразна ранняя имплантация И-ЭКС, особенно при наличии одного и более факторов риска. В связи с инфекционным процессом имплантация эпикар-

диальной системы ЭКС во время хирургического лечения клапанной патологии может быть разумной, несмотря на отсутствие надежных данных о частоте инфицирования эпикардиальной системы ЭКС по сравнению с трансвенозной.

8.2.2. ЭКС после трансплантации сердца

ДСУ является обычным явлением и приводит к имплантации постоянного И-ЭКС после трансплантации сердца у 8% пациентов [473]. Возможные причины ДСУ включают хирургическую травму, повреждение артерии синусового узла или ишемию, и длительное время ишемии сердца [482, 483]. АВБ встречается реже и, наиболее вероятно, связана с неадекватным сохранением донорского сердца [473, 483, 484]. Хронотропная недостаточность постоянно наблюдается после стандартной ортотопической трансплантации сердца в результате потери вегетативного контроля. Поскольку функция синусового узла и АВС улучшается в течение первых нескольких недель после трансплантации сердца, период наблюдения перед имплантацией И-ЭКС может позволить спонтанное разрешение брадикардии [485]. Существует общее мнение, что пациентам, у которых симптомная брадикардия сохраняется в течение 3-х недель после операции, может потребоваться имплантация постоянного И-ЭКС. При сохранном АВ-проведении рекомендуется включать режим DDD(R) с минимизацией желудочковой стимуляции [483].

8.2.3. ЭКС после хирургического вмешательства на ТК

Нерешенным аспектом хирургического лечения ТК является имплантация электродов постоянного И-ЭКС или ИКД. Имплантированные электроды могут нарушать работу ТК после выполненной пластики или протезирования клапана. Имплантация эпикардиального правожелудочкового электрода во время оперативного лечения ТК является наиболее простой альтернативой в случаях АВБ II степени II типа или АВБ III степени. Ранее возникали сомнения по поводу долгосрочной эффективности эпикардиальных электродов, однако последние данные указывают на то, что, по крайней мере, для эпикардиальных левожелудочковых электродов эффективность сравнима с трансвенозными электродами [486].

Желудочковая стимуляция с использованием электрода, установленного в коронарном синусе после протезирования ТК механическим протезом кажется безопасной и выполнимой, однако опубликованные результаты были получены для небольших групп пациентов. Успех процедуры имплантации составил 100% у 23 пациентов; через 5,3±2,8 лет 96% электродов нормально функционировали со стабильными параметрами стимуляции и чувствительности [487].

Считается, что СПГ является более физиологическим методом стимуляции желудочков и может стать возможным решением для пациентов с нарушением АВ-проведения после операций на ТК. Опубликовано исследование, в котором изучалась СПГ у 30 пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство на клапане сердца, и сообщалось об успешной постоянной СПГ у 93% этих пациентов [488]. Это исследование включало 10 пациентов с аннулопластикой ТК. После протезирования клапана механическим протезом, трансклапанная имплантация электрода противопоказана, и для осуществления желудочковой стимуляции рекомендуется имплантировать электрод в коронарный синус или использовать эпикардиальные электроды, которые могут быть установлены минимально инвазивно. Во избежание повреждения ТК после пластики или имплантированного биопротеза у пациентов, которым требуется желудочковая стимуляция после такой операции, оптимальное решение не должно включать трансклапанную имплантацию электрода. Методом выбора является имплантация электрода в коронарный синус для стимуляции желудочков или минимально инвазивная имплантация эпикардиальных электродов. Однако в отчетах наблюдательных исследований сообщается о приемлемых результатах трансклапанной имплантации желудочковых электродов [489], которая все еще может быть рассмотрена у отдельных пациентов после аннулопластики ТК, других типов пластики и замены ТК биопротезом.

Выполняя протезирование ТК у пациента с уже имплантированным ранее эндокардиальным правожелудочковым электродом, следует отдавать предпочтение удалению старого эндокардиального электрода и имплантации эпикардиального, а не подшиванию существующего электрода между биопротезом и фиброзным кольцом. Причина заключается в том, что подшивание электрода может быть связано с более высоким риском повреждения электрода, и в случае будущей потребности экстракции электрода, такая процедура, вероятно, потребует операции на открытом сердце, которая будет уже повторным вмешательством с более высоким операционным риском. Когда пластика ТК выполняется опорным кольцом с открытым сегментом без вмешательства на створках, имплантированный ранее правожелудочковый электрод может быть оставлен на месте без подшивания его между фиброзным кольцом клапана и опорным кольцом. Однако даже при изолированной аннулопластике имплантированный ранее правожелудочковый электрод в идеале должен быть удален, чтобы избежать потенциальных электрод-ассоциированных осложнений и повреждений ТК после вы-

полненной пластики, и вместо него имплантирован эпикардиальный электрод. В частности, у пациентов, не нуждающихся в двухкамерной стимуляции, имплантация беспроводного И-ЭКС для стимуляции желудочков может оказаться реальной альтернативой в будущем после пластики или протезирования ТК биопротезом. Однако подобный опыт ограничен, и отдаленные результаты по этой когорте недоступны. Доступ через механический протез ТК при имплантации безэлектродного И-ЭКС противопоказана.

Рекомендации по ЭКС после кардиохирургических операций и трансплантации сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
1) Далеко зашедшая или полная АВБ после кардиохирургических операций Период клинического наблюдения не менее 5 дней устанавливается для исключения возможных транзиторных нарушений ритма сердца. Однако в случае полной АВБ с отсутствующим или редким выскальзывающим ритмом и малой вероятностью разрешения АВБ, этот период может быть сокращен [473, 47].	I	C
2) Хирургическое лечение клапанного эндокардита и интраоперационная полная АВБ Следует рассмотреть немедленную имплантацию постоянного эпикардиального И-ЭКС у пациентов с полной АВБ после кардиохирургических операций по поводу клапанного эндокардита при наличии одного из следующих факторов: существующие ранее нарушения проводимости, инфекция золотистого стафилококка, внутрисердечный абсцесс, поражение ТК или перенесенная операция на клапанах сердца [481].	IIa	C
3) ДСУ после кардиохирургических операций и трансплантации сердца Перед имплантацией постоянного И-ЭКС следует устанавливать срок наблюдения до 6 нед [473].	IIa	C
4) Хронотропная недостаточность после трансплантации сердца Следует рассмотреть ЭКС при хронотропной недостаточности, сохраняющейся более 6 нед. после трансплантации сердца для улучшения качества жизни [485].	IIa	C
5) Пациенты, которым требуется ЭКС во время хирургического вмешательства на ТК Следует имплантировать эпикардиальные стимулирующие электроды и избегать имплантации эндокардиальных электродов через ТК. Во время оперативного вмешательства на ТК следует отдавать предпочтение удалению ранее имплантированного правожелудочкового электрода, а не подшиванию его между фиброзным кольцом клапана и биопротезом клапана или между фиброзным кольцом и опорным кольцом. В случае изолированной аннулопластики ТК, оценивая индивидуально риск и пользу, ранее имплантированный правожелудочковый электрод можно оставить на месте и не закреплять его между фиброзным и опорным кольцом.	IIa	C
6) Пациенты, требующие ЭКС после протезирования ТК биопротезом/пластики кольца ТК. При наличии показаний для желудочковой стимуляции, следует отдавать предпочтение трансвенозной имплантации электрода в коронарный синус или малоинвазивной имплантации эпикардиального желудочкового электрода, вместо выполнения трансвенозной трансклапанной имплантации правожелудочкового электрода [487].	IIa	C
7) Пациенты, требующие ЭКС после протезирования ТК механическим протезом Имплантация правожелудочкового электрода через механический протез ТК противопоказана.	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ДСУ — дисфункция синусового узла, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ТК — трехстворчатый клапан, ЭКС — электрокардиостимуляция.

8.3. Электрокардиостимуляция после транскатетерной имплантации аортального клапана

Для получения дополнительной информации о пациентах с предсуществующей до операции БПНПГ и БЛНПГ, выявленной после оперативного лечения см. разделы 8.3.1 и 8.3.2 в Дополнительных данных.

Частота имплантации постоянного И-ЭКС после ТКИАК колеблется от 3,4% до 25,9% в РКИ и крупных регистрах [490-502]. В то время, как ассоциация между ЭКС после ТКИАК и исходом является спорной [503-509], считается, что стимуляция ПЖ может приводить к ухудшению функции ЛЖ [183, 510, 511]. Таким образом, необходимо минимизировать ненужную постоянную стимуляцию ПЖ.

Предикторы для ПЭКС (табл. 10 и табл. 14 в Дополнительных данных), особенно БПНПГ, которая была определена как наиболее мощный прогностический фактор для имплантации постоянного И-ЭКС, должны учитываться при планировании процедуры ТКИАК, включая выбор транскатетерного клапана, высоту имплантации и раздувание баллона.

Для пациентов с ранее существующими нарушениями проводящей системы сердца, которым может быть показана ПЭКС независимо от процедуры ТКИАК, необходима консультация электрофизиолога перед процедурой. В настоящее время нет доказательств в пользу имплантации постоянного И-ЭКС в качестве “профилактической” меры перед ТКИАК у бессимптомных пациентов или пациентов, которые не соответствуют стандартным показаниям для имплантации И-ЭКС.

Рекомендуемый подход к лечению нарушений проводимости после ТКИАК подробно представлен на рисунке 12. У пациентов, не имеющих новых нарушений проводимости после ТКИАК, риск развития АВБ высокой градации очень низкий [533-535]. И наоборот, ведение пациентов со стойкой пол-

Таблица 10

Предикторы ПЭКС после ТКИАК

Характеристики	Ссылки
ЭКГ	
БПНПГ	512-528
Удлинение интервала PR	517, 521, 525, 527
БПВРЛНПГ	517, 525
Пациент	
Пожилой возраст (риск увеличивается с каждым годом)	529
Мужской пол	518, 519, 525, 529
Больший индекс массы тела (риск увеличивается с каждой единицей веса)	529
Анатомические особенности	
Выраженная кальцификация кольца митрального клапана	512, 515
Кальцификация выходного тракта левого желудочка	522
Длина мембранозной части межжелудочковой перегородки	528, 530
“Фарфоровая аорта”	531
Высокий средний градиент на аортальном клапане	519
Процедурные особенности	
Саморасширяющийся клапан	512, 513, 525, 529, 531
Более глубокая имплантация клапана	517, 518, 520, 522, 528, 532
Большее соотношение между диаметром протеза и диаметром фиброзного кольца или выходного тракта ЛЖ	524, 529, 532
Баллонная пост-дилатация	519, 521, 529
ТКИАК в нативный клапан против имплантации “клапана в клапан”	531

Примечание: для получения более детальной информации смотрите Дополнительные таблицы 14 и 15.

Сокращения: БПВРЛНПГ — блокада передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКГ — электрокардиограмма.

ной или далеко-зашедшей АВБ должно проводится в соответствии со стандартными рекомендациями. Имплантация постоянного И-ЭКС представляется оправданной у пациентов с интраоперационной АВБ, которая сохраняется в течение 24-48 ч после ТКИАК или появляется позже. В настоящее время накоплено недостаточно данных по ведению пациентов с другими нарушениями проводимости, выявленными до или после процедуры ТКИАК.

Учитывая анатомическую близость аортального клапана и ЛНПГ, наиболее частым нарушением проводимости после ТКИАК является впервые возникшая БЛНПГ [504, 536-538]. Меньшинству пациентов с ПБЛНПГ требуется имплантация И-ЭКС [536, 537]. Вместо имплантации постоянного И-ЭКС [542, 543] у этих пациентов можно рассмотреть выполнение ЭФИ [539-541] или многосуточного мониторирования ЭКГ [536] (см. раздел 8 в Дополнительных данных). Выявлено несколько подгрупп высокого риска пациентов с впервые-возникшей БЛНПГ (см. рис. 12 и раздел 8 Дополнительных данных). У таких пациентов с прогрессирующими нарушениями проводимости после ТКИАК (впервые возникшая БНПГ с расширением комплекса QRS и/или удлинением интервала PR в динамике) следует рассмотреть возможность дальнейшего наблюдения в стационаре до 5 дней. И наоборот, пациенты с впервые возникшей БЛНПГ, но длительностью QRS <150 мс, могут не нуждаться в дальнейшем наблюдении во время госпитализации. Если предполагается ЭФИ, его следует проводить через 3 дня после ТКИАК и после стабилизации нарушений проводимости.

Тип имплантируемого постоянного И-ЭКС должен соответствовать стандартным рекомендациям (см. разделы 5, 6 и 7). Учитывая низкие показатели зависимости от стимуляции [544, 545] в отдаленном периоде, следует применять алгоритмы, способствующие спонтанному АВ-проведению.

Рекомендации по ЭКС после ТКИАК

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Постоянная стимуляция рекомендуется пациентам с далеко зашедшей или полной АВБ, персистирующей >24-48 ч после ТКИАК [546].	I	B
Постоянная стимуляция рекомендуется пациентам с впервые возникшей альтернирующей БНПГ после ТКИАК [533, 547].	I	C
Следует рассмотреть раннюю[c] постоянную стимуляцию у пациентов с ранее существующей ПБПНПГ, у которых прогрессируют или возникают новые нарушения проводимости после ТКИАК[d].	IIa	B
Следует рассмотреть амбулаторное мониторирование ЭКГ[e] или ЭФИ[f] для пациентов с впервые возникшей ПБЛНПГ с QRS >150 мс или PR >240 мс без дальнейшего прогрессирования через >48 ч после ТКИАК [536, 537, 548].	IIa	C

Можно рассмотреть амбулаторное мониторирование ЭКГ[e] или ЭФИ[f] для пациентов с ранее существующими нарушениями проводимости с дальнейшим увеличением длительности QRS или PR >20 мс после ТКИАК[g].	IIb	C
Пациентам с ПБПНПГ, не имеющих показаний для ПЭКС, не рекомендуется профилактическая имплантация постоянного И-ЭКС перед процедурой ТКИАК.	III	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — немедленно после процедуры или в течение 24 ч, [d] — транзиторная АВБ высокой степени, увеличение PR интервала или изменение электрической оси сердца, [e] — амбулаторное длительное мониторирование ЭКГ (имплантируемые или носимые мониторы ЭКГ) в течение 7-30 дней [536, 549], [f] — следует выполнять ЭФИ через ⩾3 сут. после ТКИАК. HV интервал ⩾70 мс по результатам ЭФИ может считаться показанием для ПЭКС [540, 541, 550], [g] — без дальнейшего увеличения продолжительности QRS или PR в течение 48 ч наблюдения.

Показания для имплантации СРТ пациентам, требующим ПЭКС после ТКИАК соответствуют общим показаниям для всех пациентов (см. раздел 6).

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БНПГ — блокада ножек пучка Гиса, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, HV — Гис-желудочковый интервал. Для определения альтернирующей БНПГ см. секцию 5.3.1.

8.4. Электрокардиостимуляция и сердечная ресинхронизирующая терапия при врожденных пороках сердца

Постоянная стимуляция у пациентов со сложными и умеренно сложными пороками сердца должна выполняться в специализированных центрах с многопрофильной командой специалистов по лечению ВПС и ЭКС. Как правило, принятие решения об имплантации постоянного И-ЭКС у пациентов с ВПС основывается на экспертном консенсусе и индивидуальной оценке из-за отсутствия доказательной базы в РКИ. При наличии внутрисердечного шунта между системным и малым кругами кровообращения эндокардиальная имплантация электродов относительно противопоказана из-за риска артериальной эмболии [551].

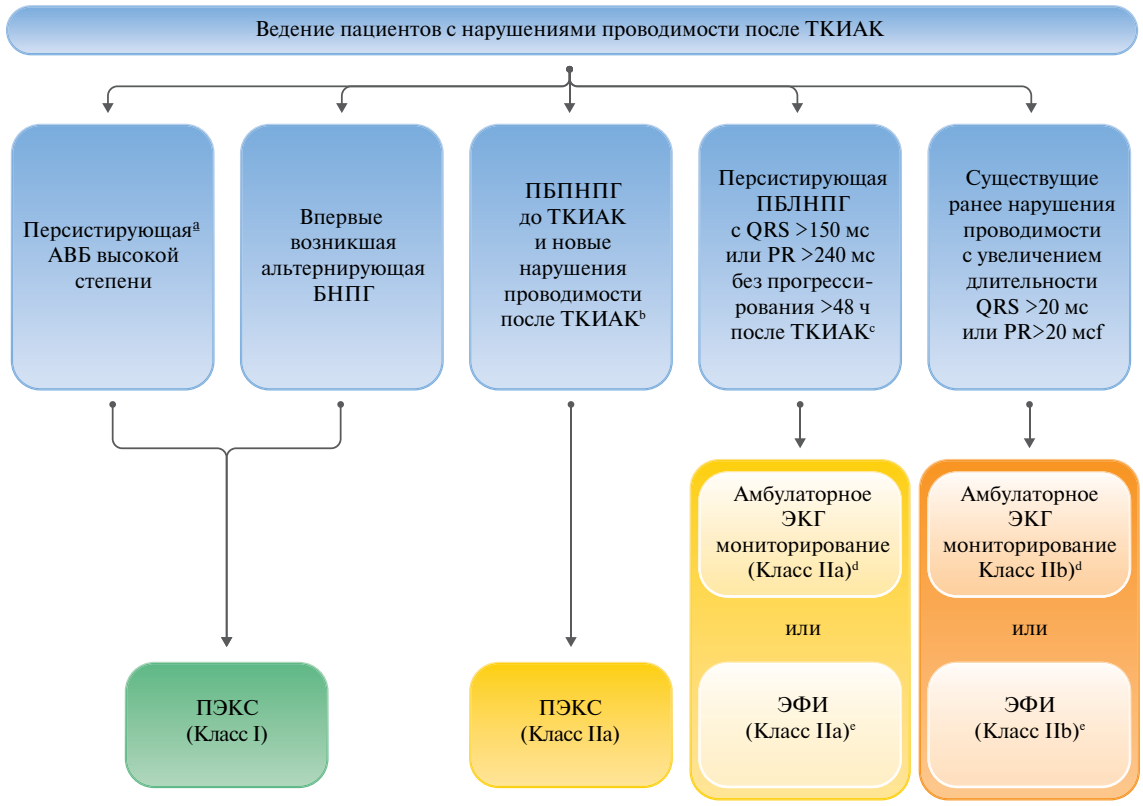


Рис. 12. Тактика ведения пациентов с нарушениями в проводящей системе сердца после ТКИАК.

Примечание: [a] — 24-48 ч после процедуры ТКИАК, [b] — транзиторная далеко-зашедшая АВБ, удлинение PR интервала, или изменение направления электрической оси сердца, [c] — параметры, указывающие на высокий риск возникновения АВБ у пациентов с впервые-возникшей ПБЛНПГ: ФП, увеличение интервала PR, ФВ ЛЖ<40%, [d] — длительное амбулаторное мониторирование ЭКГ в течение 7-30 дней, [e] — HV интервал ⩾70 мс по результатам ЭФИ может считаться показанием для постоянной электрокардиостимуляции, [f] — без дальнейшего увеличения продолжительности комплекса QRS интервала PR в течение 48 ч наблюдения.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, ПБЛНПГ — полная блокада ЛНПГ, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, HV — интервал от потенциала Гиса до желудочкового потенциала.

Клинические проявления могут существенно различаться; даже выраженная брадикардия при врожденной АВБ может оставаться малосимптомной или бессимптомной. Повторные мониторирования ЭКГ могут быть полезны для пациентов, имеющих риск развития брадиаритмии.

8.4.1. ДСУ и синдром брадикардии-тахикардии

Нет никаких доказательств того, что ДСУ напрямую приводит к увеличению смертности при ВПС. Однако ДСУ может быть ассоциирована с более высокой частотой возникновения послеоперационного трепетания предсердий с проведением 1:1 при ВПС, и поэтому способствует более тяжелому течению заболевания и потенциальной смертности [552, 553].

8.4.1.1. Показания к имплантации И-ЭКС

У пациентов с симптомной хронотропной недостаточностью при исключении других причин оправдана имплантация постоянного И-ЭКС (см. раздел 4) [554, 555]. Можно рассмотреть возможность постоянной предсердной стимуляции для увеличения частоты сердечных и предотвращения возникновения предсердных тахиаритмий [556]. Доказательная база мала, поскольку польза от предсердной стимуляции у пациентов, не имеющих структурной патологии сердца, не может быть подтверждена при ВПС [21, 557, 558]. Мнение экспертов сводится к тому, что, если необходима ПЭКС, следует отдавать предпочтение одноэлектродной предсердной стимуляции, чтобы ограничить количество электродов в сердце, особенно у молодых пациентов с нормальным АВ-проведением [559]. У пациентов с корригированной транспозицией в сочетании с АВБ высокой градации и показаниями к ПЭКС следует рассмотреть возможность имплантации СРТ. Доказательная база применения устройств с функцией предсердной антитахикардической ЭКС для лечения внутрипредсердных риентри тахикардий у пациентов с ВПС [560, 561] слишком ограничена для создания общих рекомендаций.

8.4.2. Врожденная АВБ

Известны ряд факторов риска со стороны матери и плода, которые могут вызывать врожденную АВБ. Наиболее значимыми являются аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка и синдром Шегрена (табл. 16 в Дополнительных данных).

Врожденная АВБ может быть бессимптомной или проявляться в виде снижения толерантности к ФН, синкопальных состояний, застойной СН, дисфункции и дилатации желудочков сердца. Врожденная АВБ в редких случаях является причиной ВСС [562, 563]. ВСС может возникать из-за повышенной склонности к развитию ассоциированных с брадикардией желудочковых тахиаритмий, таких как тахикардия типа Пирует.

8.4.2.1. Показания к имплантации И-ЭКС

Профилактическая стимуляция согласно мнению экспертов показана бессимптомным пациентам со следующими факторами риска: средняя ЧЖС в дневное время <50 уд./мин; паузы, превышающие в три раза длину цикла выскальзывающего желудочкового ритма; замещающий ритм с широкими QRS комплексами; удлинение интервала QT; сложная желудочковая эктопия [564-566]. Клинические симптомы, такие как синкопальные и пресинкопальные состояния, СН и хронотропная недостаточность, являются показанием для имплантации постоянного И-ЭКС [564, 567, 568]. ПЭКС может быть показана нарушениях сократимости, связанных с гемодинамическими нарушениями, вызванными брадикардией [518, 567]. Несмотря на скромную доказательную базу, существует твердое мнение экспертов по поводу того, что пациенты с АВБ второй (тип Мобитц II) и третьей степени должны получать ПЭКС при наличии клинической симптоматики или факторов риска. У бессимптомных пациентов без факторов риска можно рассмотреть ПЭКС [567-569], но мнения экспертов о пользе стимуляции расходятся.

8.4.3. Послеоперационная АВБ

Считается, что послеоперационная АВБ высокой градации встречается у 1-3% пациентов, перенесших операцию по поводу ВПС [518, 569, 570]. У детей транзиторная ранняя послеоперационная АВБ обычно разрешается в течение 7-10 дней [571]. У взрослых с ВПС не существует дополнительных данных, указывающих на иной по сравнению с другими хирургическими вмешательствами период ожидания, необходимый для принятия решения о ПЭКС в послеоперационном периоде. После разрешения АВБ иногда сохраняется бифасцикулярная блокада, ассоциированная с повышенным риском позднего рецидива АВБ и внезапной смерти [572]. Для пациентов с нелеченой послеоперационной полной АВБ прогноз неблагоприятный [573].

8.4.3.1. Показания к имплантации И-ЭКС

ПЭКС настоятельно рекомендуется всем пациентам с устойчивой АВБ второй или третьей степени. У пациентов со стойкой бифасцикулярной блокадой в сочетании с транзиторной АВБ или постоянным удлинением интервала PR мнение экспертов по поводу имплантации постоянного И-ЭКС неоднозначно. Определение послеоперационного HV-интервала может помочь в оценке риска у пациентов с увеличенным интервалом PR или бифасцикулярной блокадой [573]. У пациентов с бифасцикулярной блокадой и длинным интервалом PR после операции по

поводу ВПС существует высокий риск повреждения проводящей системы на большом протяжении [572], поэтому имплантация постоянного И-ЭКС может быть показана даже без измерения HV-интервала. Следует рассмотреть возможность интраоперационной имплантации эпикардиальных электродов у пациентов со сложными ВПС и высокой вероятностью имплантации И-ЭКС в будущем для уменьшения риска повторных операций.

Рекомендации по ЭКС у пациентов с ВПС

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с врожденной полной или далеко-зашедшей АВБ рекомендуется ПЭКС при наличии одного из следующих факторов риска: 1. Симптомы 2. Паузы, превышающие в три раза длину цикла выскальзывающего желудочкового ритма 3. Выскальзывающий ритм с широкими QRS комплексами 4. Длинный QT интервал 5. Сложная желудочковая эктопия 6. Средняя частота ритма в дневное время <50 уд./мин.	I	C
У пациентов с врожденной полной или далеко зашедшей АВБ ПЭКС может быть рассмотрена при отсутствии факторов риска.	IIb	C
У пациентов со стойкой послеоперационной бифасцикулярной блокадой в сочетании с транзиторной полной АВБ можно рассмотреть возможность ПЭКС [572].	IIb	C
У пациентов со сложными ВПС и бессимптомной брадикардией (ЧСС в состоянии покоя <40 уд./мин или паузы >3 с) можно рассмотреть возможность ПЭКС в индивидуальном порядке.	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВПС — врожденный порок сердца, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, ЧСС — частота сердечных сокращений.

8.4.4. Сердечная ресинхронизация

Стандартные показания к СРТ могут быть рассмотрены при ВПС, принимая во внимание, что анатомия, морфология системного желудочка, причина диссинхронии, а также морфология комплекса QRS могут быть нетипичными [574]. Для принятия решения необходимо привлечение междисциплинарных бригад специализированных центров.

8.5. Электрокардиостимуляция при гипертрофической кардиомиопатии

8.5.1. Брадиаритмии

Лечение АВБ при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), как правило, следует проводить в соответствии с настоящими Рекомендациями (см. раздел 5.2). Некоторые генетически наследуемые подтипы ГКМП более склонны к развитию АВБ, как в случае с транстиретиновым амилоидозом, болезнями Андерсона-Фабри и Данона, синдромом PRKAG2 и митохондриальными цитопатиями [575, 576]. У пациентов с симптомной брадикардией и ФВ ЛЖ ⩽35%, или при наличии других показаний для первичной профилактики ВСС в соответствии с действующими рекомендациями [576], следует рассмотреть возможность имплантации ИКД/СРТ-Д, а не И-ЭКС (подробную информацию о нарушениях проводимости при ГКМП см. в разделе 8.5 Дополнительных данных).

8.5.2. ЭКС для лечения обструкции выходного тракта ЛЖ

У пациентов с симптомами, вызванными обструкцией выходного тракта ЛЖ, варианты лечения включают медикаментозную терапию, хирургическое вмешательство, спиртовую аблацию МЖП и последовательную АВ-стимуляцию с короткой АВ-задержкой. В трех небольших плацебо-контролируемых РКИ и нескольких наблюдательных исследованиях с длительным сроком наблюдения сообщалось о снижении градиента в выходном тракте ЛЖ, улучшении симптомов и качества жизни при последовательной атриовентрикулярной ЭКС [577-582]. Миоэктомия показала лучшие гемодинамические результаты по сравнению с последовательной двухкамерной стимуляцией [583], но это вмешательство является более инвазивным и рискованным. Анализ подгрупп в одном исследовании показал, что пациенты более старшего возраста (>65 лет) с большей вероятностью получат пользу от последовательной двухкамерной ЭКС [579]. Недавний метаанализ, включавший 34 исследования и 1135 пациентов, показал, что ЭКС приводила к уменьшению градиента в выходном тракте ЛЖ на 35% и незначительной тенденции уменьшения ФК ХСН (NYHA) [584].

Следует принимать совместное решение при выборе метода лечения для пациентов с обструктивной ГКМП.

Рекомендации по ЭКС при ГКМП с обструкцией

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Последовательная АВ-стимуляция с короткой АВ-задержкой может быть рассмотрена у пациентов с СР, у которых есть другие показания для стимуляции или ИКД, если симптомы сохраняются на фоне лекарственной терапии или максимальный градиент в ВТЛЖ в покое или при провокационных пробах ⩾50 мм рт.ст. [576-581, 584].	IIb	B
Последовательная АВ-стимуляция с короткой АВ-задержкой может быть рассмотрена у отдельных пациентов с СР, у которых симптомы сохраняются на фоне лекарственной терапии, или максимальный градиент в ВТЛЖ в покое или при провокационных пробах ⩾50 мм рт.ст., и которые не подходят или отказываются от других инвазивных вмешательств, направленных на уменьшение размеров МЖП [576-581, 584].	IIb	B

Последовательная АВ-стимуляция с короткой АВ-задержкой может быть рассмотрена у отдельных пациентов с СР, у которых симптомы сохраняются на фоне лекарственной терапии, или максимальный градиент в ВТЛЖ в покое или при провокационных пробах ⩾50 мм рт.ст., и у которых существует высокий риск развития АВБ во время септальной спиртовой абляции [585, 586].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Параметры стимуляции должны быть оптимизированы для достижения максимального предвозбуждения ВПЖ с минимальным нарушением наполнения ЛЖ (обычно достигается при значении AV-интервала в состоянии покоя 100±30 мс) [587].

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, АВБ — атриовентрикулярная блокада, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, МЖП — межжелудочковая перегородка, СР — синусовый ритм.

8.5.3. Имплантация И-ЭКС после септальной миоэктомия и спиртовой септальной абляции

В исследовании с участием 2482 пациентов с обструктивной ГКМП у 2,3% развилась АВБ после миоэктомии МЖП [588] (только у 0,6% пациентов исходно было нормальное АВ проведение, в то время как у 34,8% пациентов ранее уже была ПБПНПГ). Септальная спиртовая абляция вызывала АВБ у 7-20% пациентов [576]; пациенты, у с ранее существовавшими нарушениями проводимости, в основном с ПБЛНПГ, подвергаются большему риску [585].

8.5.4. СРТ при терминальной ГКМП

Основываясь на результатах небольшого когортного исследования [589], СРТ присвоили IIa и IIb классы рекомендаций в предыдущих Рекомендациях по лечению пациентов с ГКМП, ХСН, ПБЛНПГ и ФВ ЛЖ <50% [576, 590]. Более поздние исследования не продемонстрировали значимую эффективность этой терапии [591-593].

До появления дополнительной доказательной базы, рекомендуются стандартные критерии отбора на СРТ для пациентов с ГКМП (раздел 6).

8.6. Электрокардиостимуляция при редких заболеваниях

8.6.1. Синдром удлиненного интервала QT

Существуют множественные взаимосвязи между различными формами синдрома удлиненного интервала QT (СУИQT) и брадикардией: СУИQT может быть ассоциирован с синусовой брадикардией; слишком длинные рефрактерные периоды миокарда желудочков могут вызывать АВБ 2:1; внезапные изменения ЧСС могут индуцировать тахикардию типа Пирует; лечение бета-адреноблокаторами для подавления симпатической триггерной активности и предотвращения тахикардии типа Пирует может вызывать брадикардию.

Поскольку современные ИКД обладают всеми функциями И-ЭКС, имплантация постоянного И-ЭКС сегодня редко рекомендуется пациентам при СУИQT. Однако у отдельных пациентов с СУИQT и тахикардиями типа пирует, вызванными катехоламинами, шоковая терапия может оказаться неблагоприятной или даже фатальной. В таких ситуациях возможна имплантация И-ЭКС без ИКД и терапия бета-блокаторами. Имплантация постоянного И-ЭКС вместо ИКД представляет собой вариант лечения новорожденных и маленьких детей с СУИQT [594] и альтернативу для лечения пациентов с СУИQT и симптомптоматической брадикардией (спонтанной или вызванной бета-адреноблокаторами), если возникновение желудочковых тахиаритмий маловероятно или если имплантация ИКД нежелательна (например, предпочтение пациента).

Показанием для имплантации постоянного И-ЭКС у пациента СУИQT является АВБ 2:1 у новорожденных и младенцев, вызванная чрезмерным удлинением корригированного интервала QT с длительными миокардиальными рефрактерными периодами [595].

Временная стимуляция с повышенной частотой (обычно 90-120 уд./мин) играет важную роль в лечении пациентов с СУИ QT и электрическим штормом, потому что увеличение ЧСС сокращает окно уязвимости для повторной индукции желудочковой тахикардии типа пирует.

8.6.2. Нейромышечные заболевания

Нейромышечные заболевания — группа гетерогенных наследственных заболеваний, поражающих скелетную и нередко сердечную мускулатуру (для получения дополнительной информации о нарушениях проводимости при нейромышечных заболеваниях см. дополнительную литературу по ЭКС при редких заболеваниях в табл. 17 в Дополнительных данных). Сердечный фенотип складывается в зависимости от сочетания всех типов кардиомиопатий, нарушений проводимости с/без кардиомиопатии, наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий [596-598]. При нейромышечных дистрофиях Дюшенна, Беккера и конечностно-поясных типах 2C, 2F и 2I дилатационная кардиомиопатия является частым и преобладающим признаком. Тахиаритмии и нарушения проводимости могут быть ассоциированы с развитием кардиомиопатии [596-598]. Показания для имплантации постоянного И-ЭКС или ИКД для таких пациентов определяются в соответствии с рекомендациями по лечению других неишемических кардиомиопатий [242]. Миотоническая дистрофия 1-го и 2-го типов, Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясная миодистрофия типа 1B часто сопровождаются нарушениями проводимости и сопутствующими аритмиями,

а также кардиомиопатией различной степени выраженности [596, 597]. Рекомендации представлены для тех случаев, когда рекомендации по ЭКС отличаются от рекомендаций, используемых для других пациентов с брадикардией.

Рекомендации по ЭКС при редких заболеваниях

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия 1 типа в сочетании с любой второй или третьей степени АВБ или интервалом HV ⩾70 мс показана ПЭКС вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов [599-602].	I	C
У пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия 1 типа в сочетании с увеличением интервала PR ⩾240 мс или увеличением продолжительности QRS ⩾120 мс может быть рассмотрена имплантация постоянного И-ЭКС[c] [600, 603, 604].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — всякий раз, когда на стимуляция предписывается при нервно-мышечных заболеваниях, следует учитывать показания к СРТ или ИКД, в соответствии с текущими рекомендациями.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, HV-Гис- желудочковый интервал.

8.6.3. Дилатационная кардиомиопатия с мутацией гена ламина A/C

Мутации в гене *LMNA*, который кодирует промежуточные филаменты ламина А и С ядерной оболочки, вызывают множество наследственных заболеваний, определяемых как “ламинопатии” [605, 606]. В зависимости от типа мутации они могут вызывать изолированные сердечные заболевания или системные костно-мышечные заболевания, такие как аутосомно-доминантный вариант дистрофии Эмери-Дрейфуса или конечностно-поясная дистрофия. Около 5-10% дилатационных кардиомиопатий вызваны мутациями гена *LMNA* и манифестируют в виде нарушений сердечной проводимости, тахиаритмий или нарушений сократимости миокарда [596, 606-620]. ДСУ и нарушения проводимости часто являются первым проявлением заболевания, во многих случаях не сопровождаются увеличением размеров и нарушениями сократимости ЛЖ [613, 614]. Кардиомиопатия, ассоциированная с геном *LMNA*, является более злокачественной, по сравнению с другими кардиомиопатиями, и несет более высокий риск ВСС у бессимптомных носителей мутации с сохранной или слегка сниженной сократимостью ЛЖ [610-615].

Имплантация И-ЭКС не снижает риск ВСС у этих пациентов. Метаанализ причин смерти при мутациях гена *LMNA* показал, что у 46% внезапно умерших пациентов ранее был имплантирован И-ЭКС. ВСС одинаково часто встречалась у пациентов с изолированной кардиомиопатией и у пациентов с дополнительным нейромышечным фенотипом [611]. Сложные желудочковые нарушения ритма сердца часто возникают у пациентов с нарушениями проводимости [612, 613, 615]. В двух исследованиях пациентам с мутациями гена *LMNA* и показаниями для ПЭКС имплантировали ИКД. Соответствующая электротерапия ИКД проводилась у 42% и 52% пациентов в течение 3 и 5 лет, соответственно [612, 613]. Эти результаты привели к тому, что в клинической практике при нарушениях проводимости, связанных с мутациями гена *LMNA*, следует рассматривать имплантацию ИКД, а не И-ЭКС [614, 620] Дополнительные клинические факторы риска желудочковых тахиаритмий и ВСС, выявляемые у пациентов с мутациями гена *LMNA*, представлены в таблице 18 в Дополнительных данных. СРТ (Д) следует рассматривать, если у пациента с АВБ и ФВ ЛЖ <50% ожидается высокий процент желудочковой стимуляции (раздел 6 и табл. 18 в Дополнительных данных). Оценку риска возникновения желудочковых тахиаритмий при ламинопатиях можно предсказать с помощью недавно разработанного и утвержденного модуля (https://lmna-risk-vta.fr/) [616].

Рекомендации для пациентов с мутациями гена *LMNA* (ссылки см. табл. 18 в Дополнительных данных)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Пациентам с мутациями гена *LMNA*, в том числе с мышечной дистрофией Эмери-Дрейфуса и конечностно-поясной дистрофией, имеющим традиционные показания к имплантации И-ЭКС или удлиненный интервал PR в сочетании с ПБЛНПГ, показана имплантация ИКД с функцией ЭКС при ожидаемой продолжительности жизни не менее 1-го года [616].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ЭКС — электрокардиостимуляция.

8.6.4. Митохондриальные цитопатии

Митохондриальные цитопатии представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, при которых кардиомиопатии, нарушения проводимости и желудочковые тахиаритмии являются наиболее частыми сердечными проявлениями [621, 622]. При синдроме Кернса-Сейра наиболее частым сердечным проявлением является нарушение проводимости, которое может прогрессировать до полной АВБ и вызывать ВСС [623-625].

Рекомендации по ЭКС при синдроме Кернса-Сейра

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
При удлинении интервала PR, АВБ, БНПГ и фасцикулярной блокады любой степени у пациентов с синдромом Кернса-Сейра следует рассмотреть возможность ПЭКС[c] [621-625].	IIa	C
У пациентов с синдромом Кернса-Сейра без нарушений сердечной проводимости можно рассмотреть возможность профилактической ПЭКС[c] [621-625].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — когда возникают показания к ЭКС, следует рассмотреть возможность применения СРТ или ИКД в соответствии с соответствующими рекомендациями.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БНПГ — блокада ножек пучка Гиса, ИКД — имплантируемый кардиовертер дефибриллятор, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЭКС — электрокардиостимуляция.

8.6.5. Инфильтративные и метаболические заболевания

Инфильтративная кардиомиопатия является вторичной по отношению к аномальному отложению и накоплению патологических продуктов в интерстиции миокарда, тогда как болезни накопления приводят к их внутриклеточному накоплению. В основном причиной инфильтративной кардиомиопатии является амилоидоз, в то время как болезни накопления включают гемохроматоз, болезнь Фабри и болезни накопления гликогена. У пациентов с сердечным амилоидом часто наблюдаются нарушения проводимости, тахиаритмии и ВСС. Основываясь на текущих знаниях, для этой группы пациентов следует использовать обычные показания для стимуляции.

8.6.6. Воспалительные заболевания

Инфекции (вирусные, бактериальные, включая боррелиоз, простейшие, грибы, паразиты), аутоиммунные заболевания (например, гигантоклеточный миокардит, саркоидоз, ревматическая болезнь сердца, соединительно-тканная дисплазия, эозинофильный миокардит), токсические (алкоголь, кокаин, препараты для лечения рака, особенно моноклональные антитела) и физические реакции (лучевая терапия) могут вызывать воспалительное поражение сердца. Поражение АВ-узла и проводящей системы сердца встречается чаще, чем синусового узла. АВБ может указывать на вовлечение МЖП в воспалительный процесс и является предиктором неблагоприятного исхода. Желудочковые аритмии также могут возникать из-за патологии миокарда.

Когда воспалительное заболевание сердца осложняется брадикардией, особенно АВБ, следует применять временную ЭКС, если она доступна, или внутривенное введение изопреналина. В противном случае может быть достаточно иммуносупрессивной терапии или ожидания спонтанного разрешения. Если брадикардия не разрешается в течение клинически обоснованного периода, или ее разрешение невозможно (например, после лучевой терапии), показана ПЭКС. При выборе типа устройства следует отдавать предпочтение имплантации ИКД и/или СРТ, а не однокамерного или двухкамерного И-ЭКС, поскольку большинство причин воспалительного заболевания, вызвавшего брадикардию, могут приводить к снижению сократимости миокарда и фиброзу желудочков.

8.6.6.1. Саркоидоз

При саркоидозе может возникать стойкая или транзиторная АВБ, что указывает на вовлечение базальных отделов МЖП. В финском регистре у 143 из 325 пациентов (44%) с сердечным саркоидозом была диагностирована АВБ II степени II типа и АВБ III степени при отсутствии других заболеваний сердца [626]. Анамнез синкопальных и пресинкопальных состояний, сердцебиений указывает на брадикардию и возможные желудочковые тахиаритмии. АВБ является наиболее частым клиническим проявлением у пациентов с сердечным саркоидозом [627, 628]. Для диагностики необходимо выполнение ЭКГ мониторирования, ЭхоКГ, МРТ сердца, биопсии миокарда или других вовлеченных тканей. Может быть полезна позитронная эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой [629]. Вероятность и динамика разрешения АВБ с помощью иммуносупрессивной терапии неясны [630], но могут быть низкими [88]. Долгосрочные данные доступны в основном из Канадского проспективного исследования (32 пациента) [627], из Японского ретроспективного исследования (22 пациента) [628], и Финского регистра (325 пациентов) [626]. Обратимость нарушений проводимости непредсказуема, и даже у пациентов с транзиторной АВБ следует рассмотреть возможность ПЭКС [631]. Иммуносупрессивная терапия может повышать риск инфекции имплантированного устройства. Однако нет достоверных данных в поддержку имплантации устройства до начала приема иммуносупрессивных препаратов. При длительном наблюдении пациенты с сердечным саркоидозом и АВБ имеют высокий риск ВСС, даже если ФВ ЛЖ >35% [626]. Повышенный риск ВСС возникает даже у пациентов с легким или умеренным снижением ФВ ЛЖ (35-49) [632, 633]. Поэтому при наличии показаний к ПЭКС у пациентов с сердечным саркоидозом и ФВ ЛЖ <50%, следует рассматривать имплантацию CRT-D, а не И-ЭКС [634] (раздел 6).

Рекомендации для ЭКС при саркоидозе сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с саркоидозом сердца, стойкой или транзиторной АВБ, следует рассмотреть возможность имплантации кардиостимулирующего устройства[c] [8, 629, 630].	IIa	C

У пациентов с саркоидозом сердца, ФВ ЛЖ <50% и показаниями к ПЭКС следует рассмотреть возможность имплантации устройства СРТ-Д [631, 634].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — когда при саркоидозе возникают показания к ЭКС, следует рассмотреть возможность имплантации ИКД в соответствии с соответствующими рекомендациями.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, ИКД — имплантируемый кардиовертер дефибриллятор, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКС — электрокардиостимуляция.

8.7. Электрокардиостимуляция во время беременности

Роды через естественные родовые пути не несут дополнительных рисков для матери с врожденной полной АВБ, если только они не противопоказаны по акушерским причинам [635]. Для женщин со стабильным ритмом из АВС с узкими комплексами QRS имплантация И-ЭКС может не потребоваться, или ее можно отложить до родоразрешения при отсутствии факторов риска (синкопальные состояния; паузы, в три раза превышающие длину цикла желудочкового выскальзывающего ритма; выскальзывающий ритм с широкими QRS комплексами; длинный QT интервал; сложная желудочковая эктопия; средняя частота ритма в дневное время <50 уд./мин). Однако если у женщины с полной АВБ наблюдается медленный выскальзывающий ритм с широкими комплексами QRS, имплантация постоянного И-ЭКС показана во время беременности. Риски имплантации И-ЭКС обычно невелики, и ее можно выполнять безопасно, особенно если срок беременности превышает 8 нед. Имплантация И-ЭКС для облегчения симптомной брадикардии может быть выполнена на любом этапе беременности с использованием ЭхоКГ или электроанатомической навигации для минимизации флюороскопии [636, 637].

9. Особые рекомендации по имплантации устройств и периоперационному ведению

9.1. Общие положения

Пациентам с клиническими признаками активной инфекции и/или лихорадки не следует выполнять имплантацию постоянного И-ЭКС (в том числе беспроводного И-ЭКС) до тех пор, пока у них не будет отсутствовать лихорадка в течение как минимум 24 ч. Пациенты с фебрильной лихорадкой, которые получают антибиотикотерапию, в идеале должны пройти полный курс лечения антибиотиками. При отсутствии лихорадки в течение 24 ч после прекращения антибиотикотерапии может быть выполнена имплантация И-ЭКС, за исключением случаев, когда требуется экстренная ЭКС. По возможности следует избегать использования временной трансвенозной ЭКС. У пациентов с показаниями к экстренной ЭКС следует наладить временную трансвенозную стимуляцию через яремную или подмышечную/подключичную вену наиболее латеральным доступом [638]. В многоцентровом проспективном исследовании с участием 6319 пациентов лихорадка в течение 24 ч после имплантации (ОР 5,83, 95% ДИ 2,00-16,98) и временная стимуляция перед имплантацией (ОР 2,46, 95% ДИ 1,09-5,13) положительно коррелировали с возникновением инфекции имплантированного устройства [639]. В случае хронической рецидивирующей инфекции у пациентов можно обсуждать возможность малоинвазивной имплантации эпикардиального И-ЭКС.

9.2. Антибиотикопрофилактика

Системная антибиотикопрофилактика рекомендуется в качестве стандарта лечения при имплантации И-ЭКС. Риск инфекционных осложнений значительно снижается при введении профилактической разовой дозы антибиотика (цефазолин 1-2 г внутривенно или флуклоксациллин 1-2 г внутривенно) в течение 30-60 мин. (90-120 мин для ванкомицина (15 мг/кг)) до процедуры [640-643]. Антибиотикопрофилактика должна быть эффективной в отношении штаммов *S. aureus*, но рутинное лечение метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* не рекомендуется. При применении ванкомицина следует руководствоваться риском для пациента колонизации устойчивых к метициллину штаммов *S. aureus* и распространенностью этих микроорганизмов в соответствующем учреждении [638]. Напротив, послеоперационная антибиотикопрофилактика не уменьшает риск инфекционный осложнений [644, 645].

9.3. Операционное поле и обработка кожи

Процедура имплантации И-ЭКС должна выполняться в операционной, соответствующей стандартам стерильности, требуемым для других хирургических процедур имплантации [638, 646].

Опыт хирургических и эндоваскулярных катетерных процедур показал, что дезинфекция кожи должна выполняться спиртовым раствором хлоргексидина, а не спиртовым раствором повидон-йода [647, 648]. В большом РКИ, включавшем 2546 пациентов, спиртовой раствор хлоргексидина был ассоциирован с более низкой вероятностью возникновения эндоваскулярных катетер-ассоциированных инфекционных осложнений (ОР 0,15, 95% ДИ 0,05-0,41; P=0,0002) [647].

9.4. Антикоагулянтная терапия

Хорошо известно, что формирование гематомы после имплантации И-ЭКС значительно увеличивает риск последующего инфицирования ложа И-ЭКС [641, 643, 649]. Контролируемое РКИ Bridge

Таблица 11

Антикоагулянтная терапия при процедурах имплантации И-ЭКС

	Двойная антиагрегантная терапия [655, 656]		**НОАК** [652]	**АВК** [650]	**ОАК+антиагреганты** [657]
	Риск тромбоза после ЧКВ				
	Промежуточный или низкий риск >1 мес. после ЧКВ >6 мес. после ЧКВ на фоне ОКС	**Высокий риск** <1 мес. после ЧКВ <6 мес. после ЧКВ на фоне ОКС			
Низкий риск кровотечения во время процедуры. Первичная имплантация	Продолжить Аспирин И отменить ингибиторы $P2Y_{12}$: Тикагрелор минимум за 3 дня до операции. Клопидогрел минимум за 5 дней до операции Прасугрел минимум за 7 дней до операции	Плановая операция: подумайте о переносе операции. В противном случае: • Продолжайте Аспирин • Продолжайте ингибиторы $P2Y_{12}$.	Продолжить или отменить в соответствии с предпочтениями оператора. При отмене обращать внимание на клиренс креатинина и особенности конкретного НОАК	Продолжить[a]	Продолжить ОАК (АВК[a] или НОАК). Отменить антиагреганты в соответствии с анализом риска/пользы для конкретного пациента.
Высокий риск кровотечения во время процедуры. Замена ИЭУ, процедура обновления/ревизии ИЭУ		Продолжить Аспирин И отменить ингибиторы $P2Y_{12}$: Тикагрелор как минимум за 3 дня до операции, Клопидогрел как минимум за 5 дней до операции, Прасугрел как минимум за 7 дней до операции. Мост-терапия с ингибиторами GP IIb/IIIa			

Примечание: [a] — целевое международное нормализованное отношение в терапевтическом диапазоне.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GP — гликопротеин.

or Continue Coumadin for Device Surgery (BRUISE CONTROL) доказало, что клинически значимые гематомы ложа являются независимым фактором риска последующего развития инфекции имплантированного устройства (ОР 7,7, 95% ДИ 2,9-20,5; P<0,0001) [649]. Поэтому крайне важно принять все меры для предотвращения послеоперационной гематомы ложа устройства.

"Мост"-терапия для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию антагонистом витамина К, в периоперационном периоде приводит к значительному в 4,6-кратному увеличению вероятности возникновения гематомы ложа по сравнению с продолжением приема варфарина в прежней дозе [650]. Уменьшение международного нормализованного соотношения и временный переход от двойной антитромбоцитарной терапии к однокомпонентной антитромбоцитарной терапии может значительно снизить риск гематомы и инфицирования на 75% и 74%, соответственно, по сравнению с "мост"-терапией [651].

Контролируемое РКИ продолжения или прерывания терапии прямыми пероральными антикоагулянтами во время операции имплантации устройства (BRUISE-CONTROL-2) было остановлено преждевременно, потому что частота неблагоприятных событий была намного ниже ожидаемой; однако было высказано предположение, что в зависимости от клинического сценария и сопутствующей антитромбоцитарной терапии решение о прекращении или продолжении терапии прямыми пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К, может быть принято индивидуально во время имплантации устройства [652].

Пациенты, получающие двойную антитромбоцитарную терапию, имеют более высокий риск формирования послеоперационной гематомы ложа по сравнению с пациентами, не получающими терапию, или получающими только аспирин. В таких случаях прием ингибиторов рецептора $P2Y_{12}$ следует прервать на 3-7 дней (в зависимости от конкретного препарата) перед процедурой, когда это возможно, учитывая соотношение риска и пользы [638, 653, 654]. Дополнительные сведения об антикоагулянтной терапии во время процедуры имплантации И-ЭКС см. в таблице 11.

9.5. Венозный доступ

Трансвенозная имплантация электрода И-ЭКС обычно выполняется венозным доступом через головную, подключичную или подмышечную вену. В случае клинических признаков венозной окклюзии подключичной вены или безымянной вены предоперационная визуализация (венография или компьютерная томография грудной клетки) может быть полезна для планирования венозного или альтернативного доступа перед процедурой. Когда верхний

венозный доступ невозможен, подходящими альтернативнымы подходами могут быть имплантация электрода бедренным доступом, имплантация беспроводного устройства или эпикардиальных электродов.

При использовании техники по Сельдингеру существует риск пневмоторакса, гемоторакса, непреднамеренной пункции артерии и повреждения плечевого сплетения во время пункции подключичной вены и в меньшей степени подмышечной вены. Этих рисков можно избежать, используя венесекцию головной вены, когда введение электродов в вену происходит под контролем зрения. Доступ к подключичной вене связан с 7,8-кратным повышением риска пневмоторакса [658]. Проспективные данные указывают на более низкий риск осложнений, связанных с доступом, при пункции подмышечной вены по сравнению с пункцией подключичной вены [659]. Ультразвуковой контроль во время пункции подмышечной вены полезен для выполнения безопасного и неосложненного доступа [660].

Что касается повреждения электродов после имплантации, то существуют данные, подтверждающие, что доступ через подмышечную вену ассоциирован с более низкой частотой возникновения переломов электродов в отдаленном периоде. В ретроспективном исследовании, включавшем 409 пациентов и средний период наблюдения 73,6±33,1 мес перелом электродов был выявлен у 1,2% пациентов при пункции и контрастировании подмышечной вены, у 2,3% пациентов при венесекции головной вены и у 5,6% пациентов при пункции подключичной вены. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что единственным предиктором перелома электрода была пункция подключичной вены вместо доступа к подмышечной вене (ОР 0,26, 95% ДИ 0,071-0,954; P=0,042). Анализ успешного выполнения различных венозных доступов показал, что самый низкий показатель успешности был при венесекции головной вены (78,2% по сравнению с пункцией подмышечной вены 97,6% и пункцией подключичной вены 96,8%; P<0,001) [661].

9.6. Стимулирующие электроды

Выбирая между электродами с активной или пассивной фиксацией для имплантации в ПП и ПЖ, следует учитывать возможность перфорации и перикардита, а также возможность их экстракции. Электроды с активной фиксацией чаще вызывают выпот в перикард и перфорацию. При имплантации электродов с пассивной фиксацией сложнее достичь стабильности при позиционировании электрода, и существует более высокий риск осложнений при экстракции электродов, хотя этот момент недостаточно ясен и все еще обсуждается [662]. Для подтверждения этих данных требуются РКИ.

Неконтролируемое, нерандомизированное исследование с участием 3815 пациентов не показало существенной разницы в отношении перфораций при имплантации правожелудочкового электрода с активной или пассивной фиксацией (0,5% vs 0,3%; P=0,3) [663]. Электроды с активной фиксацией позволяют осуществлять стимуляцию ПЖ в областях с гладкими стенками (например, в средней части МЖП). Стенки ПП более тонкие, и были случаи перфорации свободной стенки ПП электродами активной фиксации. Некоторые хирурги предпочитают имплантировать электроды пассивной фиксации пациентам с повышенным риском перфорации (например, пожилым пациентам). Однако, основываясь на мнении экспертов и результатах одноцентрового ретроспективного исследования электродов ИКД (637 пациентов), у молодых пациентов рекомендуется имплантировать электроды с активной фиксацией в ПП и ПЖ с точки зрения возможности их экстракции в будущем [664].

Важными аспектами имплантации электродов в коронарный синус являются стабильность электродов и отсутствие стимуляции диафрагмального нерва. Считается, что квадриполярные электроды имеют значимые преимущества, и стимуляция диафрагмального нерва, требующая ревизии электрода, встречается значительно реже, чем при имплантации биполярных электродов [665, 666]. Кроме того, стабильность электрода повышается, поскольку квадриполярные электроды можно имплантировать до упора (до окклюзии целевой вены). При такой имплантации электрода использование проксимальных полюсов позволяет избежать апикальной стимуляции. Разработаны левожелудочковые электроды активной фиксации, имеющие боковую спираль, которые подтвердили стабильность, легкий доступ к целевой зоне стимуляции и стабильный порог стимуляции ЛЖ в долгосрочной перспективе. Сравнение квадриполярных электродов активной фиксации с биполярными и квадриполярными электродами пассивной фиксации показало схожие результаты. Дизайн электрода с механизмом активной фиксации с помощью боковой (периферической) спирали был разработан для облегчения экстракции в долгосрочной перспективе, но подтверждения этому в настоящее время нет.

9.7. Позиционирование электрода

Желудочковая стимуляция традиционно выполняется из ВПЖ. С появлением электродов активной фиксации появилась возможность стимуляции из альтернативных зон, таких как выходной тракт ПЖ или средний отдел МЖП для обеспечения более физиологичной стимуляции. Не подтверждено клиническое преимущество стимуляции ПЖ не из области ВПЖ, несмотря на десятки лет исследований

[670]. Это может частично объясняться различиями в расположении электрода, который часто непреднамеренно имплантируется в область передней свободной стенки ПЖ, где это может быть связано с неблагоприятным исходом [671-673]. Основное преимущество септальной стимуляции заключается в том, что при ней реже возникает перфорация свободной стенки ПЖ. В исследовании, которое включало 2200 пациентов, имплантация стимулирующего или дефибриллирующего желудочкового электрода в область ВПЖ была независимо связана с перфорацией сердца (ОР 3,37; P=0,024) [420]. Поэтому септальная позиция является предпочтительной для пациентов с высоким риском перфорации (пациенты пожилого возраста, пациенты с индексом массы тела <20 кг/м^2, женщины) [670, 674].

Позиционирование электрода в средний отдел МЖП может оказаться сложной задачей (даже более сложной, чем в область МЖП и выходной тракт ПЖ, которая менее предпочтительна для имплантации электрода). Для этой цели используются различные рентгеноскопические изображения и стилеты особой формы, которые описаны в недавнем консенсусном документе EHRA [34]. Важно отметить, что точность и воспроизводимость флюороскопической оценки положения правожелудочкового электрода часто не точны [421]. Для позиционирования электрода в область ВПЖ также рекомендуется использовать несколько рентгеноскопических изображений, чтобы исключить непреднамеренное позиционирование электрода в вену коронарного синуса или в ЛЖ через внутрисердечный шунт или артериальный доступ.

Коронарный синус можно использовать для стимуляции ЛЖ, при отсутствии возможности проведения электрода в ПЖ через ТК, например, в случае протезирования ТК механическим протезом. У определенной группы пациентов прогноз при такой стимуляции не хуже, чем при стимуляции ВПЖ [675, 676].

Для стимуляции предсердий преимущественно выбирается ушко ПП [677, 678]. При стимуляции боковой стенки ПП существует риск стимуляция блуждающего нерва. Альтернативные места для стимуляции, позволяющие избежать ФП, такие как пучок Бахмана и область устья коронарного синуса, не показали преимуществ и не рекомендуется в повседневной практике [679, 680].

9.8. Ложе устройства

В последние годы стало очевидным, что ложе устройства является источником осложнений. Особое внимание при имплантации устройств уделяется мерам профилактики инфекционных осложнений. Влияние гематомы ложа имплантированного устройства на развитие инфекционных осложнений обсуждалось ранее. Помимо адекватной антикоагулянтной терапии первостепенное значение имеет правильная хирургическая техника с гемостазом.

Формирование ложа необходимо при имплантации большинства имплантируемых устройств [681]. У пациентов с низким индексом массы тела и недостаточно-выраженной подкожной тканью, при синдроме Твиддлера или по эстетическим причинам создание кармана под мышцей может быть более предпочтительным. В этом случае во время имплантации и замене устройства может потребоваться более глубокая седация из-за более выраженного болевого синдрома. В настоящее время не существует данных РКИ, при которых бы сравнивались эти два подхода к формированию ложа устройств**.** Данные по 1000 пациентам с имплантированными ИКД показали, что процедура подкожной имплантации ИКД занимает значительно более короткое время. Значимых различий в отношении гематом ложа, а также других осложнений ИЭУ не было выявлено в течение периода наблюдения [682].

Промывание ложа устройства физиологическим раствором в конце процедуры приводит к удалению возможных загрязнений из раны перед ее закрытием [683, 684]. Добавление антибиотиков к физиологическому раствору не уменьшает риск инфицирования устройства [683].

В международном РКИ по профилактике инфекционных осложнений при помощи антибактериального конверта The World-wide Randomized Antibiotic Envelope Infection Prevention Trial (исследование WRAP-IT) изучалось влияние рассасывающегося конверта, покрытого антибиотиком, на развитие послеоперационных инфекционных осложнений ИЭУ. Пациенты (n=6983), которым была выполнена ревизия имплантированного устройства или замена, имплантация СРТ-Д *de novo* или обновление до СРТ-Д (upgrade) были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, которые получили или не получили конверт с антибиотиком. Частота инфекционных осложнений ИЭУ у пациентов с антибактериальным конвертом составила 0,7%, а в контрольной группе — 1,2% (ОР 0,6, 95% ДИ 0,36-0,98; P=0,04) [685]. Никакого влияния на частоту возникновения инфекционных осложнений в подгруппе пациентов с имплантированными И-ЭКС не наблюдалось [685]. Принимая во внимание аспекты экономической эффективности, можно рассмотреть возможность использования антибактериальных конвертов у пациентов с И-ЭКС с высоким риском инфекционных осложнений ИЭУ. Факторами риска, которые следует учитывать в этом контексте, являются терминальная стадия почечной недостаточности, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, а также процедуры замены, ревизии или обновлении ИЭУ [638].

Рекомендации относительно имплантации устройств и периоперационному ведению

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Для уменьшения риска инфекционных осложнений ИЭУ рекомендуется проведение предоперационной антибиотикопрофилактики не ранее, чем за 1 ч до разреза кожи.	I	A
Для дезинфекции кожи следует использовать спиртовой раствор хлоргексидина, а не спиртовой раствор повидон-йода [647, 648].	IIa	B
При венозном доступе в первую очередь следует рассматривать головную или подмышечную вену [658, 659].	IIa	B
Для подтверждения целевой позиции желудочкового электрода следует использовать несколько рентгеновских изображений.	IIa	C
При имплантации электродов в коронарный синус следует отдавать предпочтение квадриполярным электродам [665, 666, 687].	IIa	C
Перед ушиванием раны следует промывать ложе устройства физиологическим раствором [683, 684].	IIa	C
У пациентов, перенесших повторное оперативное вмешательство ИЭУ, можно рассмотреть возможность использования антибактериального конверта [685, 688].	IIb	B
Можно рассмотреть возможность стимуляции средней части МЖП у пациентов с высоким риском перфорации (например, пожилые люди, перфорация в прошлом, низкий индекс массы тела, женщины) [420, 674].	IIb	C
У пациентов с низким индексом массы тела, при синдроме Твиддлера или по эстетическим причинам можно рассмотреть возможность формирования ложа устройства под мышцей.	IIb	C
Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, не рекомендуется “мост- терапия” гепарином [650, 689].	III	A
Имплантация постоянного И-ЭКС не рекомендуется пациентам с лихорадкой. Следует отложить имплантацию И-ЭКС до тех пор, пока у пациента не будет лихорадки в течение не менее 24 ч.	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИЭУ — имплантируемые электронные устройства, МЖП — межжелудочковая перегородка.

10. Осложнения электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии

10.1. Общие осложнения

ЭКС и СРТ ассоциированы с определенным риском осложнений (табл. 12), большинство из которых возникают в периоперационном периоде [429, 690], однако значительный риск сохраняется в течение длительного периода наблюдения [691]. Частота осложнений после имплантации двухкамерного И-ЭКС в исследовании MOST через 30 дней составила 4,8%, через 90 дней — 5,5%, через 3 года — 7,5% [692]. Однако реальные данные указывают на более высокий риск [690, 693]. В недавнем исследовании с участием более 81 000 пациентов, которым имплантировали *de novo* ИЭУ, серьезные осложнения возникли у 8,2% в течение 90 дней после выписки из стационара [694]. Внутрибольничная смертность (0,5%) и смертность в течение 30 дней после выписки (0,8%) была низкой.

Таблица 12

Осложнения процедур имплантации И-ЭКС и устройства СРТ

Риск осложнений после имплантации ИЭУ	%
Электрод-ассоциированные осложнения [354, 639, 690, 692, 695, 700, 701] (включая дислокацию, неправильную позицию, синдром подключичного сдавления, и т.д.)	1,0-5,9
ИЭУ-ассоциированные инфекции, <12 мес. [354, 639, 641, 645, 685, 695, 702]	0,7-1,7
Поверхностная инфекция [354]	1,2
Инфекция ложа ИЭУ [354]	0,4
Системная инфекция [354]	0,5
ИЭУ-ассоциированные инфекции, >12 мес. [702-709]	1,1-4,6
Инфекция ложа ИЭУ [702]	1,3
Системная инфекция [702, 705]	0,5-1,2
Пневмоторакс [354, 658, 690, 692, 700, 701, 707]	0,5-2,2
Гемоторакс [695]	0,1
Повреждение плечевого сплетения [595]	<0,1
Перфорация сердца [354, 663, 690, 692, 695]	0,3-0,7
Диссекция/перфорация коронарного синуса [710, 288]	0,7-2,1
Ревизия вследствие боли/дискомфорта [354, 690]	0,1-0,4
Стимуляция диафрагмы, требующая повторного вмешательства [711, 712, 665, 713]	0,5-5
Гематома [354, 639, 650, 652, 654, 690, 700, 714, 715]	2,1-5,3
Недостаточность трехстворчатого клапана [716-718]	5-15
Синдром кардиостимулятора [146, 701, 719]	1-20
Проблемы с устройством/электродами [354, 639, 690]	0,1-1,5
Тромбоз глубоких вен (острый или хронический) [354, 720, 721]	0,1-2,6
Другие осложнения [354, 639, 690, 692, 695, 707, 722, 723]	5-15
Смертность (<30 дней) [354, 694]	0,8-1,4

Сокращение: ИЭУ — имплантируемые электронные устройства.

Риски осложнений повышаются с применением более сложных устройств и более распространены при обновлении устройств или ревизии электродов по сравнению с имплантацией *de novo*. В датском популяционном когортном исследовании осложнения возникали у 9,9% пациентов при первичной имплантации устройства и у 14,8% при обновлении или ревизии электродов [354]. При замене ИЭУ риск осложнений более низкий (5,9%). В проспективном регистре REPLACE был указан аналогичный риск (4%) осложнений при замене ИЭУ и более высокий риск осложнений у пациентов при добавлении одного и более электродов (до 15,3%) [695]. Соответственно, серьезные осложнения были более распространены при процедурах обновления устройств до СРТ, и это было подтверждено в большой когорте пациентов в США [339] и в проспективном итальянском наблю-

дательном исследовании [696]. Частота возникновения процедурных осложнений также увеличивается с увеличением коморбидности [697].

Таким образом, при рассмотрении вопроса об обновлении до более сложных систем необходимо совместное принятие решений. Это также относится к профилактической замене ИЭУ и электродов, когда необходимо тщательно взвешивать процедурные риски с рисками, связанными с нарушением работы устройства или повреждением электродов [698].

В целом, частота осложнений тесно связана с индивидуальным опытом имплантаций и объемами имплантаций в центре [429, 658, 693]. Количество осложнений увеличилось на 60% у неопытных операторов, выполнивших менее 25 имплантаций [429]. Данные крупной национальной программы по обеспечению качества имплантаций И-ЭКС и СРТ-Р показали, что ежегодный объем имплантаций в стационаре был обратно пропорционален частоте осложнений, при этом наибольшая разница наблюдалась между самым нижним (1-50 имплантаций в год) и вторым нижним квинтилем (5190 имплантаций в год) [699]. Кроме того, экстренные процедуры и процедуры, выполненные в нерабочие часы, ассоциированы с повышенным уровнем осложнений [354]. Эти данные ясно показывают, что имплантации ИЭУ должны выполняться операторами и центрами с достаточным процедурным объемом.

10.2. Специфические осложнения

10.2.1. Осложнения, связанные с электродом

Эндокардиальные электроды являются частым источником осложнений, которые включают дислокацию, нарушение изоляции, перелом электродов, а также проблемы, связанные с чувствительностью и порогами стимуляции. В Датском когортном исследовании электрод-ассоциированные интервенционные вмешательства (2,4%) были наиболее частыми осложнениями [354]. Для левожелудочковых электродов наиболее характерны такие осложнения как дислокация, диссекция или перфорация вены коронарного синуса [700]. В общенациональном регистре ЛЖ-электроды чаще ассоциировались с осложнениями (4,3%) по сравнению с правопредсердными (2,3%) и правожелудочковыми (2,2%) электродами [429]. Устройства СРТ (ОШ 3,3) и предсердные электроды пассивной фиксации (ОШ 2,2) были наиболее значимыми факторами риска развития осложнений.

Метаанализ 25 исследований СРТ показал, что осложнения механического характера составили 3,2% (включая диссекцию или перфорацию коронарного синуса, перикардиальный выпот или тампонаду, пневмоторакс и гемоторакс), другие электрод-ассоциированные осложнения — 6,2% и инфекционные осложнения — 1,4%. Смертность в периоперационном периоде составила 0,3% [369].

10.2.2. Гематома

Гематомы являются частым осложнением (2,1-9,5%) и, как правило, не требуют хирургического лечения. Пункция и дренирование гематомы требуются в 0,32% случаев и ассоциированы с 15-кратным повышением риска инфекционных осложнений [639]. Кроме того, пациенты, у которых развивается гематома, дольше находятся в стационаре и имеют более высокий уровень госпитальной летальности (2,0% vs 0,7%) [724]. Поэтому требуются соответствующие меры предосторожности, и повторное оперативное вмешательство должно выполняться только пациентам с выраженным болевым синдромом, продолжающимся кровотечением, напряженной гематомой и угрожающим пролежнем имплантированного устройства. Многих гематом можно избежать при выполнении тщательного гемостаза и назначении адекватной антиаггрегантной и антикоагулянтной терапии.

10.2.3. Инфекционные осложнения

К наиболее негативным последствиям имплантации ИЭУ, повышающим уровень смертности и расходы на здравоохранение, относятся инфекционные осложнения [725, 726].

Инфекционные осложнения чаще возникают после замены устройств и процедур обновлении ИЭУ [696], а также имплантации СРТ или ИКД по сравнению с первичной имплантацией И-ЭКС [727]. Olsen T, et al. [702] сообщили, что риск развития системной инфекции у пациентов с И-ЭКС составляет 1,19%, ИКД — 1,91%, СРТ-Р — 2,18% и СРТ-Д — 3,35%. Пациенты, перенесшие повторные операции, инфекцию ИЭУ в прошлом, а также пациенты более молодого возраста имеют более высокий риск инфекционных осложнений. Похожие результаты были получены в большой когорте пациентов с имплантированными ИКД, у которых частота возникновения инфекционных осложнений составляла 1,4% для однокамерных ИКД, 1,5% для двухкамерных ИКД и 2,0% для бивентрикулярных ИКД [728]. Кроме того, раннее повторное вмешательство (ОШ 2,70), перенесенная операция на клапанах сердца (ОШ 1,53), реимплантация ИЭУ (ОШ 1,35), почечная недостаточность и диализ (ОШ 1,34), хроническая болезнь легких (ОШ 1,22), цереброваскулярное заболевание (ОШ 1,17) и прием варфарина (ОШ 1,16) были ассоциированы с повышенным риском инфекционных осложнений [702]. Риск инфекционных осложнений также повышается при проведении временной ЭКС или других процедур перед имплантацией ИЭУ (ОШ 2,5 и 5,8 соответственно), раннем повторном вмешательстве (ОШ 15) и невыполненной антибиотикопрофилактики (ОШ 2,5) [639, 729].

Подробная информация о профилактике, диагностике и лечении инфекционных осложнений ИЭУ

предоставлена в недавнем консенсусном документе EHRA [642].

10.2.4. Влияние на ТК

Повреждение створок трёхстворчатого клапана и подклапанного аппарата, приводящее к нарушению работы клапана, возможно во время имплантации эндокардиальных электродов, а также в отдаленном периоде после имплантации или во время экстракции электродов. Это повреждение приводит к нарушению гемодинамики и неблагоприятным клиническим исходам [730]. Фактически, умеренная или тяжелая недостаточность ТК обычно ассоциируется с повышенной смертностью [731, 732] и встречается значительно чаще у пациентов с ИЭУ [733]. Распространенность значимой трикуспидальной регургитации (определяемой как степень 2 или выше) после имплантации ИЭУ колеблется от 10% до 39%. Наличие нескольких правожелудочковых электродов, а также электроды ИКД по данным большинства исследований чаще приводят к повреждению трёхстворчатого клапана [45, 46, 49, 445, 642, 685, 697, 709, 728, 730, 732]. Обсуждается потенциальное негативное влияние электродов на работу трёхстворчатого клапана после пластики или аннулопластики, а также на работу биологических протезов трёхстворчатого клапана. Кроме того, не существует доказательств того, что вызванная стимуляцией диссинхрония ПЖ способствует развитию трикуспидальной регургитации. Недавнее исследование, в котором 63 пациента были распределены по группам стимуляции ВПЖ, МЖП и стимуляции ЛЖ через вену коронарного синуса, не показало негативного влияния на развитие трикуспидальной регургитации [734]. Диагностическая оценка трикуспидальной регургитации, вызванной ИЭУ, основана на клинических, гемодинамических и в большей степени ЭхоКГ-данных (2D- и 3D- ЭхоКГ, допплер-ЭхоКГ) и часто является сложной задачей [735]. Учитывая отсутствие четких рекомендаций по ведению пациентов с трикуспидальной регургитацией и правожелудочковыми электродами, требуется высокий уровень клинической настороженности в отношении того, что декомпенсация СН может быть следствием механического воздействия на подвижность или коаптацию створок ТК [730]. Общие рекомендации включают медикаментозную терапию, направленную на уменьшение отеков, экстракцию электрода с последующей осторожной реимплантацией, или использование альтернативных стратегий стимуляции, таких как стимуляция ЛЖ через коронарный синус или с помощью эпикардиальных электродов. Однако при трансвенозной экстракции электрода также существует риск повреждения ТК и, следовательно, усугубления трикуспидальной регургитации. Беспроводные И-ЭКС могут также отрицательно влиять на работу ТК за счет возможного механического повреждения при имплантации и аномальной электрической и механической желудочковой активации [736]. При недостаточности ТК, вызванной ИЭУ, показания к протезированию или пластике ТК устанавливаются в соответствии с текущими рекомендациями, основанными на наличии симптомов, тяжести трикуспидальной регургитации и функции ПЖ. Планируя хирургическое вмешательство на ТК, тактика в отношении правожелудочкового электрода должна соответствовать рекомендациям, изложенным в разделе 8.2.3 [737]. Методы чрескожной пластики ТК в последнее время привлекают большое внимание, но преимущества таких вмешательств в отношении электрод-ассоциированной недостаточности ТК не доказаны [738].

10.2.5. Другие осложнения

Более высокий риск осложнений наблюдался у женщин (в основном, пневмоторакс и перфорация сердца) и пациентов с низким индексом массы тела [754, 739]. Риск повторных интервенционных электрод-ассоциированных вмешательств был значительно ниже у пациентов старше 80 лет по сравнению с пациентами в возрасте 60-79 лет (1,0% против 3,1%) [354].

Субоптимальная АВ-синхронизация может приводить к развитию синдрома И-ЭКС, при котором возникают пушечные волны, вызванные одновременными сокращениями предсердий и желудочков, сопровождающегося симптомами усталости, головокружением и гипотонией (см. раздел 5). Длительная стимуляция ПЖ нарушает физиологический паттерн активации желудочков и может способствовать прогрессирующей дисфункции ЛЖ и развитию клинически-выраженной СН. Стратегии по предотвращению и устранению побочного эффекта стимуляции ПЖ обсуждались выше (раздел 6).

11. Рекомендации по ведению пациентов с ИЭУ

Для обеспечения комплексного ведения пациентов с И-ЭКС и устройствами СРТ необходим интегрированный подход, осуществляемый междисциплинарной командой специалистов в сотрудничестве с пациентом и его семьей (см. раздел 12). Это необходимо для обеспечения пациент-ориентированного лечения и вовлечения пациента в совместное принятие решений. Интегрированный подход к лечению пациентов берет свое начало в модели лечения хронических заболеваний, разработанной Wagner EH, et al. [740], и направлен на улучшение клинических исходов и результатов лечения пациентов с аритмиями [741-743] (см. раздел 12). В междисциплинарную команду должны быть включены необходимые спе-



Рис. 13. Интегрированный подход в лечении пациентов с И-ЭКС и устройствами СРТ.
Сокращения: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, УМ — удаленное мониторирование, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

циалисты в соответствии с потребностями пациента и доступностью медицинских услуг (рис. 13).

11.1. Магнитно-резонансная томография у пациентов с имплантированными электронными устройствами

Пациентам с имплантированными И-ЭКС часто требуется выполнение МРТ. Это может вызвать нежелательные побочные эффекты, такие как неправильная работа устройства из-за перезагрузки устройства или проблемы с чувствительностью, взаимодействие с магнитным герконом (может вызывать необратимое переключение геркона, датчика, отвечающего за включение магнитного теста без возможности перепрограммирования), индукцию токов, приводящих к захвату миокарда, нагреву кончика электрода с из-

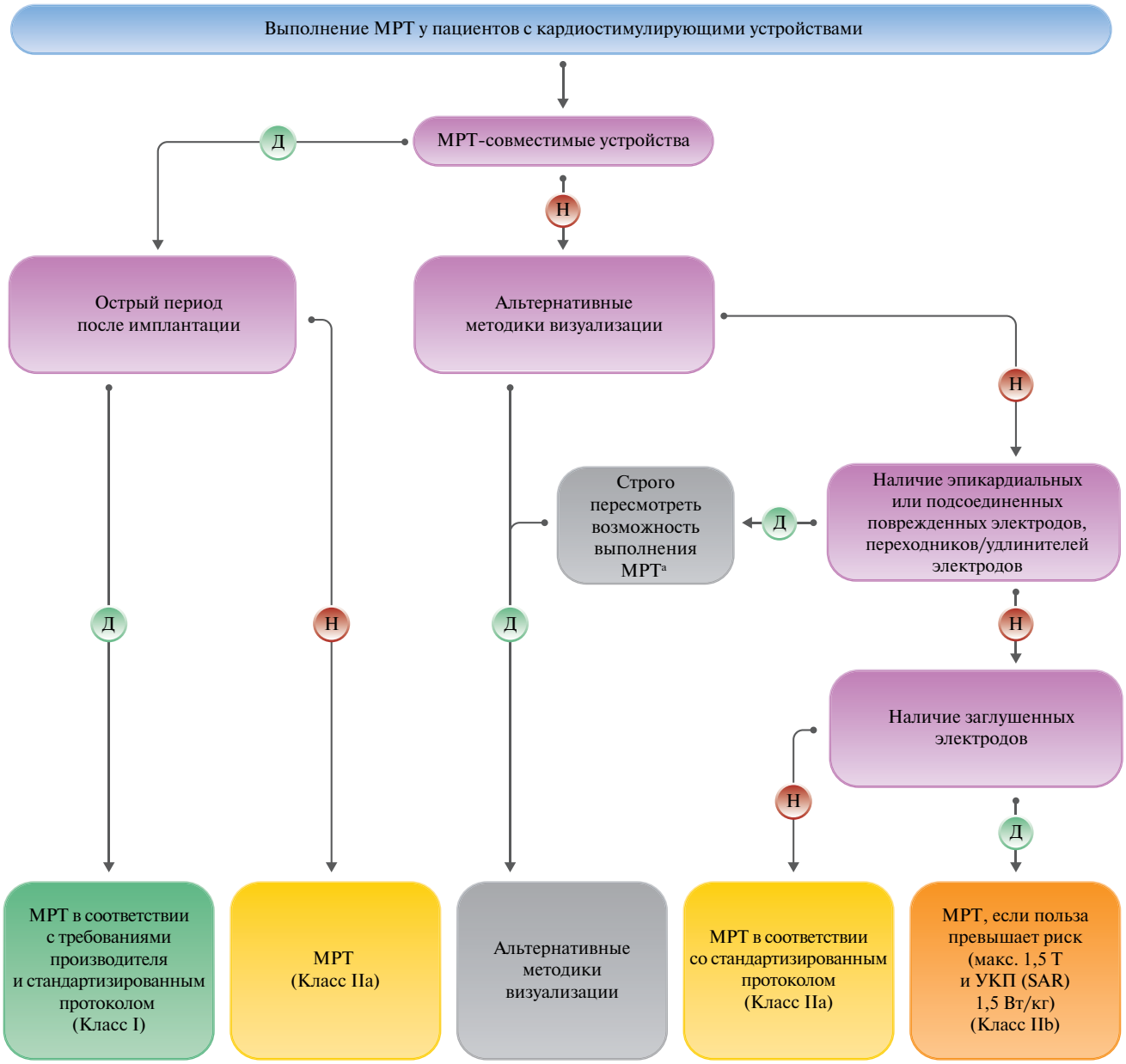


Рис. 14. Алгоритм ведения пациентов с И-ЭКС перед проведением МРТ.
Примечание: [a] — рассматривать только при отсутствии альтернативных методов визуализации, если результат теста имеет решающее значение при выборе жизненно важных методов лечения пациента.
Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, УКП (SAR) — удельный коэффициент поглощения электромагнитной энергии (specific absorbtion rate).

менением порогов чувствительности или стимуляции, или перфорации электрода. Факторы риска нежелательных побочных явлений, вызванных МРТ, перечислены в таблице 19 в Дополнительных данных.

В настоящее время большинство производителей предлагают МРТ-совместимые устройства. Вся система стимуляции (генератор электрических импульсов и электроды должны быть от одного производителя) определяет ее МРТ-совместимость, а не отдельные элементы. МРТ-сканирование может быть ограничено 1,5 Тл и удельным коэффициентом поглощения электромагнитной энергии (УКП) или SAR в англоязычной литературе, для всего тела <2 Вт/кг (УКП для головы <3,2 Вт/кг), но некоторые модели допускают 3 Тл и УКП для всего тела до 4 Вт/кг. Производитель обычно указывает период ожидания в течение 6 нед. после имплантации, но выполнить МРТ можно и раньше, если это клинически оправдано.

Существует достаточно доказательств того, что МРТ можно безопасно выполнять пациентам с МРТ-несовместимыми И-ЭКС при соблюдении ряда мер предосторожности [744-746]. В 2017г Общество сер-

дечного ритма опубликовало консенсусное заключение экспертов по МРТ у пациентов с ИЭУ, которое было разработано и одобрено рядом ассоциаций, включая Европейскую ассоциацию сердечного ритма и несколько радиологических ассоциаций [745]. Подробные рекомендации по этой теме и программированию ИЭУ см. в таблицах 20, 21 и 22 и на рисунке 2 в Дополнительных данных.

Когда электроды подключаются к генератору электрических импульсов, последний поглощает часть энергии и рассеивает тепло через большую площадь поверхности. В исследовании in vitro было показано, что кончик заглушенного эндокардиального электрода может нагреваться на 10°C [747]. Однако трудно экстраполировать результаты, полученные на экспериментальных моделях на условия *in vivo*. В четырех исследованиях с участием 125 пациентов с заглушенными эндокардиальными электродами не сообщалось о каких-либо нежелательных явлениях [748-751]. В самом крупном исследовании сообщалось о 80 пациентах [749], которым было выполнено 97 МРТ исследований (включая грудной отдел) с ограничением УКП <1,5 Вт/кг. У половины исследуемых пациентов измеряли уровень тропонина до и после сканирования, который существенно не менялся. Таким образом, МРТ 1,5 Тл (с ограничением УКП <1,5 Вт/кг) можно рассматривать у отдельных пациентов, принимая во внимание соотношение риска и пользы, особенно если сканирование проводится экстраторакально, и пациенты не являются ЭКС-зависимыми.

Повышение температуры на 10°C происходит при подсоединении эпикардиальных электродов к стимулирующему устройству *in vitro* и на 77°C на эпикардиальных заглушенных электродах [747]. Представлены данные 23 пациентов с эпикардиальными электродами [749-752], включая 14 пациентов с заглушенными эпикардиальными электродами [749-751], без каких-либо побочных эффектов в результате выполнения МРТ. Учитывая недостаток данных, касающихся безопасности, у пациентов с эпикардиальными электродами, адаптерами/удлинителями электродов или поврежденными электродами, на данном этапе невозможно дать рекомендации относительно выполнения МРТ у таких пациентов.

Оценка необходимости выполнения МРТ должна проводиться в каждом конкретном случае, сопоставляя преимущества МРТ с потенциальными рисками и доступностью альтернативных методов визуализации, используя совместное принятие решения.

Обычно МРТ следует выполнять строго в соответствии с утвержденным стандартизированным в конкретном учреждении протоколом, соблюдая соответствующие условия (включая программирование ИЭУ) [744, 746, 753-755].

На рисунке 14 представлена схема проведения МРТ у пациентов с ИЭУ. Существуют доказательства того, что МРТ 1,5 Тл можно выполнять у пациентов с временными эпикардиальными [756] и эндокардиальными стимулирующими электродами активной фиксации, используемыми для временной ЭКС [751] с временными И-ЭКС.

Рекомендации по выполнению МРТ у пациентов с И-ЭКС

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
У пациентов с МРТ-совместимыми системами ЭКС[c], МРТ можно безопасно выполнять в соответствии с инструкциями производителя [745, 753, 755].	I	A
У пациентов с МРТ-несовместимыми устройствами выполнение МРТ следует рассмотреть при отсутствии альтернативных методов визуализации, а также эпикардиальных электродов, заглушенных или поврежденных электродов, адаптеров/удлинителей электродов [744, 746].	IIa	B
МРТ можно рассмотреть у пациентов с системами ЭКС и заглушенными эндокардиальными электродами, если нет доступных альтернативных методов визуализации [748-751].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — генератор электрических импульсов и электроды от одного производителя.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКС — электрокардиостимуляция.

11.2. Лучевая терапия у пациентов с электрокардиостимулятором

Ежегодно увеличивается число пациентов с ИЭУ, которым требуется лучевая терапия [757]. Сообщается о ежегодной потребности в лечении — 4,33 случая на 100 000 человеко-лет. В лучевой терапии используется высокоэнергетическое ионизирующее излучение, включающее рентгеновские лучи, гамма-лучи и заряженные частицы, которые могут вызывать программные и аппаратные ошибки ИЭУ, особенно когда энергия фотонного ионизирующего излучения превышает 6-10 МВ, а доза облучения, направленная на устройство, высока (>2-10 Гр) [758, 759]. Серьезные ошибки возникают редко, преимущественно по причине прямого облучения устройства. Это может привести к необратимому повреждению и необходимости последующей замены устройства. Незначительные ошибки более распространены и связаны со вторичным образованием нейтронов под воздействием облучения [760]. Такие ошибки обычно включают перезагрузку устройства без структурных повреждений и могут быть устранены без замены устройства [757, 759].

Электромагнитная интерференция (ЭМИ), возникающая во время лучевой терапии, может вызывать гиперчувствительность, хотя в клинической практике это происходит очень редко [760]. Репозиция устройства перед началом лучевой тера-

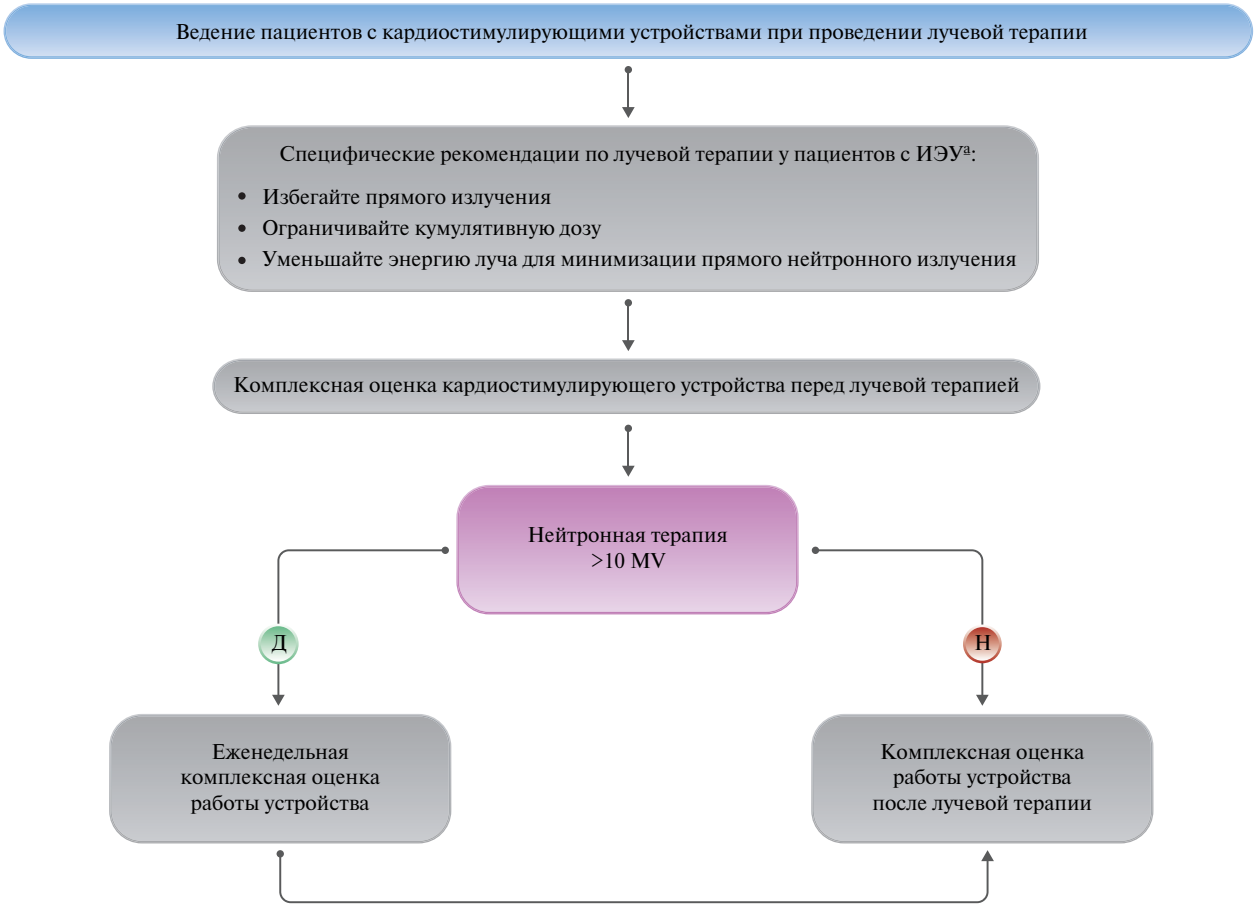


Рис. 15. ЭКС при лучевой терапии.
Примечание: [a] — репозиция устройства, непрерывное мониторирование ЭКГ, перепрограммирование устройства, прикладывание магнита требуется крайне редко.
Сокращения: ИЭУ — имплантируемые электронные устройства, ЭКГ — электрокардиограмма.

пии рекомендуется крайне редко и только в случае, если положение устройства препятствует адекватному лечению опухоли или в случаях крайне высокого риска [757, 761].

Согласно опубликованным рекомендациям для пациентов с ИЭУ [745, 759, 762], риск нарушения работы устройства (или возникновения неблагоприятных событий) повышается в следующих ситуациях:

• *При фотонном излучении с энергией >6-10 МВ:* риск нарушения работы устройства (обычно программных ошибок) обусловлен вторичным образованием нейтронов, не связан с целевой зоной и не предотвращается экранированием.

• *При кумулятивной дозе, направленной на устройство, превышающей 2 Гр (умеренный риск) или 10 Гр (высокий риск):* дозу, направленную на устройство, можно рассчитать и измерить до и во время лечения, коррелирует с целевой зоной и может предотвращаться экранированированием.

• При зависимости пациента от И-ЭКС.

Соответствующий алгоритм для принятия решения представлен на рисунке 15.

Опыт применения протонной лучевой терапии у пациентов с ИЭУ ограничен. Однако, по сравнению с фотонным облучением, этот метод терапии производит больше вторичных нейтронов, которые могут вызывать обратимые и необратимые сбои в работе имплантируемых устройств [763]. В настоящее время нет конкретных указаний относительно протонной лучевой терапии у пациентов с ИЭУ.

11.3. Временная электрокардиостимуляция

Временная ЭКС позволяет выполнять стимуляцию сердца у пациентов с жизнеугрожающей брадикардией или может применяться профилактически, когда существует потенциальная потребность стимуляции сердца (например, после операций на сердце) [764, 765]. Методы экстренной временной ЭКС включают трансвенозный, эпикардиальный и чрескожный подходы. Трансвенозный доступ часто требует рентгеноскопического контроля, но также может быть выполнен под контролем ЭхоКГ [766]. Баллонные катетеры проще позиционируются, более стабильны и безопасны по сравнению с более жест-

кими катетерами [767, 768]. У пациентов, которым выполняется временная трансвенозная стимуляция сердца, существует высокий риск осложнений, связанных с процедурой (перфорация сердца, кровотечение, аритмии и дислокация электрода), а также осложнений, связанных с иммобилизацией (инфекция, делирий, тромбоэмболические осложнения) [764, 765, 769-775]. Кроме того, проводимая ранее временная стимуляция ассоциирована с повышенным риском инфицирования постоянного И-ЭКС [639, 641]. Для пациентов, которым необходима длительная временная стимуляция сердца, более безопасно и удобно использование эндокардиальных электродов активной фиксации, подключенных к внешнему временному И-ЭКС [776-779]. Несмотря на отсутствие убедительных данных в пользу яремного или подмышечного/подключичного доступа, следует избегать выполнение подключичной пункции для уменьшения риска возникновения пневмоторакса. Следует отдавать предпочтение яремному доступу, если планируется имплантация постоянного устройства с ипсилатеральной стороны. В случаях, когда требуется быстрая и эффективная стимуляция, можно использовать бедренный доступ, который не следует продолжать длительно, учитывая нестабильность электродов пассивной фиксации и иммобилизацию пациента. Эпикардиальный доступ в основном используется после кардиохирургических вмешательств. Удаление этих электродов связано с такими осложнениями, как кровотечение и тампонада [780-782]. Чрескожная временная стимуляция сердца является быстрым и эффективным малоинвазивным методом, недостаточно стабильным по сравнению с трансвенозным доступом, требующим постоянной седации [783]. Этот метод следует использовать только в условиях неотложной помощи или при отсутствии других доступных вариантов под тщательным гемодинамическим мониторингом [784]. Перед выполнением временной стимуляции сердца следует рассмотреть возможность назначения ритм-учащающих препаратов, учитывая потенциальные побочные эффекты, противопоказания и взаимодействие с другими препаратами.

Группа экспертов данных рекомендаций пришла к выводу, что следует избегать временной стимуляции на сколько это возможно, а когда она все же используется, длительность ее должна быть минимальной. Временная стимуляция должна применяться в случаях возникновения тяжелой брадиаритмии, вызывающей обмороки и/или нарушения гемодинамики, а также профилактически, когда существует потенциальная вероятность возникновения тяжелой брадиаритмии. Временная стимуляция рекомендуется при обратимой потребности в стимуляции, передозировке антиаритмических препаратов, ишемии миокарда, миокардите, нарушениях электролитного баланса, токсическом воздействии, после кардиохирургических операций или в качестве временной меры перед имплантацией постоянного И-ЭКС, когда эта процедура недоступна или невозможна из-за сопутствующей инфекции. Если пациент соответствует критериям имплантации постоянного И-ЭКС, эта процедура должна быть выполнена как можно скорее.

Рекомендации по временной ЭКС сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Временная ЭКС рекомендуется при гемодинамически-значимой брадиаритмии, рефрактерной к внутривенному введению ритм-учащающих препаратов [764, 765].	I	C
Чрескожную ЭКС следует рассматривать при гемодинамически значимой брадиаритмии, когда временная трансвенозная стимуляция сердца невозможна или недоступна [783-785].	IIa	C
Временную трансвенозную ЭКС следует рассматривать при обратимых и экстренных показаниях к стимуляции, а также при ишемии миокарда, миокардите, электролитных нарушениях, интоксикации или после кардиохирургических операций [771-773].	IIa	C
Временную трансвенозную ЭКС следует рассматривать в качестве временной меры перед имплантацией постоянного И-ЭКС, когда эта процедура недоступна или невозможна из-за сопутствующей инфекции [771-773].	IIa	C
Для длительной временной трансвенозной ЭКС следует рассмотреть электроды активной фиксации, подключенные к внешнему временному И-ЭКС [641, 776, 777, 779].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ЭКС — электрокардиостимуляция.

11.4. Периоперационное ведение пациентов с имплантируемыми электронными устройствами

Рекомендательные документы по ведению пациентов с ИЭУ в периоперационном периоде были выпущены несколькими профессиональными сообществами [786-789]. В таблице 24 в Дополнительных данных приведены обобщенные рекомендации по ведению таких пациентов.

• ЭМИ может вызывать чрезмерную чувствительность (более характерно для монополярных электродов), активацию частотно-адаптивных датчиков, перевод устройства в безопасный режим или другие повреждения. Наиболее частым источником ЭМИ является электрокоагуляция, хотя при биполярной электрокоагуляции на расстоянии более 5 см от ИЭУ и монополярной электрокоагуляции ниже пупка это происходит редко [790]. Для уменьшения риска ЭМИ, монополярную электрокоагуляцию следует выполнять короткими (<5 сек.) аппликациями

вдали от ИЭУ и электрода. Другие источники ЭМИ включают радиочастотные процедуры, нейростимуляторы и другие электронные устройства.

• Для выбора периоперационной стратегии необходимо учитывать индивидуальные потребности пациентов, особенности процедуры и имплантированного устройства [786-789]. Большинство процедур не требуют какого-либо вмешательства [791]. У ЭКС-зависимых пациентов следует разместить магнит над аппаратом во время подачи диатермических импульсов при существующей вероятности возникновения ЭМИ. Если стабильность магнита не может быть гарантирована, устройство следует перепрограммировать в асинхронный режим стимуляции (VOO/DOO). Реакция на магнит может быть различной в зависимости от производителя устройства. Для ИЭУ с функцией частотной адаптации может потребоваться магнит или наоборот отключение этой функции для предотвращения стимуляции на максимальной частоте. Послеоперационный опрос ИЭУ рекомендуется при подозрении на неисправность, или если устройство подвергалось воздействию сильной ЭМИ.

11.5. Имплантируемые электронные устройства и занятия спортом

Регулярные физические упражнения настоятельно рекомендуются для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [792-795]. Ограничения для пациентов с И-ЭКС определяются сопутствующим сердечно-сосудистым заболеванием. Поэтому для пациентов с имплантированным И-ЭКС важно принимать совместное решение о возможности выполнения физических упражнений и занятий спортом. Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями были опубликованы подробные рекомендации по физической активности [792, 796].

Существует консенсус в отношении того, что следует избегать контактных видов спорта (например, регби или боевые искусства), так как существует риск повреждения электродов или образования гематомы в месте имплантации. Для участия в таких видах спорта, как футбол, баскетбол или бейсбол, рекомендуется использовать специальные защитные экраны для уменьшения риска повреждения тканей в области ИЭУ. При выборе места имплантации следует учитывать спортивные интересы и доминирование правой или левой руки, а для уменьшения последствий удара можно рассмотреть возможность позиционирования устройства под мышцей. Более латеральный сосудистый доступ предпочтителен для предотвращения синдрома сдавления электрода между первым ребром и ключицей, связанного с физическими упражнениями для верхних конечностей выше уровня плеч. Рекомендуется воздерживаться от интенсивных упражнений и упражнений на верхней конечности со стороны имплантированного устройства в течение 4-6 недель. Следует отметить, что рекомендации относительно занятий спортом для пациентов с ИКД отличаются от рекомендаций для пациентов с И-ЭКС [797, 798].

11.6. Если электрокардиостимуляция больше не показана

Возможны несколько вариантов ведения пациентов с имплантированными кардиостимулирующими системами, которым стимуляция более не показана:

• Оставить на месте всю систему стимуляции, включая устройство и электроды
• Удалить устройство и оставить электроды
• Удалить устройство и электроды

Выбор 1 варианта зависит от срока службы имплантированного устройства, который зависит от производителя и в редких случаях может приводить к осложнениям [799]. Вариант 1 является предпочтительным для ослабленных и пожилых пациентов.

Вариант 2 сопряжен с более низким интраоперационным риском, но в дальнейшем, могут возникать осложнения со стороны оставленного электрода, например, при выполнении МРТ. Особенно у молодых пациентов может возникнуть потребность удаления оставленных электродов в будущем из-за инфекции и более высокий риск осложнений за счет увеличения длительности процедуры имплантации. В нескольких исследованиях было показано, что процедура удаления заглушенных электродов сопряжена с более высоким риском осложнений и меньшей эффективностью [800-803].

Вариант 3 ассоциирован с высоким риском осложнений, связанных с процедурой удаления электродов, но при этом исключается вероятность возникновения связанных с устройством осложнений в будущем. Высокая эффективность и низкий уровень осложнений наблюдаются при процедурах экстракции электродов, выполненных в специализированных центрах с большим объемом операций и современным оборудованием [802]. Последний вариант может подходить при сочетании таких факторов как молодой возраст пациента, низкий риск экстракции электрода и опыт специалиста.

В рамках пациент-ориентированного ведения решение в таких ситуациях должно быть основано на индивидуальном соотношении риска и пользы и принято совместно с пациентом и лицами, осуществляющими уход за ним. Для получения информированного согласия необходимо предоставление достаточной информации. Следует учитывать такие факторы как возраст пациента, его клиническое состояние, сопутствующие заболевания, систему ЭКС, давность имплантации электрода и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

Рекомендации относительно пациентов, которым ЭКС больше не показана

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Когда ЭКС больше не показана, необходим индивидуальной анализ риска и пользы для принятия решения совместного с пациентом.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращение: ЭКС — электрокардиостимуляция.

11.7. Наблюдение за устройством

В этом разделе рассматриваются общие принципы наблюдения за пациентами, поскольку подробные рекомендации выходят за рамки данного документа. При программировании необходимо учитывать индивидуальные особенности пациента и адаптировать работу устройства в соответствии с потребностями пациента. Цели программирования заключаются в том, чтобы: 1) убедиться в безопасности пациента, 2) наладить физиологическую стимуляцию, 3) улучшить качество жизни пациента, 4) улучшить клиническое состояние пациентов, 5) максимально продлить срок службы устройства. Кроме того, пациенту требуется плановое наблюдение кардиолога по поводу основного заболевания сердца. Для осуществления поставленных целей помимо технической проверки и оптимизации параметров при программировании, требуется грамотное консультирование пациента и членов его семьи. Частота последующего наблюдения зависит от типа устройства (СРТ и СПГ связаны с большим количеством клинических или технических особенностей и требуют более тщательного наблюдения) и от того, выполняется ли дистанционное наблюдение за пациентом с имплантированным устройством (табл. 13).

Таблица 13

Частота рутинного наблюдения пациентов с И-ЭКС и устройствами СРТ в сочетании с удаленным мониторингом и без него

	Визит в клинику	Визит в клинику+УМ
Все устройства	В течение 72 ч и 2-12 нед. после имплантации	В клинике в течение 72 ч и 2-12 нед. после имплантации
СРТ-Р или СПГ	Каждые 6 мес.	Удаленно каждые 6 мес. и очно каждые 12 мес.[a]
Одно/двухкамерные устройства	Каждые 12 мес., затем каждые 3-6 мес. при появлении признаков разряда батареи.	Удаленно каждые 6 мес. и в клинике каждые 18-24 мес.[a]

Примечание: [a] — УМ может заменить плановый визит в клинику только в том случае, если включены и адекватно работают автоматические алгоритмы измерения порогов стимуляции, которые предварительно проверены в клинике.

Может потребоваться дополнительное последующее наблюдение в клинике (например, для оценки клинического эффекта после изменения настроек программы или после решения технической проблемы).

Во время дистанционного наблюдения важно оценивать не только плановую передачу данных, но и обязательно реагировать на приходящие оповещения и тревожные события.

Сокращения: СПГ — стимуляция пучка Гиса, СРТ-Р — сердечная ресинхронизирующая терапия без функции дефибриллятора, УМ — удаленный мониторинг.

- УМ включает дистанционное наблюдение с полной автоматической передачей данных об устройстве через запланированные интервалы времени (заменяет визиты в клинику), УМ с незапланированной передачей предварительно определенных тревожных событий и инициированную пациентом незапланированную передачу данных в результате переживания им реального или предполагаемого клинического события. Большинство исследований были выполнены с участием пациентов с ИКД и СРТ-Д и показали значительное сокращение времени от момента обнаружения события до принятия клинического решения, а также уменьшение количества немотивированных разрядов дефибриллятора [804]. В двух РКИ было показано, что плановые визиты в клинику пациентов с однокамерными [805] и двухкамерными [805, 806] И-ЭКС, обладающими автоматическими алгоритмами измерения порогов стимуляции, можно безопасно проводить с интервалом в 18-24 мес., если им проводится УМ устройств. Такие интервалы запланированных амбулаторных визитов более удобны для пожилых пациентов с ограниченной подвижностью, а также для пациентов молодого или среднего возраста, работающих полный рабочий день, и т. д., а также в особых ситуациях (например, для минимизации контактов во время пандемии).
- Важно настроить УМ таким образом, чтобы дистанционное наблюдение было структурировано, обеспечивало своевременную передачу данных и реагирование на приходящие оповещения. Сторонние лица могут быть полезны для сортировки оповещений и оказания помощи в выполнении этой задачи [807]. Необходимо соблюдение Общих Требований по защите данных, которые указаны в недавнем документе ЕОК по нормативным вопросам [808].

Рекомендации по наблюдению за пациентами с имплантированными И-ЭКС и устройствами СРТ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
УМ рекомендуется для сокращения очных визитов в клинику пациентов с И-ЭКС, которые испытывают трудности посещения клиники (например, из-за ограниченной подвижности или других обстоятельств, или в соответствии с предпочтениями пациента) [805, 806, 809].	I	A
УМ рекомендуется в случаях, когда устройство было отозвано из-за неисправностей или требует более тщательного наблюдения, для обеспечения раннего обнаружения событий, требующих принятия мер, особенно у пациентов высокого риска (например, в случае зависимости от И-ЭКС).	I	C

Использование УМ у пациентов с одно- и двухкамерными кардиостимуляторами позволяет программировать эти устройства с интервалом до 24 месяцев [805, 806].	IIa	A
Следует рассмотреть использование УМ кардиостимулирующих устройств для обеспечения более раннего обнаружения клинических (напр., аритмии) или технических проблем (напр., перелом электрода или истощение батареи) [806, 810].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.
Сокращение: УМ — удаленный мониторинг.

12. Пациент-ориентированное ведение и совместное принятие решения в отношении электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии

Пациент-ориентированное ведение представляет собой комплексный процесс, в котором особое внимание уделяется партнерским отношениям между пациентом и клиницистом, пониманию потребностей, убеждений, ожиданий, предпочтений, целей и ценностей пациента в отношении здоровья [811-813]. При этом основное внимание уделяется совместному принятию решений, касающихся здоровья пациента [814, 815]. Было показано, что такой подход улучшает результаты лечения и качество медицинского обслуживания [814, 816]. Врачи обязаны определить и объяснить пациенту медицинскую проблему, и предоставить рекомендации в отношении наилучших доступных на момент обращения вариантах лечения, включая отсутствие необходимости лечения, и их доказательной базы, учитывая интересы и предпочтения пациента (рис. 16) [817-820]. Обучающие материалы, включающие брошюры и/или интерактивные веб-сайты или веб-приложения могут дополнять рекомендации, полученные от специалистов, и, таким образом, способствовать совместному принятию решений [822]. При этом, пациенты чувствуют себя более осведомленными, лучше понимают степень риска и активнее участвуют в принятии решения [823]. Пациентам с плохим знанием языка или проблемами с грамотностью, а также пациентам с когнитивными нарушениями следует предложить коммуникативную помощь (например, помощь квалифицированного переводчика), так как это помогает пациенту принять взвешенное решение [824-826]. Выбор соответствующего обучающего материала является важным звеном в процессе обучения пациентов [827-830]. Обучение пациента следует проводить до имплантации, перед выпиской и во время последующего наблюдения в соответствии с его потребностями и предпочтениями (табл. 14). Перед выпиской все пациенты должны получить брошюру, предоставленную производителем, а также идентификационную карточку имплантированного устройства.

Рабочая группа экспертов данных Рекомендаций подчеркивает важность пациент-ориентированного ведения и совместного принятия решений пациентом и клиницистами. Решение об имплантации И-ЭКС/СРТ должно быть основано на имеющихся доказательствах эффективности того или иного варианта лечения с учетом индивидуальной оценки риска и пользы, предпочтений пациента и целей лечения. Следует обсудить, является ли пациент хорошим кандидатом для имплантации И-ЭКС/СРТ, а также возможные альтернативные варианты лечения. Используя принципы совместного принятия решений и информированного согласия/отказа, пациенты, способные принимать решения, имеют право отказаться от ЭКС, даже если они кардиостимулятор-зависимы.

Рекомендации по пациент-ориентированному ведению пациентов с И-ЭКС и устройствами СРТ

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Решение об имплантации И-ЭКС или СРТ должно быть основано на имеющихся доказательствах эффективности того или иного варианта лечения с учетом индивидуального соотношения риска и пользы, предпочтений пациента и целей лечения, и принято совместно с пациентом [831-836].	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.
Сокращение: И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

13. Показатели качества

Показатели качества — это инструменты, которые можно использовать для оценки качества помощи, в том числе процессов оказания помощи и клинических исходов [837]. Они также могут служить механизмом повышения приверженности Рекомендациям за счет усилий по обеспечению качества и сравнительного анализа поставщиков медицинских услуг [838]. Роль показателей качества для улучшения оказания медицинской помощи вызывает интерес со стороны органов здравоохранения, профессиональных организаций, плательщиков и общественности [839]. ЕОК признает необходимость оценки качества и результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Опубликована методология, по которой разрабатываются индикаторы качества ЕОК [839]. На сегодняшний день уже разработаны индикаторы качества для некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [839, 840]. Чтобы облегчить инициативу по улучшению качества, показатели качества по конкретным заболеваниям включены в соответствующие Рекомендации по клинической практике ЕОК [296, 841]. Кроме того, показатели качества уже интегрируются в регистры ЕОК, такие как EurObservational Research Program (EORP) и European Unified Registries On Heart Care Evaluation and Randomized Trials (EuroHeart) [842].



Рис. 16. Пример совместного принятия решения у пациентов, рассматриваемых на имплантацию И-ЭКС/СРТ.
Примечание: модифицированные принципы Интегрированного Подхода (Share Approach) [821].
Сокращения: СПР — совместное принятие решений, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, И-ЭКС — электрокардиостимулятор.

Созданы регистры для пациентов, перенесших имплантацию ИЭУ [843], в которых предоставлены реальные данные о качестве и результатах оказания медицинской помощи пациентам с ИЭУ. Однако индикаторов качества в настоящее время недостаточно, чтобы в полной мере оценить качество оказываемой помощи пациентам с ИЭУ, и которые служили бы связующим звеном между клиническими регистрами и рекомендациями. Поэтому параллельно с написанием этих рекомендаций был разработан набор показателей качества для пациентов, перенесших имплантацию ИЭУ. Полный список этих показателей

Таблица 14

Темы и положения, которые могут быть включены в рекомендации для пациентов

Темы	Контент, который может быть включен в программу обучения пациентов
Биофизиологическая	Заболевание/состояние, показания к имплантации И-ЭКС, процесс имплантации, возможные перипроцедурные или поздние осложнения и нарушения работы устройства, функционирование И-ЭКС/СРТ и технические аспекты, уведомление пациента (если возможно), замена батареи Показ демонстрационных моделей
Функциональная	Повседневная деятельность: двигательная активность, физическая активность и спорт, возможные физические ограничения (движения рук), сексуальная активность, ограничения вождения автомобилем, путешествия, уход за ранами, прием лекарств Нормальные послеоперационные признаки и симптомы, уход за собой; боль, скованность в плече, отек или болезненность вокруг ложа устройства
Финансовая	Расходы на лечение и социальные права, вопросы страхования, больничные листы
Эмоциональная	Возможные эмоции и реакции на имплантацию И-ЭКС: тревога, беспокойство, самоощущение
Социальная	Доступная поддержка: поддержка по телефону, личные/ групповые занятия, форумы пациентов и группы поддержки Возможные ограничения приема на работу и электромагнитные помехи
Этическая	Права и обязанности пациентов и медицинских работников: согласие/отказ от И-ЭКС или СРТ-терапии, отмена терапии Информация о регистрации в национальном регистре И-ЭКС
Практическая	Индивидуальная регистрационная карточка пациента с имплантированным устройством с контактной информацией клиники, где было имплантировано устройство Плановое наблюдение: дистанционно и/или в клинике Получение дополнительной информации: надежная информация/источники в интернете, организации предоставляющие надежные медицинские услуги

Сокращения: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, И-ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 15

Выбор разработанных показателей качества оказываемой помощи для пациентов с ИЭУ

Показатель качества	Домен
Центры, предоставляющие услуги пациентам с ИЭУ, должны участвовать как минимум в одном регистре ИЭУ.	Структурный индикатор качества[a]
Числитель: количество центров, участвующих хотя бы в одном регистре ИЭУ.	
Центры, предоставляющие услуги пациентам с ИЭУ, должны отслеживать и сообщать об объеме процедур, выполняемых отдельными операторами на ежегодной основе.	Структурный индикатор качества
Числитель: количество центров, осуществляющих мониторинг и сообщающих об объеме процедур, выполненных отдельными операторами.	
Центры, предоставляющие услуги пациентам с ИЭУ, должны иметь доступные ресурсы (амбулаторное ЭКГ мониторирование, эхокардиография) для стратификации пациентов в соответствии с риском развития желудочковых аритмий.	Структурный индикатор качества
Числитель: количество центров с доступной амбулаторной службой ЭКГ и эхокардиографии.	
Центры, предоставляющие услуги пациентам с ИЭУ, должны иметь предоперационный чек-лист, чтобы обсудить с пациентом риски, преимущества и альтернативные варианты лечения.	Структурный индикатор качества
Числитель: количество центров, имеющих чек-лист для обсуждения с пациентом рисков, преимуществ и альтернативных вариантов лечения до имплантации ИЭУ.	
Центры, предоставляющие услуги пациентам с ИЭУ, должны иметь подготовленные протоколы наблюдения за пациентами в течение 2-12 нед. после имплантации	Структурный индикатор качества
Числитель: количество центров, имеющих установленный протокол наблюдения за пациентами в течение 2-12 нед. после имплантации ИЭУ.	
Доля пациентов с ИЭУ, которые получают антибиотики в профилактических целях за 1 ч до процедуры имплантации.	Оценка со стороны пациента
Числитель: число пациентов, получающих антибиотики за 1 ч до процедуры имплантации ИЭУ. ***Знаменатель:*** число пациентов, которым выполнена имплантация ИЭУ.	
Ежегодный уровень процедурных осложнений, возникающих в течение 30 дней после имплантации ИЭУ.	Исходы
Числитель: число пациентов, у которых развилось одно или несколько процедурных осложнений[b] в течение 30 дней после имплантации ИЭУ. ***Знаменатель:*** число пациентов, перенесших процедуру имплантации ИЭУ.	

Примечание: [a] — структурные показатели качества представляют собой бинарные измерения (да/нет), поэтому определяется только числитель, [b] — связанные с ИЭУ осложнения: кровотечение, пневмоторакс, перфорация сердца, тампонада, гематома ложа устройства, дислокация электрода (все требует оперативного вмешательства) или инфекция.

Сокращения: ИЭУ — имплантируемые электронные устройства, ЭКГ — электрокардиограмма.

качества, а также их спецификации и методология разработки были опубликованы в другом месте [844], а некоторые из них представлены в таблице 15.

14. Ключевые положения

• Рассматривая кандидатов для имплантации постоянного И-ЭКС, рекомендуется тщательное пред-

операционное обследование, включающее подробный сбор анамнеза и физикальное обследование, лабораторные анализы, документирование брадиаритмии, требующей лечения, визуализация сердца. В отдельных случаях требуется дополнительные тесты, ЭФИ и/или генетическое тестирование.

• Амбулаторное мониторирование ЭКГ полезно при обследовании пациентов с подозрением на брадикардию или заболевания проводящей системы сердца для сопоставления нарушений ритма с симптомами. Выбор способа мониторирования должен основываться на частоте и выраженности симптомов и предпочтениях пациента.

• ЭКС показана пациентам с ДСУ, включая синдром брадикардии-тахикардии, если симптомы однозначно совпадают с брадиаритмией на ЭКГ.

• ЭКС показана пациентам с СР, постоянной или транзиторной полной АВБ, АВБ второй степени Мобитц 2, или далеко зашедшей АВБ независимо от симптомов.

• Пациентам с постоянной ФП и транзиторной или постоянной АВБ показана однокамерная желудочковая стимуляция.

• У пациентов с обмороками и необъяснимыми падениями необходимо установление диагноза с использованием полного спектра диагностических мероприятий до рассмотрения показаний к имплантации И-ЭКС.

• Пациентам с симптомной СН, ФВ ЛЖ ⩽35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии, СР, БЛНПГ и QRS >150 мс имплантация СРТ рекомендована, при QRS 130-149 мс имплантацию СРТ следует рассмотреть. Для пациентов с морфологией QRS, отличной от БЛНПГ, преимущества имплантации СРТ не доказаны, особенно при нормальном интервале PR и продолжительности QRS <150 мс. Пациентам с СН и длительностью QRS <130 мс СРТ не рекомендована, за исключением случаев, когда необходима желудочковая стимуляция.

• Отбор пациентов для СРТ с использованием сердечной визуализации ограничивается определением ФВ ЛЖ, тогда как оценка других факторов, таких как протяженность миокардиального рубца, наличие митральной регургитации или систолическая функция ПЖ важны для выявления потенциальных нереспондеров, которым может потребоваться дополнительное лечение (например, вмешательство на митральном клапане)

• Следует рассмотреть СРТ для пациентов с постоянной ФП, симптомной СН, ФВ ЛЖ ⩽35% и QRS ⩾130 мс, у которых сохраняется III ФК ХСН (NYHA) или амбулаторно IV ФК ХСН, несмотря на прием оптимальной медикаментозной терапии.

• Следует рассмотреть аблацию АВС у пациентов с ФП и СРТ, когда невозможно достичь эффективной бивентрикулярной стимуляции (не <90-95%).

• Для пациентов с АВБ высокой градации и показаниями к ЭКС, СНнФВ (ФВ ЛЖ <40%) рекомендуется СРТ, а не стимуляция ПЖ.

• СПГ может полностью или частично вызывать физиологическую активацию желудочков и является привлекательной альтернативой стимуляции ПЖ. На сегодняшний день данные РКИ не подтверждают, что эффективность и безопасность при СПГ не уступают таковым при ЭКС ПЖ. Поэтому СПГ можно рассматривать у пациентов с АВБ и ФВ ЛЖ>40% при ожидаемой стимуляции желудочков >20%.

• У пациентов, которым предлагается СПГ, имплантацию страховочного ПЖ электрода следует рассматривать индивидуально.

• СПГ может вызывать купирование БЛНПГ у части пациентов и, следовательно, может применяться в определенных случаях вместо бивентрикулярной стимуляции для сердечной ресинхронизации.

• Программирование устройств у пациентов с СПГ должно выполняться в соответствии со специальными требованиями СПГ.

• Имплантацию безэлектродного И-ЭКС следует рассматривать при отсутствии венозного доступа к верхним конечностям и высоком риске инфицирования ложа устройства, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

• Пациенты, перенесшие ТКИАК, имеют повышенный риск развития АВБ. Показания к ЭКС после ТКИАК должны определяться на основании ранее существовавших и впервые выявленных нарушений проводимости. У пациентов с впервые выявленной БЛНПГ после ТКИАК или прогрессированием ранее существовавших нарушений проводимости можно рассмотреть амбулаторное мониторирование ЭКГ в течение 7-30 дней или ЭФИ, но это еще не является показанием для имплантации И-ЭКС.

• Следует рассмотреть имплантацию эпикардиальных электродов во время кардиохирургического вмешательства на ТК или по поводу эндокардита у пациентов с АВБ, которая была документирована ранее или возникла в ходе оперативного лечения.

• Предоперационная антибиотикопрофилактика необходима для снижения риска инфекционных осложнений. Для обработки и дезинфекции кожных покровов следует отдавать предпочтение спиртовому раствору хлоргексидина. В первую очередь следует попытаться выполнить доступ к головной или подмышечной вене.

• При процедурах имплантации ИЭУ не рекомендуется “мост терапия” гепарином для минимизации риска гематомы и инфекции ложа имплантированного устройства

• У пациентов, перенесших повторные оперативные вмешательства ИЭУ, можно рассмотреть возможность использования антибактериального конверта для уменьшения риска инфекционных осложнений.

• У большинства пациентов с И-ЭКС или СРТ возможно выполнение МРТ по показаниям при отсутствии эпикардиальных электродов, заглушенных или поврежденных эндокардиальных электродов, адаптеров/удлинителей электродов, и при соблюдении определенных мер предосторожности.

• УМ полезен для более раннего обнаружения клинических и технических проблем, связанных с ИЭУ, позволяет сократить интервалы между очными визитами в клинику.

• Принципы пациент-ориентированного ведения и совместное принятие решений должны использоваться при консультировании пациентов как до процедуры имплантации И-ЭКС и СРТ, так и во время последующего наблюдения.

15. Пробелы в доказательной базе

Специалисты, отвечающие за ведение пациентов, которым планируется имплантация И-ЭКС или СРТ, а также пациенты часто должны принимать решения, не располагая достаточной доказательной базой или согласованным мнением экспертов. Ниже приводится краткий список некоторых общих вопросов, которые заслуживают рассмотрения в будущих клинических исследованиях.

• Лучшая предоперационная программа, помогающая определить необходимость применения дополнительных методов визуализации и позволяющая сделать оптимальный выбор ИЭУ для каждого пациента.

• Польза от проведения генетического тестирования пациентов с ИЭУ и их родственников при подозрении на заболевания проводящей системы сердца.

• Является ли использование частотно-адаптивной стимуляции в целом полезным для пациентов с ДСУ.

• Можно ли утверждать, что катетерная абляция ФП без имплантации И-ЭКС не уступает имплантации И-ЭКС в отношении свободы от симптомов, ассоциированных с брадикардией, у пациентов с симптомными паузами после конверсии ФП в СР.

• У пациентов с рефлекторными обмороками необходимо изучить, какой режим стимуляции является более предпочтительным.

• Необходимо проведение РКИ для подтверждения эффективности и безопасности применения безэлектродной ЭКС у пациентов с показаниями к VVI-стимуляции.

• У пациентов с ХСН и морфологией QRS, не соответствующей БЛНПГ, не доказано улучшение исходов на фоне СРТ.

• У пациентов с постоянной/персистирующей ФП, ХСН и БНПГ любые положительные эффекты СРТ еще предстоит доказать в РКИ.

• Недостаточно РКИ, подтверждающих эффект СРТ у пациентов с ХСН, получающих новые препараты для лечения СН, такие как сакубитрил/валсартан, ивабрадин и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

• Следует подтвердить преимущества замены стандартного И-ЭКС или ИКД на СРТ у пациентов с ХСН и высоким процентом ПЖ стимуляции.

• При имплантации ЛЖ электрода неизвестно, механическое или электрическое воздействие на зону наиболее поздней активации вызывает повышение эффективности СРТ и более выраженный положительный клинический ответ.

• Неизвестно, помогают ли какие-либо методы визуализации сделать выбор в пользу той или иной позиции ЛЖ и ПЖ электродов для улучшения клинического исхода пациентов.

• Неизвестно, какие причины и особенности лечения предрасполагают к развитию ЭКС-индуцируемой кардиомиопатии или СН у пациентов с показаниями к ЭКС по поводу АВБ и ожидаемым высоким процентом стимуляции ПЖ.

• У пациентов с АВБ и показаниями к ЭКС необходимо подтвердить в РКИ долгосрочную эффективность и безопасность СПГ, как альтернативного способа стимуляции ПЖ. Кроме того, не определены пациенты, которым наиболее вероятно будет полезна СПГ.

• У пациентов с СН и показаниями к СРТ долгосрочная эффективность и безопасность СПГ в качестве альтернативы СРТ или элемента СРТ с бивентрикулярной стимуляцией должны быть подтверждены в РКИ. Кроме того, в настоящее время непонятно, какие кандидаты на СРТ с большей вероятностью получат пользу от СПГ.

• Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности использования СПГ у пациентов, не ответивших на СРТ для улучшения клинического результата.

• Следует подтвердить эффективность и безопасность стимуляции области ЛНПГ.

• Не определены преимущества той или иной позиции ПЖ электрода (напр., септальная позиция, выходной тракт ПЖ, апикальная позиция) для стандартной стимуляции ПЖ, показанной при брадикардии или СРТ.

• Необходим более точный прогноз в отношении развития АВБ у пациентов после ТКИАК.

• У симптомных пациентов с терминальной стадией ГКМП и БЛНПГ необходимо лучше определять критерии для имплантации СРТ и клинические признаки, ассоциированные с устойчивым положительным эффектом от процедуры.

• Необходимо определить оптимальный способ лечения пациентов с врожденной АВБ, включая ЭКС.

• Пациентам с показаниями к имплантации И-ЭКС, кардиомиопатией и ожидаемой продолжи-

тельностью жизни более 1 года, которые не соответствуют стандартным критериям для имплантации ИКД, следует все же лучше рассмотреть показания к имплантации ИКД вместо И-ЭКС.

• Необходимо определить оптимальную предоперационную подготовку пациентов с ИЭУ, необходимость выполнения предоперационной дезинфекции кожи и/или деколонизации штаммов *S. aureus*.

• Следует определить оптимальный подход к различным элементам процедуры имплантации ИЭУ, включая выбор венозного доступа, электродов активной или пассивной фиксации в правых камерах сердца, конкретных позиций стимуляции, использование гемостатических средств в ложе ИЭУ, типы швов и их наложение, а также наложение давящей повязки в конце процедуры.

• Лечение пациентов, нуждающихся в немедленной ЭКС, у которых возникла инфекция и лихорадка перед процедурой, обычно включает временную трансвенозную ЭКС и антибиотики с последующей имплантацией постоянного И-ЭКС после эрадикации инфекции. Неизвестно, будет ли уступать немедленная имплантация постоянного И-ЭКС после инициации антибиотикотерапии традиционной тактике ведения.

• Необходимо изучить влияние обучения пациентов, пациент-ориентированного ведения и совместного принятия решений в популяциях пациентов с ИЭУ.

16. Основные положения Рекомендаций “Что делать” и “чего не делать”

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Обследование пациентов с предполагаемой или документированной брадикардией или заболеванием проводящей системы сердца		
Наблюдение		
Амбулаторное мониторирование ЭКГ рекомендуется при обследовании пациентов с подозрением на брадикардию для сопоставления нарушений ритма с симптомами.	I	C
При исключении стеноза сонных артерий[c] МКС рекомендован пациентам с обмороками неясного генеза с предположительно рефлекторным механизмом развития или с симптомами, связанными со сдавлением/манипуляциями в области каротидного синуса.	I	B
Тест с ФН		
Тест с ФН рекомендуется назначать пациентам с предполагаемой брадикардией во время или сразу после ФН.	I	C
Визуализация		
Сердечная визуализация рекомендована пациентам с вероятной или документированной симптомной брадикардией для выявления структурной патологии сердца, оценки систолической функции ЛЖ и диагностики потенциальных причин нарушения проведения.	I	C
Лабораторная диагностика		
В дополнение к предоперационным лабораторным исследованиям[d] рекомендовано выполнение специфического лабораторного тестирования у пациентов с предполагаемой обратимой причиной брадикардии (например, оценка функции щитовидной железы, антитела к *Borrelia burgdoferi*, уровень дигиталиса, калия, кальция и pH) для диагностики и лечения этих состояния.	I	C
Оценка сна		
Рекомендован скрининг на СОАС у пациентов с симптомами СОАС при наличии тяжелой брадикардии или АВБ высокой градации во время сна.	I	C
ЭКС при брадикардии и заболеваниях проводящей системы сердца		
Пациентам с ДСУ и двухкамерным И-ЭКС рекомендована минимизация ненужной желудочковой стимуляции при программировании.	I	A
ЭКС показана при ДСУ, если симптомы могут быть объяснены брадиаритмией.	I	B
ЭКС показана симптомным пациентам с бради-тахи формой ДСУ для коррекции брадиаритмии и расширения возможностей медикаментозной терапии, если выполнение аблации тахиаритмии не предпочтительно.	I	B
ЭКС не рекомендована пациентам с брадикардией на фоне ДСУ, если она бессимптомна или обоснована наличием обратимых причин, которые могут быть скорректированы или предотвращены.	III	C
ЭКС показана пациентам с СР с постоянной или транзиторной АВБ III степени, АВБ II степени 2 типа, инфранодальной блокадой 2:1, или далеко зашедшей АВБ независимо от симптомов[e] [9-12].	I	C
ЭКС показана пациентам с предсердной тахиаритмией (особенно ФП) и постоянной или транзиторной полной АВБ или АВБ высокой градации независимо от симптомов.	I	C
Пациентам с постоянной ФП и потребностью в ЭКС, рекомендована желудочковая стимуляция с функцией частотной адаптации.	I	C
ЭКС не показана пациентам с АВБ на фоне обратимых причин, которые могут быть скорректированы или предотвращены.	III	C
У пациентов с необъяснимыми обмороками и двухпучковой блокадой, имплантация И-ЭКС показана при наличии исходного интервала HV ⩾70 мс, второй или третьей степени интра- или инфрагисиальной блокады во время учащающей предсердной стимуляции или аномального ответа на фармакологическую пробу.	I	B
ЭКС показана пациентам с альтернирующей БНПГ при наличии/без сипмтомов.	I	C
ЭКС не показана бессимптомным пациентам с БНПГ или двухпучковой блокадой.	III	B

Рекомендации по ЭКС у пациентов с рефлекторными обмороками		
Двухкамерная ЭКС показана для уменьшения повторных обмороков у пациентов >40 лет с тяжелыми, непрогнозируемыми, рецидивирующими обмороками, у которых подтверждено одно из перечисленных: • документированная спонтанная симптомная асистолическая пауза >3 сек. или бессимптомная пауза >6 сек. на фоне синус-ареста или АВБ; или • кардиоингибиторный СКС; или • обморок за счет асистолии на фоне тилт-теста	I	A
ЭКС не показана при отсутствии документированного кардиоингибиторного рефлекса	III	B
ЭКС не рекомендована пациентам с необъяснимыми падениями при отсутствии каких-либо документально подтвержденных показаний	III	B
ЭКС не рекомендована пациентам с необъяснимыми обмороками без подтвержденных ДСУ и нарушения проводимости	III	C
СРТ		
СРТ рекомендована симптомным пациентам с СН и СР, ФВ ЛЖ ⩽35%, БЛНПГ и длительностью QRS ⩾150 мс несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов, снижения морбидности и смертности.	I	A
СРТ не показана пациентам с СН и длительностью QRS <130 мс без показаний к стимуляции ПЖ.	III	A
СРТ рекомендована пациентам с СНнФВ, симптомной ФП и неконтролируемой ЧЖС, которые являются кандидатами на аблацию АВС (независимо от длительности QRS).	I	B
СРТ, а не стимуляция ПЖ рекомендована пациентам СНнФВ (<40%), независимо от ФК (NYHA), которым требуется ЭКС по поводу АВБ высокой градации, для снижения морбидности. Это также касается пациентов с ФП.	I	A
Пациентам, которые являются кандидатами на ИКД и СРТ, рекомендована имплантация СРТ-Д	I	A
Рекомендации по СПГ		
Пациентам, которым выполняется СПГ, программирование устройства рекомендовано выполнять в соответствии со специальными требованиями СПГ	I	C
Рекомендации по ЭКС после острого ИМ		
Показания для имплантации постоянного И-ЭКС определяются в соответствии с рекомендациями для населения в целом (раздел 5.2), когда АВБ не разрешается в течение периода ожидания продолжительностью не <5 дней после ИМ.	I	C
Стимуляция не рекомендуется, если АВБ разрешается после реваскуляризации или спонтанно.	III	B
Рекомендации по ЭКС после кардиохирургических операций и трансплантации сердца		
Далеко зашедшая или полная АВБ после кардиохирургических операций: период клинического наблюдения не <5 дней устанавливается для исключения возможных транзиторных нарушений ритма сердца. Однако в случае полной АВБ с отсутствующим или редким выскальзывающим ритмом и малой вероятностью разрешения АВБ, этот период может быть сокращен.	I	C
Пациенты с показаниями к ЭКС после протезирования ТК механическим протезом: имплантация правожелудочкового электрода через механический протез ТК противопоказана.	III	C
Рекомендации по ЭКС после ТКИАК		
Постоянная стимуляция рекомендована пациентам с далеко зашедшей или полной АВБ, персистирующей более 24-48 ч после ТКИАК.	I	B
Постоянная стимуляция рекомендуется пациентам с впервые возникшей альтернирующей БНПГ после ТКИАК.	I	C
Пациентам с ПБПНПГ, не имеющих показаний для постоянной ЭКС, профилактическая имплантация постоянного И-ЭКС перед процедурой ТКИАК не рекомендована.	III	C
Рекомендации по ЭКС у пациентов с ВПС		
Пациентам с врожденной полной или далеко зашедшей АВБ рекомендуется постоянная ЭКС при наличии одного из следующих факторов риска: 1. Симптомы 2. Паузы, превышающие в три раза длину цикла выскальзывающего желудочкового ритма 3. Выскальзывающий ритм с широкими QRS комплексами 4. Длинный QT интервал 5. Сложная желудочковая эктопия 6. Средняя частота ритма в дневное время <50 уд./мин.	I	C
Рекомендации по ЭКС при редких заболеваниях		
У пациентов с нейромышечными заболеваниями, такими как миотоническая дистрофия 1 типа в сочетании с любой второй или третьей степени АВБ или интервалом HV ⩾70 мс показана ПЭКС[f] вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов.	I	C
Рекомендации относительно имплантации устройств и периоперационному ведению		
Для уменьшения риска инфекционных осложнений ИЭУ рекомендуется проведение предоперационной антибиотикопрофилактики не ранее, чем за 1 ч до разреза кожи.	I	A
Пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, не рекомендуется “мост-терапия” гепарином	III	A
Имплантация постоянного И-ЭКС не рекомендуется пациентам с лихорадкой. Следует отложить имплантацию И-ЭКС до тех пор, пока у пациента не будет лихорадки в течение не <24 ч.	III	B
Рекомендации по выполнению МРТ у пациентов с И-ЭКС		
У пациентов с МРТ-совместимыми кардиостимулирующими устройствами[g], МРТ можно безопасно выполнять в соответствии с инструкциями производителя.	I	A

Рекомендации по временной ЭКС сердца		
Временная ЭКС рекомендуется при гемодинамически-значимой брадиаритмии, рефрактерной к внутривенному введению ритм-учащающих препаратов.	I	C
Рекомендации относительно пациентов, которым ЭКС больше не показана		
Когда ЭКС больше не показана, необходим индивидуальной анализ риска и пользы для принятия решения совместного с пациентом.	I	C
Рекомендации по наблюдению за пациентами с имплантированными И-ЭКС и устройствами СРТ		
УМ рекомендуется для сокращения очных визитов в клинику пациентов с И-ЭКС, которые испытывают трудности посещения клиники (например, из-за ограниченной подвижности или других обстоятельств, или в соответствии с предпочтениями пациента).	I	A
УМ рекомендуется в случаях, когда устройство было отозвано из-за неисправностей или требует более тщательного наблюдения, для обеспечения раннего обнаружения событий, требующих принятия мер, особенно у пациентов высокого риска (например, в случае зависимости от И-ЭКС).	I	C
Рекомендации по пациент-ориентированному ведению пациентов с И-ЭКС и устройствами СРТ		
Решение об имплантации И-ЭКС или СРТ должно быть основано на имеющихся доказательствах эффективности того или иного варианта лечения с учетом индивидуальной оценки риска и пользы, предпочтений пациента и целей лечения, и принято совместно с пациентом.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — МКС не следует проводить пациентам с транзиторной ишемической атакой, инсультом или известным стенозом сонных артерий в анамнезе. Перед МКС следует выполнить аускультацию сонных артерий. Если по данным аускультации выявлен шум, то необходимо выполнить дуплексное сканирование сонных артерий для исключения заболевания сонных артерий, [d] — общий анализ крови, протромбиновое время, частичное тромбопластиновое время, креатинин сыворотки крови и электролиты, [e] — у бессимптомных пациентов с узким QRS комплексом и АВБ 2:1 можно избежать ЭКС, если подозревается супрагисиальная блокада (при этом можно увидеть блокаду по типу Венкебаха, которая устраняется во время ФН) или подтверждается во время ЭФИ, [f] — в всех случаях, когда ЭКС показана пациентам с нейромышечными заболеваниями, следует рассмотреть возможность имплантации СРТ или ИКД в соответствии с соответствующими рекомендациями, [g] — комбинация МРТ-совместимого устройства и электродов одного производителя.

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, АВС — атриовентрикулярное соединение, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БНПГ — блокада ножки пучка Гиса, ДСУ — дисфункция синусового узла, И-ЭКС — имплантируемый электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ИЭУ — внутрисердечные электронные устройства, ЛЖ — левый желудочек, МКС — массаж каротидного синуса, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, правожелудочковый, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, СКС — синдром каротидного синуса, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, СПГ — стимуляция пучка Гиса, СР — синусовый ритм, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ТКИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ТК — трехстворчатый клапан, УМ — удаленный мониторинг, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧЖС — частота желудочковых сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭКС — электрокардиостимуляция, HV — интервал Гис-Желудочки (время от начала зубца Н до наиболее ранней деполяризации желудочков на любом из отведений при электрофизиологическом исследовании), NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца.

17. Дополнительные данные

Дополнительные данные с рисунками, таблицами и текстом, дополняющим полный текст Рекомендаций, доступны на веб-сайте European Heart Journal и на веб-сайте ЕОК по ссылке https://www.escardio.org/guidelines.

С полным списком авторов и списком литературы можно ознакомиться на сайте www.escardio.org/guidelines.

Российский кардиологический журнал 2022;27(7):5160
doi:10.15829/1560-4071-2022-5160
https://russjcardiol.elpub.ru

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

2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца

Рабочая Группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)

Авторы/члены Рабочей Группы: Alec Vahanian* (Председатель ESC) (France), Friedhelm Beyersdorf*[1] (Председатель EACTS) (Germany), Fabien Praz (Координатор Рабочей Группы ESC) (Switzerland), Milan Milojevic[1] (Координатор Рабочей Группы EACTS) (Serbia), Stephan Baldus (Germany), Johann Bauersachs (Germany), Davide Capodanno (Italy), Lenard Conradi[1] (Germany), Michele De Bonis[1] (Italy), Ruggero De Paulis[1] (Italy), Victoria Delgado (Netherlands), Nick Freemantle[1] (United Kingdom), Martine Gilard (France), Kristina H. Haugaa (Norway), Anders Jeppsson[1] (Sweden), Peter Jüni (Canada), Luc Pierard (Belgium), Bernard D. Prendergast (United Kingdom), J. Rafael Sádaba1 (Spain), Christophe Tribouilloy (France), Wojtek Wojakowski (Poland), Группа Научной Документации ESC/EACTS.

Рецензенты: Franz-Josef Neumann (ESC Review Coordinator) (Germany), Patrick Myers[1] (EACTS Review Coordinator) (Switzerland), Magdy Abdelhamid (Egypt), Stephan Achenbach (Germany), Riccardo Asteggiano (Italy), Fabio Barili[1] (Italy), Michael A. Borger (Germany), Thierry Carrel[1] (Switzerland), Jean-Philippe Collet (France), Dan Foldager (Denmark), Gilbert Habib (France), Christian Hassager (Denmark), Alar Irs[1] (Estonia), Bernard Iung (France), Marjan Jahangiri[1] (United Kingdom), Hugo A. Katus (Germany), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Steffen Massberg (Germany), Christian E. Mueller (Switzerland), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Philippe Pibarot (Canada), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marco Roffi (Switzerland), Andrea Rubboli (Italy), Evgeny Shlyakhto (Russia), Matthias Siepe[1] (Germany), Marta Sitges (Spain), Lars Sondergaard (Denmark), Miguel Sousa-Uva[1] (Portugal), Guiseppe Tarantini (Italy), Jose Luis Zamorano (Spain)

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

***Авторы, ответственные за переписку:** Alec Vahanian, UFR Medecine, Université de Paris, site Bichat, 16 rue Huchard, 75018 Paris, France; and LVTS INSERM U1148, GH Bichat, 46, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. Tel: +33 6 63 15 56 68, E-mail: alec.vahanian@gmail.com; Friedhelm Beyersdorf, Department of Cardiovascular Surgery, University Heart Center, University Hospital Freiburg, Germany; and Medical Faculty of the Albert-Ludwigs-University, Freiburg, Germany, Hugstetterstr. 55, D-79106 Freiburg, Germany. Tel: +49 761 270 28180. E-mail: friedhelm.beyersdorf@uniklinik-freiburg.de

Информация об авторах содержится в разделе 18.

Комитет по Практическим Рекомендациям (CPG) ESC, Совет EACTS представлены в Приложении.

[1]Представляет Европейскую ассоциацию кардио-торакальной хирургии (EACTS)

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council on Valvular Heart Disease

Рабочие группы ESC: Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским кардиологическим обществом (European Society of Cardiology, ESC)/ Европейским обществом кардиоторакальных хирургов (European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC/EACTS не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC/EACTS. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в организацию Oxford University Press — издательство European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/EACTS отражают взгляды ESC/EACTS и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC/EACTS не несут ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между Рекомендациями ESC/EACTS и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении надлежащего применения стратегий медицинской помощи и стратегий лечения. Медицинским работникам следует придерживаться Рекомендаций ESC/EACTS в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов. Рекомендации ESC/EACTS не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органов здравоохранения, для применения персонифицированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское кардиологическое общество 2021. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Дополнительные данные, включающие справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для этого руководства, см. в разделе European Heart Journal online.

Ключевые слова: рекомендации, клапанная болезнь, клапанная хирургия, чрескожное вмешательство на клапанах, аортальная недостаточность, аортальный стеноз, митральная недостаточность, митральный стеноз, трикуспидальная недостаточность, трикуспидальный стеноз, искусственные клапаны сердца.

Адаптированный перевод на русский язык: Иртюга О. Б. доцент кафедры кардиологии, зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ

НМИЦ им. В. А. Алмазова, Свистельникова Е. В. ординатор по специальности кардиология ИМО ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Сибагатуллина Ю. С. врач-кардиолог, м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Пугина М. Ю. м.н.с. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ НМИЦ им В. А. Алмазова.

Рецензент: Иртюга О. Б. доцент кафедры кардиологии, зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Оригинальная публикация: Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395.

CC BY 4.0

Для цитирования: 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5160. doi:10.15829/1560-4071-2022-5160. EDN TARTOA

2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Keywords: Guidelines, valvular heart disease, valve disease, valve surgery, percutaneous valve intervention, aortic regurgitation, aortic stenosis, mitral regurgitation, mitral stenosis, tricuspid regurgitation, tricuspid stenosis, prosthetic heart valves.

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений 375
1. Преамбула 376
2. Введение 377
2.1. Зачем нужны новые рекомендации по клапанной болезни сердца? 377
2.2. Методология 378
2.3. Содержание рекомендаций 383
2.4. Новый формат рекомендаций 383
2.5. Как применять на практике данные рекомендации 383
3. Общие комментарии 383
3.1. Концепции Heart Team и Клапанного Центра 384
3.2. Обследование больного 385
3.2.1. Клиническая оценка 385
3.2.2. Эхокардиография 386
3.2.3. Другие неинвазивные методы обследования 386
3.2.3.1. Нагрузочные тесты 386
3.2.3.2. МРТ сердца 386
3.2.3.3. КТ сердца 386
3.2.3.4. Видеофлюороскопия 386
3.2.3.5. Биомаркеры 386
3.2.3.6. Множественные маркеры и стадии 387
3.2.4. Инвазивные исследования 387
3.2.4.1. Коронарная ангиография 387
3.2.4.2. Катетеризация сердца 387
3.2.5. Оценка сопутствующих заболеваний 387
3.3. Стратификация риска 387
3.3.1. Шкалы оценки риска 387
3.3.2. Другие факторы 387
3.4. Аспекты, связанные с пациентом 388
3.5. Местные ресурсы 388
3.6. Лечение сопутствующих заболеваний 388
3.6.1. ИБС 388
3.6.2. Фибрилляция предсердий 389
3.7. Профилактика эндокардита 389
3.8. Профилактика ревматической лихорадки 390
4. Аортальная недостаточность 390
4.1. Обследование 390

4.1.1. Эхокардиография ... 390
4.1.2. КТ и МРТ сердца ... 391
4.2. Показания к операции ... 391
4.3. Медикаментозная терапия ... 392
4.4. Повторные обследования ... 393
4.5. Особые группы пациентов ... 394
5. Стеноз аортального клапана ... 394
5.1. Обследование ... 394
5.1.1. Эхокардиография ... 394
5.1.2. Дополнительные диагностические и прогностические параметры ... 396
5.1.3. Диагностическое обследование перед TAVI ... 398
5.2. Показания к вмешательству (ХПАК или TAVI) ... 398
5.2.1. Показания к вмешательству при симптомном АС ... 398
5.2.2. Асимптомный АС ... 398
5.2.3. Способ вмешательства ... 399
5.3. Медикаментозное лечение ... 401
5.4. Регулярность наблюдений ... 401
5.5. Особые группы пациентов ... 402
6. Митральная недостаточность ... 402
6.1. Первичная митральная недостаточность ... 402
6.1.1. Обследование ... 403
6.1.2. Показания к вмешательству ... 404
6.1.3. Медикаментозная терапия ... 405
6.1.4. Динамическое наблюдение ... 405
6.1.5. Особые группы пациентов ... 406
6.2. Вторичная митральная недостаточность ... 406
6.2.1. Обследование ... 406
6.2.2. Медикаментозная терапия ... 406
6.2.3. Показания к вмешательству ... 408
7. Митральный стеноз ... 409
7.1. Ревматический митральный стеноз ... 409
7.1.1. Обследование ... 409
7.1.2. Показания к вмешательству ... 410
7.1.3. Медикаментозная терапия ... 411
7.1.4. Динамическое наблюдение ... 412
7.1.5. Особые группы пациентов ... 412
7.2. Дегенеративный митральный стеноз ... 412
7.2.1. Обследование ... 412
7.2.2. Показания к вмешательству ... 412
8. Трикуспидальная недостаточность ... 413
8.1. Обследование ... 413
8.2. Показания к вмешательству ... 414
8.3. Медикаментозная терапия ... 415
9. Стеноз трикуспидального клапана ... 415
9.1. Обследование ... 416
9.2. Показания к вмешательству ... 416
9.3. Медикаментозная терапия ... 416
10. Комбинированные и многоклапанные поражения ... 416
11. Протезы клапанов ... 417
11.1. Выбор протеза клапана ... 417
11.2. Базовое обследование и подходы к динамическому наблюдению ... 418
11.3. Антитромботическое лечение ... 418
11.3.1. Механические протезы ... 418
11.3.1.1. Послеоперационное лечение антикоагулянтами ... 418
11.3.1.2. Целевое международное нормализованное отношение ... 419
11.3.1.3. Лечение передозировки антагониста витамина К (АВК) и кровотечения ... 419
11.3.1.4. Комбинация ОАК с антитромбоцитарными препаратами ... 420
11.3.1.5. Прерывание антикоагулянтной терапии для запланированных инвазивных процедур ... 420
11.3.2. Биологические протезы ... 420
11.3.2.1. Пациенты без иных показаний к ОАК ... 420
11.3.2.2. Пациенты с иными показаниями к ОАК ... 420
11.3.3. Пластика клапанов ... 422
11.4. Лечение дисфункции и осложнений клапанного протеза ... 422
11.4.1. Структурный износ протеза клапана ... 422
11.4.2. Неструктурная дисфункция клапана ... 423
11.4.2.1. Несоответствие “пациент-протез” ... 423
11.4.2.2. Парапротезная фистула и гемолиз ... 423

11.4.3. Эндокардит ... 425
11.4.4. Тромбоз протеза ... 425
11.4.4.1. Общие комментарии ... 425
11.4.4.2. Тромбоз клапана ... 425
11.4.4.3. Субклинический тромбоз створок протеза ... 425
11.4.5. СН ... 425
12. Ведение больных при внесердечных хирургических вмешательствах ... 426
12.1. Предоперационное обследование ... 426
12.2. Варианты поражения клапанов ... 426
12.2.1. АС ... 426
12.2.2. МС ... 426
12.2.3. МН и АН ... 426
12.3. Периоперационное ведение ... 426
13. Ведение беременных ... 427
13.1. Ведение до беременности ... 427
13.2. Ведение во время беременности ... 428
13.2.1. Пациентки с поражением нативного клапана ... 428
13.2.2. Механический протез ... 428
14. Ключевые положения ... 428
15. Пробелы в доказательной базе ... 429
16. Чему нужно следовать и чему не нужно следовать? ... 430
17. WEB-дополнения ... 433
18. Информация об авторах ... 433
19. Приложения ... 434

Список сокращений и условных обозначений

АБВ — аортальная баллонная вальвулопластика
АВК — антагонисты витамина К
АД — артериальное давление
АК — аортальный клапан
АН — аортальная недостаточность
АС — аортальный стеноз
АСК — ацетилсалициловая кислота
БПК — биологический протез клапана сердца
ББ — бета-адреноблокаторы
БРА — блокаторы (антагонисты) рецепторов к ангиотензину
ВМН — вторичная митральная недостаточность
ВТН — вторичная трикуспидальная недостаточность
ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка
ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ — доверительный интервал
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
КАГ — коронарная ангиография
КБС — клапанная болезнь сердца
КДР — конечный диастолический размер
КМК — кальцификация митрального кольца
КСР — конечный систолический размер
КТ — компьютерная томография
КШ — коронарное шунтирование
ЛА — легочная артерия
ЛП — левое предсердие
ЛЖ — левый желудочек
МК — митральный клапан
МН — митральная недостаточность
МНО — международное нормализованное отношение
МПК — механический протез клапана сердца
МРТ — магнитно-резонансная томография
МС — митральный стеноз
НОАК — новые оральные антикоагулянты
НМГ — низкомолекулярный гепарин
НФГ — нефракционированный гепарин
ОАК — оральные антикоагулянты
ПАК — площадь аортального клапана
ПЖ — правый желудочек
ПМН — первичная митральная недостаточность
ПОМК — площадь отверстия митрального клапана
ПТК — пластика или протезирование трикуспидального клапана
ПТН — первичная трикуспидальная недостаточность
ППТ — площадь поверхности тела
ПЭТ — позитронная эмиссионная томография
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
СИК — структурный износ клапана
СН — сердечная недостаточность
ТК — трикуспидальный клапан
ТН — трикуспидальная недостаточность
ТС — трикуспидальный стеноз
ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
УИ — ударный индекс
УЛП — ушко левого предсердия
ФВ — фракция выброса
ФП — фибрилляция предсердий
ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия
ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
ЭхоКГ — эхокардиография
2D — двумерный
3D — трехмерный
ARC-HBR — Academic Research Consortium High Bleeding Risk — высокий риск кровотечений по Академическому исследовательскому консорциуму
BNP — натрийуретический пептид В типа
EACTS — Европейская ассоциация кардио-торакальной хирургии
EROA — Effective regurgitant orifice area — эффективная площадь отверстия регургитации
ESC — European Society of Cardiology — Европейское кардиологическое общество
EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — шкала прогнозирования риска неблагоприятного исхода при операциях на сердце
HALT — Hypo-attenuated leaflet thickening — субклинический тромбоз створок протеза
NYHA — New York Herat Association
PISA — Proximal isovelocity surface area — проксимальная зона регургитации
PPM — Patient-prosthesis mismatch — несоответствие “пациент-протез”
PROM — Predicted risk of mortality — прогнозируемый риск летального исхода
SCORE — Systematic Coronary Risk Evaluation-Систематическая оценка коронарного риска
STS — Society of Thoracic Surgeons — Общество торакальных хирургов
TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана
TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”
TTVI — транскатетерное вмешательство на трикуспидальном клапане
V_{max} — пиковая скорость тока через клапан

1. Преамбула

Руководство обобщает и анализирует имеющуюся доказательную базу с целью помочь медицинским работникам в принятии лучших стратегий лечения каждого отдельного пациента с учетом клинической ситуации. Руководство и рекомендации призваны облегчить принятие решений медицинскими работниками в их повседневной работе. Однако окончательное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью специалиста(ов) в сотрудничестве с самим пациентом и лицами, осуществляющими уход за ним.

В последние годы Европейским кардиологическим обществом (ESC), а также в коллаборации с другими профессиональными сообществами и организациями, в том числе с Европейской ассоциацией кардио-торакальной хирургии (EACTS), выпущено довольно много руководств. Поскольку рекомендации влияют на клиническую практику, были разработаны специальные критерии для создания рекомендаций, чтобы принятие решений было максимально прозрачным для пользователей. Подобные критерии для рекомендаций ESC/EACTS могут быть найдены на сайте ESC (https://www.escardio.org/Guidelines). Данные Рекомендации отражают официальную позицию ESC по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

В дополнение к публикации Руководств ESC осуществляет программу EURObservational Research Programme в области международных регистров сердечно-сосудистых заболеваний и вмешательств, которые необходимы для диагностики/терапевтических манипуляций, использования имеющихся ресурсов и следования Руководствам. Данные регистры направлены на обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе высококачественных данных, собранных в ходе ежедневной клинической практики.

В члены Рабочей Группы обществами ESC и EACTS, в том числе из соответствующих профилю подгрупп, были выбраны профессионалы, занимающиеся данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с политикой Комитета ESC по Практическим Рекомендациям (CPG). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая оценку отношения “риск-польза”. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были оценены и ранжированы по шкалам, как описано ниже.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларацию конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайтах ESC (www.escardio.org/guidelines). Этот процесс обеспечивает прозрачность и предотвращает возможные предубеждения в процессах разработки и рецензирования. Любые изменения интересов, возникавшие в период написания текста, отмечались ESC и EACTS обновлялись. Рабочая группа была финансирована ESC и EACTS без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

CPG ESC наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочей группой. Комитет

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данный вид лечения или диагностики имеет преимущества, полезен и эффективен.	Рекомендуется/показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или различные мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен, а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Рекомендации ESC проходят серьёзное рецензирование внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается CPG ESC для одновременной публикации в European Heart Journal и European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Рекомендации были созданы с большой ответственностью и вниманием к доступной на данный момент научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций ESC/EACTS не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайтах ESC и EACTS и размещены на сайтах EHJ и EJCTS. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Медицинским работникам рекомендуется полностью учитывать Рекомендации ESC/EACTS при вынесении клинических заключений, а также при планировании и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ESC/EACTS никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и после консультации с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, где это уместно и/или необходимо. Также медицинский работник обязан проверить соответствие лекарств и устройств на момент принятия решения о применении правилам, установленным законодательством своей страны.

2. Введение

2.1. Зачем нужны новые рекомендации по клапанной болезни сердца?

С момента публикации предыдущей версии рекомендаций по клапанной болезни сердца (КБС) в 2017г были получена новая доказательная база, а именно по следующим вопросам:

- Эпидемиология: распространенность дегенеративной этиологии КБС возросла в развитых странах, в тоже время как, к сожалению, во многих странах мира все еще слишком часто наблюдается ревматическая болезнь сердца.
- На основе новейших наблюдений на национальном и европейском уровнях был проанализирован актуальный подход в отношении хирургических вмешательств и медикаментозного лечения.
- Неинвазивная оценка с использованием трехмерной (3D) эхокардиографии (ЭхоКГ), компьютерной томографии (КТ) сердца, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца и биомаркеров играют все более важную роль.
- Новые определения тяжести вторичной митральной недостаточности (ВМН) на основе изучения результатов после хирургических вмешательств на митральном клапане (МК).
- Получены новая доказательная база и новые рекомендации по антитромботической терапии у пациентов после хирургического и транскатетерного протезирования клапанов сердца, а также по бридж-терапии в периоперационном периоде и в долгосрочной перспективе. Были пересмотрены рекомендации по использованию новых оральных антикоагулянтов (НОАК) у пациентов с врожденным поражением клапанов сердца, за исключением значимого митрального стеноза (МС), и у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца (БПК).
- Стратификация риска для определения сроков вмешательства. Это относится в первую очередь к (1) оценке прогрессирования аортального стеноза (АС) у асимптомных пациентов на основании данных продленных исследований, и (2) вмешательствам у пациентов высокого риска, у которых следует избегать бесполезного вмешательства. Роль астенизации и “хрупкости” усиливается в данном контексте.
- Результаты и показания к вмешательствам:
  - *Выбор вида вмешательства:* имеющиеся данные подкрепляют определяющую роль Heart Team, которая должная учитывать клинические, анатомические и процедурные аспекты, а не только привычные шкалы стратификации риска, а также осознанный выбор лечения проинформированным пациентом.
  - *Хирургическая коррекция:* растущий опыт и безопасность процедур привели к расширению показаний к более раннему вмешательству у бессимптомных пациентов с АС, аортальной недостаточностью (АН) или митральной недостаточностью (МН) и подчеркивают предпочтение пластике клапана, когда ожидается, что она будет надежной. Особое внимание уделяется необходимости более комплексного обследования и более раннего хирургического вмешательства при трикуспидальной недостаточности (ТН).
  - *Транскатетерные методики:* (1) Что касается транскатетерной имплантации аортального клапа-

на (TAVI), новая информация из рандомизированных исследований, сравнивающих TAVI и хирургическое вмешательство у пациентов с низким риском с последующим наблюдением в течение 2 лет, привела к необходимости уточнить, каких пациентов следует рассматривать для каждого вмешательства. (2) Транскатетерная пластика МК “край в край” (TEER) все чаще используется при ВМН. Методика была оценена в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией, что привело к обновлению рекомендаций. (3) Большое количество исследований транскатетерной имплантации “valve-in-valve” после деградации хирургического биопротеза послужили основанием для расширения показаний к TAVI valve-in-valve. (4) Наконец, обнадеживающий предварительный опыт транскатетерных вмешательств на трикуспидальном клапане (TTVI) предполагает потенциальную пользу от этого вида лечения у неоперабельных пациентов, хотя данная гипотеза требует большего подтверждения в ходе дальнейших исследований.

Новые данные, описанные выше, потребовали пересмотра рекомендаций.

2.2. Методология

При подготовке Руководства по КБС в 2021г впервые была создана методологическая группа для помощи Рабочей Группе в сборе и интерпретации данных, подтверждающих конкретные рекоменда-

Таблица 3

Что нового в Рекомендациях?

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Раздел 3. Рекомендации по лечению ФП у пациентов с КБС				
Пересмотр	Хирургическая резекция или ушивание ушка ЛП может обсуждаться у пациентов, которым выполняется клапанное вмешательство.	IIb	Должна быть обсуждена возможность окклюзии ушка ЛП для снижения риска тромбоэмболии у пациентов с ФП и оценкой по шкале CHA_2DS_2VASc ≥2, которым планируется вмешательство на клапане.	IIa
Пересмотр	НОАК должны быть рассмотрены как альтернатива АВК у пациентов с АС, АН и МН и с ФП.	IIa	Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которые имеют показания к приему ОАК, прием НОАК предпочтительнее АВК у пациентов с АС, АН и МН.	I
Раздел 4. Рекомендации по хирургическим вмешательствам при тяжёлой АН				
Пересмотр	Хирургическое вмешательство показано асимптомным пациентам с ФВ ЛЖ ≤50% в покое.	I	Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с КСР ЛЖ >50 мм или КСР ЛЖ >25 мм/м^2 ППТ (у пациентов с небольшим размером тела) или ФВ ЛЖ в покое ≤50%.	I
	Хирургическое вмешательства должно быть обсуждено асимптомных пациентов с ФВ ЛЖ >50% в покое при выраженной дилатации ЛЖ: КДР ЛЖ >70 мм или КСР ЛЖ >50 мм (или КСР ЛЖ >25 мм/м^2 ППТ у пациентов с небольшими размерами тела).	IIa		
Новая			Хирургическое лечение может обсуждаться у асимптомных пациентов низкого хирургического риска с КСР ЛЖ >20 мм/м^2 ППТ (особенно у пациентов с небольшим размером тела) или ФВ ЛЖ в покое ≤55%.	IIb
Пересмотр	Рекомендуется обсуждениеHeart Team отдельных пациентов, у которых альтернативой протезированию может быть выполнена пластика АК.	I	Пластика АК может обсуждаться у отдельных пациентов в экспертных центрах, когда ожидается надежный результат процедуры	IIb
Раздел 4. Рекомендации по хирургическим вмешательствам при аневризмах корня и восходящего отдела аорты (независимо от степени АН)				
Пересмотр	Реконструкция АК с последующей реимплантацией или ремоделирование с аортальной аннулопластикой, показана молодым пациентам с дилатацией корня аорты и АК, если выполняется опытными хирургами.	I	Клапан-сохраняющую хирургию аорты рекомендуется выполнить молодым пациентам с дилатацией корня аорты, если выполняется в экспертных центрах и ожидается надежный результат процедуры.	I
Раздел 5. Рекомендации по определению показаний при симптомном и асимптомном АС				
Симптомный АС				
Пересмотр	Вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным АС (средний градиент ≥40 мм рт.ст. или пиковая скорость ≥4,0 м/с).	I	Вмешательство рекомендовано выполнить у симптомных пациентов с тяжелым, высокоградиентным АС (средний градиент ≥40 мм рт.ст., пиковая скорость ≥4,0 м/с, ПАК ≤1,0 см^2 (или ≤0,6 см^2/м^2)).	I
Асимптомный тяжелый АС				
Новая			Вмешательство должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <55%), не имеющей другой причины.	IIa

Таблица 3. Продолжение

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Пересмотр	ХПАК должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с нормальной ФВ и отсутствием любых указанных отклонений при нагрузочных тестах, если хирургический риск низкий, и имеется один из следующих показателей: • Очень тяжелый АС, определяемый V_{max} >5,5 м/с • Выраженная кальцификация клапана и скорость прогрессирования V_{max} ≥0,3 м/с/год • Значимо повышенный уровень BNP (> трехкратного увеличения от порогового значения для данного возраста и пола), подтвержденный повторными измерениями и не имеющий других объяснений. • Тяжелая легочная гипертензия (СДЛА в покое >60 мм рт.ст., подтвержденное инвазивным измерением), не имеющая других объяснений.	IIa	Вмешательство должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с нормальной ФВ ЛЖ (>55%) и отсутствием отклонений при нагрузочных тестах, если хирургический риск низкий, и имеется один из следующих показателей: • Очень тяжелый АС (средний градиент ≥60 мм рт.ст., V_{max} >5 м/с). • Выраженная кальцификация клапана (в идеале оцененная по КТ) и скорость прогрессирования V_{max} ≥0,3 м/с/год. • Значимо повышенный уровень BNP (> трехкратного увеличения от порогового значения для данного возраста и пола), подтвержденный повторными измерениями и не имеющий других объяснений.	IIa
Раздел 5. Рекомендации по видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном АС				
Пересмотр	Выбор типа вмешательства показано основывать на тщательной индивидуальной оценке технических возможностей и оценке рисков и преимуществ каждого типа вмешательства. Кроме того, следует принимать во внимание опыт конкретного центра и результатов по каждому типу вмешательства.	I	Выбор Heart Team между хирургическим и транскатетерным вмешательством должен основываться на тщательной оценке клинических, анатомических и процедурных факторов, взвешивании рисков и преимуществ каждого подхода для отдельного пациента. Рекомендации Heart Team должны быть обсуждены с пациентом, который затем может сделать обоснованный выбор лечения.	I
Пересмотр	ХПАК показано пациентам с низким хирургическим риском (согласно STS или EuroSCORE II <4% или логистическим EuroSCORE I <10% и отсутствием других факторов риска, не включенных в эти оценки, такие как хрупкость, кальцифицированная аорта, перенесённое облучение грудной клетки).	I	ХПАК рекомендуется выполнить пациентам с низким риском хирургического вмешательства (<75 лет и STS-PROM/EuroSCORE II <4%), или пациентам, которые являются операбельными и неподходящими по каким-либо критериями для трансфеморальной TAVI.	I
Пересмотренная	TAVI показано пациентам, не подходящим для ХПАК после обсуждения Heart Team.	I	TAVI рекомендуется выполнить пациентам старшего возраста (≥75 лет) или тем, кто относится к группе высокого риска (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) или не подходит для хирургического вмешательства.	I
Пересмотр	У пациентов с высоким хирургическим риском (согласно STS или EuroSCORE II ≥4% или логистическим EuroSCORE I ≥10% и наличием других факторов риска, не включенных в эти оценки, такие как хрупкость, кальцифицированная аорта, перенесённое облучение грудной клетки), решение о проведении TAVI или ХПАК показано принимать Heart Team соответствии индивидуальными особенностями пациента, TAVI является предпочтительным методом у возрастных пациентов, подходящих для трансфеморального доступа.	I	ХПАК или TAVI рекомендуются выполнить остальным пациентам в соответствии с индивидуальными клиническими, анатомическими и хирургическими характеристиками.	I
Новая			TAVI через альтернативный сосудистый доступ может обсуждаться у пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое вмешательство или TAVI трансфеморальным доступом.	IIb
Раздел 6. Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при тяжелой ПМН				
Пересмотр	Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ≥45 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%).	I	Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ≥40 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%).	I
Пересмотр	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ (КСР ЛЖ <45 мм и ФВ ЛЖ >60%) и ФП, вторичной по отношению к МН или легочной гипертензии (СДЛА в покое >50 мм рт.ст.)	IIa	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ (КСР ЛЖ <40 мм и ФВ ЛЖ >60%) и ФП, вторичной по отношению к МН или легочной гипертензии[c] (СДЛА в покое >50 мм рт.ст.)	IIa

Таблица 3. Продолжение

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Пересмотр	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с сохранной ФВ ЛЖ (>60%) и КСР ЛЖ 40-44 мм, когда вероятны долгосрочные результаты реконструкции, хирургический риск низкий, пластика выполняется в Центре Клапанной Хирургии и при наличии хотя бы одной из следующих находок: • “молотящая” створка или • наличие значительной дилатации ЛП (индекс объема ≥60 мл/м^2 ППТ) на синусовом ритме.	IIa	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов низкого риска с ФВ ЛЖ >60% и КСР ЛЖ <40 мм и значительным расширением ЛП ((индекс объема ≥60 мл/м^2 или диаметр ≥55 мм), когда вероятны долгосрочные результаты реконструкции, и пластика выполняется в Центре клапанной хирургии.	IIa
Раздел 6. Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при хронической тяжелой ВМН				
Новая			Вмешательство на клапане рекомендуется выполнять только пациентам с тяжелой ВМН, у которых сохраняются симптомы несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, подобранную согласно действующим рекомендациям (включая СРТ, если есть показания). Решение должно приниматься Heart Team.	I
Пациенты с сопутствующим поражением коронарных артерий или другой кардиальной патологии, требующими вмешательства				
Новая			У симптомных пациентов, которых Heart Team считает неподходящими для хирургической коррекции на основании их индивидуальных характеристик, должна быть обсуждена возможность проведения ЧКВ (и/или TAVI), за которым может последовать TEER (в случае сохраняющейся тяжелой ВМН).	IIa
Пересмотр	Хирургическое лечение показано пациентам с тяжелой ВМН, которым выполняется КШ и ФВ ЛЖ >30%.	I	Операцию на клапане рекомендуется выполнять пациентам, которым планируется КШ или другая кардиохирургическая операция.	I
Пациенты без сопутствующего поражения коронарных артерий или другой кардиальной патологии, требующих вмешательства				
Пересмотр	Когда реваскуляризация не показана, а хирургический риск не является низким, чрескожная процедура “край-в-край” может обсуждаться у пациентов с тяжелой ВМН и ФВ ЛЖ >30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и имеют подходящую морфологию клапана по данным эхокардиографии, что позволяет избежать бесполезных вмешательств.	IIb	TEER должно быть обсуждено у отдельных симптомных пациентов, у которых нельзя выполнить хирургическую коррекцию, несоответствующие критерии, предполагают высокий шанс хорошего ответа на вмешательство.	IIa
Пересмотр	У пациентов с тяжелой ВМН и ФВ ЛЖ <30%, которые остаются симптомными несмотря на оптимальное медикаментозное лечение (включая СРТ по показаниям), и у которых нет перспектив реваскуляризации, Heart Team может обсуждаться чрескожная процедура “край-в-край” или хирургическое лечение после тщательной оценки перспектив искусственного ЛЖ или трансплантации сердца в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.	IIb	У симптомных пациентов высокого риска, которым нельзя выполнить хирургическую коррекцию и не отвечающих критериям, предполагающим повышенную вероятность ответа на TEER, Heart Team может обсуждаться в отдельных случаях TEER или другая транскатетерная клапанная коррекция, если это возможно, после тщательного рассмотрения трансплантации сердца или имплантации искусственного ЛЖ.	IIb
Раздел 8. Рекомендации по ПТН				
Пересмотр	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов или с умеренной симптоматикой с тяжелой изолированной ПТН и прогрессирующей дилатацией или дисфункцией ПЖ.	IIa	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов или с умеренной симптоматикой с тяжелой изолированной ПТН и прогрессирующей дилатацией ПЖ, которые подходят для хирургического лечения.	IIa
Раздел 8. Рекомендации по ВТН				
Пересмотр	После перенесённой операции на клапанах левых камер сердца и в отсутствии рецидива дисфункции оперированного клапана хирургическое лечение должно быть обсуждено у тех пациентов, у которых развивается тяжёлая симптомная ТН или прогрессирующая дилатация ПЖ, а также в отсутствии тяжелой дисфункции ПЖ или ЛЖ и тяжелого поражения легочных сосудов/гипертензии.	IIa	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у пациентов с тяжелой ВТН (с или без предшествующего вмешательства на клапанах левых камер сердца), у которых имеются симптомы или дилатация ПЖ, а также в отсутствии тяжелой дисфункции ПЖ или ЛЖ и тяжелого поражения легочных сосудов/гипертензии.	IIa

Таблица 3. Продолжение

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Новая			Транскатетерное лечение симптомной ВТН может обсуждаться у неоперабельных пациентов в условиях Клапанного Центра с опытом лечения заболеваний ТК.	IIb
Раздел 11. Рекомендации по выбору искусственных клапанов сердца				
Новая			Биопротез может обсуждаться у пациентов, которые длительно получают НОАК из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений.	IIb
Пересмотр	Биопротез должен быть обсужден у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни ниже предполагаемой долговечности биопротеза	IIa	Имплантацию биопротеза рекомендуется выполнять, когда эффективная антикоагулянтная терапия маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия) и у тех пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем предполагаемый срок работы протеза.	I
Раздел 11. Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца, в периоперационном и послеоперационном периодах				
Антитромботическая терапия в периоперационном периоде				
Новая			Бридж-терапия, когда требуется прерывание приема ОАК, показана пациентам с любыми из следующих показаний: • Механический протез клапана. • ФП в сочетании с умеренным-тяжелым МС. • ФП с CHA_2DS_2-VASc ≥3 для женщин или ≥2 для мужчин. • Острое тромботическое событие в течение предыдущих 4 нед. • Высокий риск острых тромбоэмболических событий.	I
Новая			Рекомендуется временная отмена АВК перед плановым хирургическим вмешательством с достижением МНО <1,5.	I
Новая			Пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство, при наличии показаний для приема АСК, рекомендуется продолжать прием АСК в течение всего периоперационного периода.	I
Новая			Пациентам, которым выполнена клапанная хирургическая коррекция и имеются показания для бридж-терапии, показано начать терапию НФГ или НМГ через 12-24 ч после операции.	I
Новая			У пациентов с МПК рекомендуется начать или возобновить терапию АВК в первые сутки после операции.	I
Новая			У пациентов, которые подлежат хирургическому вмешательству на клапане и не имеют показаний к ОАК, но принимающих ДААТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 мес.), рекомендуется возобновить терапию ингибиторами $P2Y_{12}$ после операции, сразу, как только не останется опасений по поводу высоких рисков кровотечения.	I
Новая			У пациентов, получавших ДААТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 мес.), которым необходимо провести операцию на клапане сердца при отсутствии показаний к ОАК, может обсуждаться применение ингибиторов $P2Y_{12}$ с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa короткого действия или кангрелора в качестве бридж-терапии.	IIb

Таблица 3. Продолжение

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Пациенты с показаниями к антитромбоцитарной терапии				
Пересмотр	Двойная терапия, включающая АВК и клопидогрель (75 мг/сут.), должна быть обсуждена как альтернатива тройной антиагрегантной терапии в течение 1 мес. у пациентов, у которых риск кровотечения превышает ишемический риск.	IIa	После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется длительный прием ОАК, рекомендуется раннее прекращение (≤1 нед.) приема аспирина и продолжение двойной терапии ОАК и ингибитором $P2Y_{12}$ (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 6 мес. (или до 12 мес. при ОКС), если риск тромбоза стента низкий или если риски кровотечения преобладают над рисками тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.	I
Новая			Прекращение антитромбоцитарной терапии у пациентов, получающих ОАК, показано через 12 мес.	I
Новая			У пациентов, получающих АВК (например, с МПК), в отдельных случаях должен быть обсужден прием только клопидогрела (например, с HAS-BLED ≥3 или удовлетворяющих критериям ARC-HBR и низким риском тромбоза стента) на срок до 12 мес.	IIa
Новая			У пациентов, которым в дополнение к АВК требуется аспирин и/или клопидогрел, должна быть согласована и тщательно отрегулирована доза АВК с целевым значением МНО в нижней части рекомендуемого целевого диапазона и временем в терапевтическом диапазоне >65-70%.	IIa
Новая			После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется как ОАК, так и антитромбоцитарная терапия, должна быть обсуждена возможность тройной терапии аспирином, клопидогрелем и ОАК в течение >1 нед, когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, при этом общая продолжительность (≤1 мес.) определяется в соответствии с оценкой этих рисков и четко указывается при выписке из стационара.	IIa
Хирургическое протезирование клапана				
Новая			НОАК должны рассматриваться как более предпочтительные, чем АВК через 3 мес. после хирургической имплантации БПК у пациентов с ФП.	IIa
Новая			У пациентов без исходных показаний для ОАК должна быть обсуждена возможность применения низких доз аспирина (75-100 мг/сут.) или АВК в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации БПК в аортальной позиции.	IIa
Новая			НОАК могут обсуждаться в качестве альтернативы АВК в течение 3 мес. после хирургической имплантации БПК в митральной позиции у пациентов с ФП.	IIb
TAVI				
Новая			Рекомендуется пожизненный прием ОАК пациентам после TAVI, у которых есть другие показания для ОАК.	I
Пересмотр	Антиагрегантная монотерапия терапия может обсуждаться после TAVI в случае высокого риска кровотечения.	IIb	Пожизненная антитромбоцитарная монотерапия показана после TAVI пациентам без исходных показаний для ОАК.	I
Новая			Рутинное применение ОАК не рекомендуется после TAVI у пациентов без исходных показаний к ОАК.	III
Рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией искусственного клапана сердца				
Гемолиз и парапротезная фистула				
Новая			Решение о транскатетерном или хирургическом закрытии клинически значимых парапротезных фистул должно быть обсуждено на основе профиля риска пациента, морфологии фистулы и локального опыта центра.	IIa

Таблица 3. Продолжение

Новая или пересмотр	Рекомендации в версии 2017г	Класс	Рекомендации в версии 2021г	Класс
Тромбоз биологического протеза				
Новая			Антикоагулянтная терапия, по крайней мере, до определения дальнейшей тактики, должна быть обсуждена у пациентов с утолщением створок и уменьшением подвижности створок, приводящим к повышению градиентов.	IIa
Дисфункция биопротеза				
Новая			Транскатетерная имплантация “клапан-в-клапан” в митральную и трикуспидальную позицию может обсуждаться у отдельных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства.	IIb

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, АСК — ацетилсалициловая кислота, БПК — биологический протез клапана, ВМН — вторичная митральная недостаточность, ВТН — вторичная трикуспидальная недостаточность, ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, КБС — клапанная болезнь сердца, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МН — митральная недостаточность, МНО — международное нормализованное соотношение, МПК — механический протез клапана, МС — митральный стеноз, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ПТН — первичная трикуспидальная недостаточность, СДЛА — систолическая дилатация легочной артерии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТК — трикуспидальный клапан, ТН — трикуспидальная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BNP — натрийуретический пептид В типа, V_{max} — пиковая скорость кровотока через клапан, EuroSCORE — European System for Cardiac Operative Risk Evaluation — шкала прогнозирования риска неблагоприятного исхода при операциях на сердце, STS — Society of Thoracic Surgeons — Общество торакальных хирургов, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”.

ции. Группа состояла из двух делегатов от ESC и двух делегатов EACTS, которые также входили в рабочую группу. Хотя основная деятельность группы касалась главы об АС и ВМН, она не ограничивалась этими двумя областями. По запросу членов Рабочей Группы методологическая группа привлекалась для решения конкретных методологических вопросов.

2.3. Содержание рекомендаций

Принятие решения при КБС включает в себя включает точный диагноз, время вмешательства, оценку риска и, на их основе, выбор наиболее подходящего типа вмешательства. В данных рекомендациях рассматривается приобретенные КБС, их лечение, но не включены эндокардит [4], врожденные пороки клапанов [5] (включая клапана легочной артерии (ЛА)) и рекомендации по спортивной кардиологии и физическим упражнениям у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6], поскольку по ним были опубликованы отдельные рекомендации ESC.

2.4. Новый формат рекомендаций

Новые рекомендации были адаптированы для более удобного использования в клинической практике и удовлетворения потребностей читателей, в виде сжатых, четко представленных рекомендаций. В конце документа отражены ключевые моменты, которые резюмируют самое основное. Перечислены также пробелы в доказательствах, с целью освещения тем для будущих исследований. Руководство будет согласовано с главой о КБС, включенной в ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (ISBN: 9780198784906). Рекомендации и учебник дополняют друг друга. Справочная информация и подробное обсуждение данных, которые послужили основой для рекомендаций, будут отражены в соответствующей главе книги.

2.5. Как применять на практике данные рекомендации

Комитет по Рекомендациям подчеркивает, что, в конечном итоге, многие факторы определяют наиболее подходящее лечение для отдельных пациентов в пределах конкретной популяции. Эти факторы включают наличие диагностического оборудования, опыт кардиологов и хирургов, особенно в области пластики клапана и чрескожных вмешательств, и, в частности, подробное информирование пациентов о стратегии лечения. Кроме того, из-за отсутствия убедительных данных в области КБС, большинство рекомендаций в значительной степени являются результатом согласованного мнения экспертов. Следовательно, отклонения от этих рекомендаций могут быть уместными в определенных клинических ситуациях.

3. Общие комментарии

В этом разделе определяются и обсуждаются концепции, общие для всех видов КБС, включая концепции Heart Team и Клапанного Центра, основные этапы диагностики пациентов с КБС, а также наиболее часто ассоциированные сердечные заболевания.

3.1. Концепции Heart Team и Клапанного Центра

Основная идея Клапанных Центров как центров передового опыта в лечении КБС заключается в обеспечении лучшего качества медицинской помощи. Основные аспекты представлены в таблице 4.

Это достигается за счет большого объема операций, что приводит к постоянному тренингу и повышению квалификации, непрерывному образованию и клиническому интересу. Клапанные Центры должны способствовать своевременному направлению пациентов с КБС на комплексное обследование до того, как разовьются необратимые изменения.

Решения относительно лечения и вмешательства должны приниматься Heart Team, имеющей опыт работы с КБС, включая клинических и интервенционных кардиологов, кардиохирургов, специалистов по визуализации с опытом интервенционной визуализации [7, 8], кардиореаниматологов и других специалистов, если это необходимо (например, специалистов по сердечной недостаточности (СН) или электрофизиологов). Средний медперсонал, имеющий опыт ухода за пациентами с КБС, также является важной составляющей Heart Team. Ведение пациентов с высоким риском и бессимптомных пациентов, а также в случае неопределенности или отсутствия убедительной доказательной базы, также рекомендуется Heart Team.

Таблица 4

Требования к Клапанному Центру

Требования
Центр с отделениями кардиологии и кардиохирургии, выполняющий вмешательства на клапанах сердца в режиме 24/7. **Heart Team:** кардиолог, интервенционный кардиолог, кардиохирург, специалист по визуализации с опытом интервенционных методов визуализации, анестезиолог-специалист в сердечно-сосудистой хирургии. **Дополнительные специалисты, если требуется:** специалист по сердечной недостаточности электрофизиолог, гериатр и др. (реаниматолог, сосудистый хирург, инфекционист, невролог). Обученный сестринский персонал является важной составляющей Heart Team. Heart Team должна регулярно встречаться и разрабатывать стандарты оказания помощи, определенные на локальном уровне. Желательно наличие гибридной операционной. Должен быть доступен весь спектр хирургических и транскатетерных клапанных процедур. Большой опыт процедур у операторов.
Мультимодальная визуализация, включая эхокардиографию, КТ, МРТ сердца и ядерные методы исследования, равно как и экспертные знания по хирургическим и интервенционным процедурам.
Клапанная Клиника для амбулаторного и последующего ведения пациентов.
Анализ данных: непрерывная оценка результатов с проверкой качества и/или внутренним/внешним аудитом. Образовательные программы, ориентированные на первичную медицинскую помощь пациентам, операторов, специалистов по диагностической и интервенционной визуализации и кардиологов.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография.

Клапанные Клиники являются важным компонентом Клапанных Центров, цель которых — обеспечить стандартизированную организацию лечения на основе клинических рекомендаций. Наличие Клапанной Клиники значительно улучшает результаты лечения [9].

Врачи и медсестры, имеющие опыт лечения КБС, организуют амбулаторные визиты и, при необходимости, направление на консультацию Heart Team. Следует рассмотреть более раннее направление к специалисту, если симптомы прогрессируют или ухудшаются до следующего запланированного визита [10, 11].

Помимо всего спектра вмешательств на клапанах сердца, необходимо иметь опыт интервенционного и хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых заболеваний, а также лечения осложнений этих заболеваний.

Методы, имеющие экспоненциальную форму кривой обучения, могут быть выполнены с лучшими результатами в клиниках с большим объемом процедур и большим опытом специалистов. Прямая зависимость между количеством случаев и исходами хирургических и транскатетерных вмешательств не всегда очевидна, но и полностью отрицать ее нельзя [12-14]. Точное количество процедур на оператора или клинику, необходимых для качественного оказания медицинской помощи, остается спорным, поскольку существует неравенство между медицинским обеспечением в развитых и развивающихся странах [15]. Выполнение больших объемов TAVI ассоциируются с более низкой 30-дневной летальностью, особенно в клиниках с большим объемом выполнения хирургического протезирования аортального клапана (ХПАК) [16, 17]. Данные о протезировании МК [14, 18] и, тем более, о транскатетерном вмешательстве на трикуспидальном клапане (ТК) еще более ограничены.

Поскольку эффективность не зависит только от объема вмешательства, важен внутренняя мониторинг качества, который включает в себя систематический анализ выполненных процедур и результатов лечения пациентов на уровне конкретного Клапанного Центра, а также участие в национальных регистрах или регистрах ESC/EACTS.

Клапанный Центр должен иметь структурированные и по возможности мультидисциплинарные программы обучения интервенционистов, кардиохирургов и специалистов по визуализации [13, 19, 20] (https://ebcts.org/syllabus/). Новые методы и техники должны преподавать наиболее компетентные специалисты, чтобы свести к минимуму эффекты кривой обучения.

Наконец, Клапанные Центры должны способствовать оптимизации лечения пациентов с КБС, предоставлять соответствующие услуги по оказанию медицинской помощи и развивать сети и филиалы, включающие другие медицинские отделения, кардиологов и врачей первичного звена.

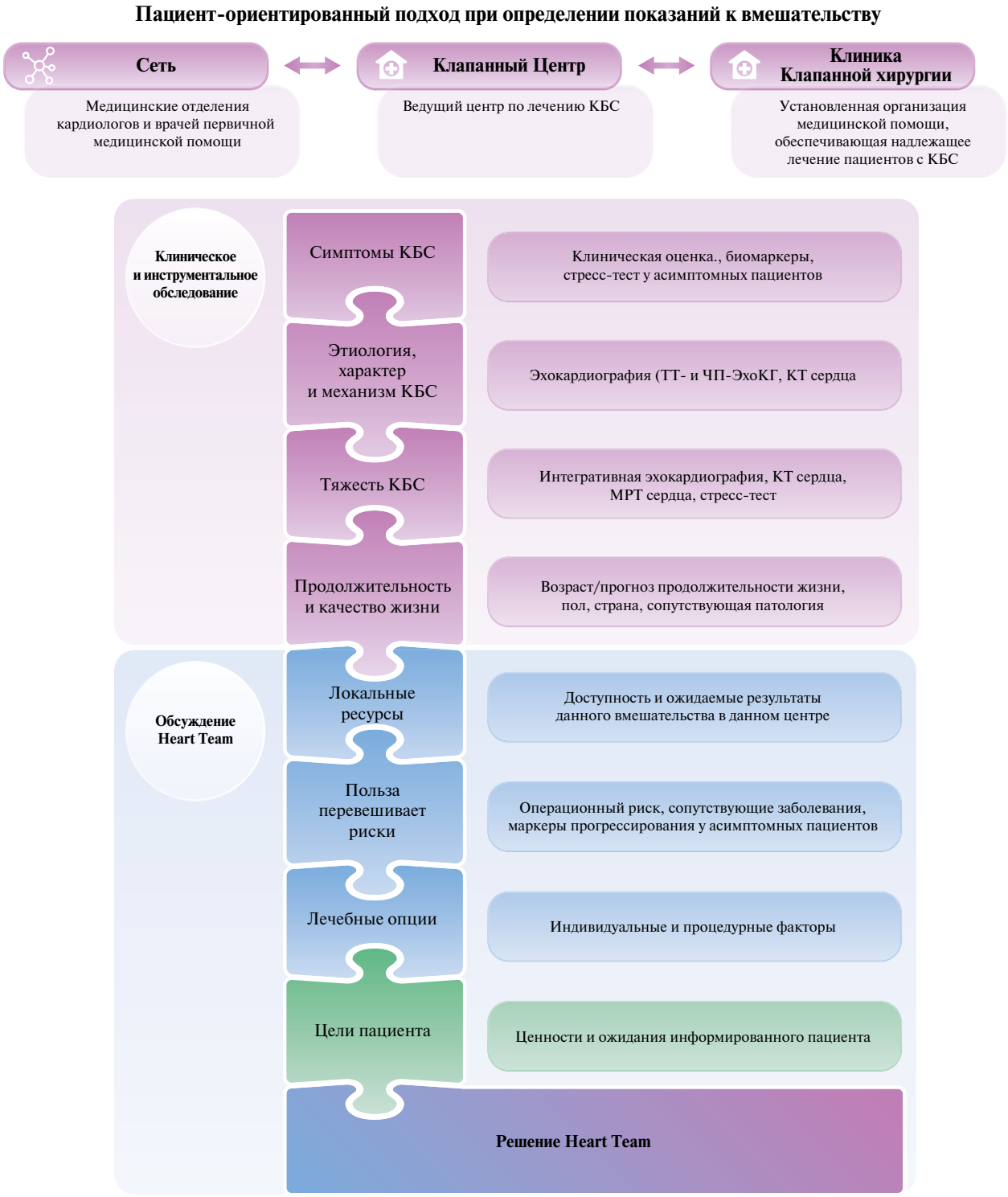


Рис. 1. Ключевая иллюстрация. Пациент-ориентированный подход при определении показаний к вмешательству.
Сокращения: КБС — клапанная болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

3.2. Обследование больного

Целью обследования пациентов с КБС является диагностика, количественная оценка и оценка механизма КБС, а также его последствий.

3.2.1. Клиническая оценка

Точная оценка анамнеза заболевания пациента и симптоматического статуса, а также надлежащее физикальное обследование, в частности аускульта-

ция [21] и определение признаков СН, имеют решающее значение. Кроме того, особого внимания требует оценка сопутствующих заболеваний и общего состояния пациента. Основные вопросы при рассмотрении пациента на клапанное вмешательство кратко изложены на рисунке 1 (центральная иллюстрация).

3.2.2. Эхокардиография

Вслед за адекватным клиническим обследованием, ЭхоКГ является ключевым методом в подтверждения диагноза КБС, а также для оценки её тяжести и прогноза. ЭхоКГ должна выполняться и интерпретироваться надлежащим образом подготовленными специалистами [22, 23]. ЭхоКГ-критерии диагностики тяжёлого клапанного стеноза и регургитации рассматриваются в конкретных документах [24, 25] и кратко изложены в конкретных разделах настоящего руководства. ЭхоКГ также является ключом к оценке целесообразности конкретного вмешательства.

Показатели увеличения и функции левого желудочка (ЛЖ) являются значимыми прогностическими факторами. Недавние исследования показывают, что глобальная продольная деформация имеет бóльшую прогностическую ценность, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ, хотя пороговые значения неодинаковы [26, 27]. Следует рассмотреть возможность выполнения чреспищеводной ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) в случаях, когда трансторакальная ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ) недостаточно качественная или при подозрении на тромбоз, дисфункцию клапанного протеза или эндокардит. ЧП-ЭхоКГ полезна в тех случаях, когда для оценки возможности выполнения пластики требуется подробная функциональная анатомия клапана. Интраоперационная ЧП-ЭхоКГ, предпочтительно 3D, используется при выполнении транскатетерных вмешательств на МК и ТК и для оценки непосредственного результата хирургических операций на клапанах. В особых случаях для обследования и/или навигации при TAVI и транскатетерными вмешательствами на МК может потребоваться мультимодальной визуализация [28, 29].

3.2.3. Другие неинвазивные методы обследования

3.2.3.1. Нагрузочные тесты

Основная цель нагрузочных тестов состоит в том, чтобы объективно установить симптомность у субъективно бессимптомных больных. Эти тесты особенно полезны для стратификации риска при АС [30]. Пробы с физической нагрузкой также помогают определить уровень рекомендуемой физической активности, в том числе, спортивные нагрузки. Следует подчеркнуть, что тесты с нагрузкой безопасны и полезны у бессимптомных пациентов с КБС. К сожалению, VHD II Survey показывает, что они редко проводятся у асимптомных пациентов [1].

ЭхоКГ при физической нагрузке может выявить кардиальные причины одышки. Прогностическая значимость была показана в основном при АС и МН [31, 32].

Выполнение стресс-тестов для диагностики ИБС, при имеющимся тяжелом поражении клапанов, не рекомендуется из-за низкой диагностической ценности и потенциальных рисков у симптомных пациентов с АС.

3.2.3.2. МРТ сердца

У больных с низким качеством ЭхоКГ или с противоречивыми результатами исследований, для оценки тяжести поражения клапанов, в том числе, выраженности регургитации, а также для оценки объема желудочков, систолической функции, аномалий восходящей аорты и фиброза миокарда, следует использовать МРТ сердца [33]. МРТ сердца является эталонным методом для оценки объемов и функции правого желудочка (ПЖ), и поэтому особенно полезна для оценки последствий ТН [12]. Данный метод также имеет дополнительное значение для оценки тяжести АН и МН.

3.2.3.3. КТ сердца

КТ сердца может использоваться при оценке тяжести поражения клапанов, особенно при АС [35, 36] и, возможно, сопутствующих заболеваниях грудной аорты (дилатация, кальцификация), а также для оценки степени кальцификации МК (КМК). КТ сердца следует выполнять всякий раз, когда ЭхоКГ-данные указывают на увеличение аорты >40 мм, для уточнения диаметра аорты и оценки морфологии и конфигурации аорты. КТ сердца имеет важное значение для предварительного планирования TAVI, а также может быть использоваться для оценки несоответствия пациента и протеза (Patient-prosthesis mismatch — PPM) [37]. КТ сердца также является необходимым условием для предварительного планирования вмешательств на МК и ТК [38]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ сердца применяется у пациентов с подозрением на эндокардит искусственного клапана [39, 40].

3.2.3.4. Видеофлюороскопия

Видеофлюороскопия особенно полезна для оценки механической дисфункции запирательного элемента искусственного клапана.

3.2.3.5. Биомаркеры

Сывороточный уровень натрийуретического пептида B-типа (BNP), скорректированный с учетом возраста и пола, может использоваться у бессимптомных пациентов в выборе подходящего момен-

та для интервенции [41], особенно если его уровень повышается на протяжении периода наблюдения. Также исследовались и другие биомаркеры, свидетельствующие о фиброзе, воспалении и неблагоприятном ремоделировании желудочков, которые могут улучшить процесс принятия решений [42].

3.2.3.6. Множественные маркеры и стадии

У пациентов с умеренным АС и ФВ ЛЖ >50% определение стадии заболевания в соответствии с повреждением ЛЖ/ПЖ, левого предсердия (ЛП), МК/ТК и легочного кровотока, предсказывало чрезмерную смертность после TAVI и хирургическое протезирование АК (ХПАК). Этот подход может помочь выделить пациентов, которым будет полезно вмешательство.

3.2.4. Инвазивные исследования

3.2.4.1. Коронарная ангиография

Коронарная ангиография (КАГ) показана для оценки ИБС при планировании открытого или эндоваскулярного вмешательства, для определения показаний к сопутствующей коронарной реваскуляризации (см. рекомендации по диагностике и лечению ИБС у пациентов с КБС) [45, 46]. В качестве альтернативы у пациентов низкого риска атеросклероза для исключения ИБС может использоваться КТ-коронарография, благодаря её высокой отрицательной прогностической ценности. Польза измерения фракционного резерва кровотока или моментального резерва кровотока у пациентов с КБС недостаточно хорошо изучена, и при интерпретации этих данных при наличии КБС и, в частности, при АС, требуется осторожность [47, 48].

3.2.4.2. Катетеризация сердца

Измерение давления в камерах сердца и сердечного выброса, или оценка функции желудочков и клапанной регургитации с помощью вентрикулографии или аортографии ограничиваются ситуациями, когда неинвазивной оценки этих параметров с помощью мультимодальной визуализации недостаточно, или она противоречит результатам клинического обследования. Когда единственным показанием к хирургическому лечению является высокое давление в ЛА, рекомендуется подтверждение данных ЭхоКГ результатами инвазивного измерения. Катетеризация правых камер показана пациентам с тяжелой ТН, так как градиент по Допплеру измерить не всегда возможно, а тяжесть легочной гипертензии по градиенту может быть недооценена.

3.2.5. Оценка сопутствующих заболеваний

Тактика дополнительного обследования для оценки сопутствующих заболеваний определяется результатами клинического исследования.

3.3. Стратификация риска

Стратификация риска применяется к любым вмешательствам и необходима для сопоставления риска в результате вмешательства против предполагаемого естественного течения КБС, что ложится в основу принятия решения о вмешательстве. Основной опыт накоплен для хирургических вмешательств и TAVI.

3.3.1. Шкалы оценки риска

Шкала прогнозирования риска (predicted risk of mortality — PROM) (http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate) Общества торакальных хирургов (STS) и European System for Cardiac Operative Risk EvaluationII (EuroSCORE II; http://www..euroscore.org/calc.html) позволяют точно дифференцировать хирургических пациентов с высоким и низким риском и более точно прогнозировать послеоперационные результаты хирургической коррекции клапанов [49, 50], в то же время оценка прогноза может быть менее точной у пациентов высокого риска [51]. Шкала STS-PROM постоянно дополняется и изменяется. Следует отметить, что для хирургических вмешательств на ТК не было валидировано шкал стратификации риска.

Сами по себе хирургические шкалы имеют серьезные ограничения для практического применения у пациентов, подвергающихся транскатетерному вмешательству, поскольку они не включают основные факторы риска, такие как “хрупкость”, а также анатомические факторы, оказывающие влияние на исходы на процедуры, хирургической или транскатетерной (“фарфоровая” аорта, предшествующее облучение грудной клетки, кальциноз кольца МК).

Были разработаны новые шкалы для оценки риска у пациентов, перенесших TAVI, с большей точностью и дифференцировкой, чем шкалы хирургического риска, несмотря на многочисленные ограничения [52-54] (табл. 1 Дополнительных материалов).

Опыт стратификации риска для интервенций на МК и ТК в настоящее время ограничен.

3.3.2. Другие факторы

Следует учитывать и другие факторы:

• Хрупкость, или дряхлость, определяемая как снижение физиологического резерва и способности поддерживать гомеостаз, ведущее к повышенной уязвимости к стрессам и повышающее риск заболеваемости и смертности как после хирургической операции, так и после TAVI [55]. Оценка хрупкости не должна основываться на субъективном подходе, например, “на глаз”, а скорее на основе комбинации различных объективных оценок [55-59]. Существует несколько инструментов для оценки дряхлости (табл. 2 Дополнительных материалов [59] и табл. 3 Дополнительных материалов) [60].

• Пониженное питание [61] и когнитивная дисфункция [62] являются предикторами неблагоприятного прогноза.

• Другие серьезные нарушения функции органов и систем (табл. 4 Дополнительных материалов), в частности, сочетание тяжелого поражения легких [63, 64], боли в ране после стернотомии или торакотомии и длительной анестезии у пациентов, перенесших ХПАК и полную срединную стернотомию, могут способствовать дыхательным и легочным осложнениям. Существует прямая связь между нарушением функции почек и повышенной смертностью после операций на клапанах сердца и транскатетерных вмешательств [65], особенно при снижении скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин. Заболевания печени также являются важным прогностическим фактором [66].

• Анатомические факторы, влияющие на эффективность процедуры, такие как фарфоровая аорта или тяжелый КМК [67] (см. табл. 6 в разделе 5.1.3 и рис. 1 Дополнительных материалов).

При крайних уровнях риска (крайне низком и крайне высоком) следует избегать бесполезных вмешательств. Терапевтическая бесполезность определяется как отсутствие эффективности лечения, особенно если врач считает, что данная терапия вряд ли даст ожидаемые клинические результаты, или ожидаемое дожитие конкретного пациента не соответствует рискам вмешательства. Оценка бесполезности вмешательства выходит за рамки определения дожития и включает функциональное восстановление и реабилитацию. Следует учитывать возможную бесполезность процедуры, особенно при транскатетерных вмешательствах [63].

Высокая распространенность коморбидности у пожилых людей затрудняет оценку соотношения риск/польза от вмешательств, поэтому роль Heart Team очень важна для этой группы пациентов (табл. 5 Дополнительных материалов).

3.4. Аспекты, связанные с пациентом

Следует учитывать ожидаемую продолжительность жизни пациента и ожидаемое качество жизни. Пациент и его семья должны быть тщательно проинформированы, в врачу необходимо помочь им принять решение о наилучшем варианте лечения [13]. Пациент-ориентированный подход должен учитывать данные обследований и сообщаемые пациентом субъективные данные (жалобы, анамнез жизни и анамнез заболевания). Необходимо включать все эти параметры и аспекты личной жизни в информированное согласие [68, 69].

Когда основная проблема пациента — симптомы, связанные с заболеванием, а цель вмешательства — облегчить те самые симптомы, тогда лечение не является бесполезным. Однако, если не ожидается увеличения продолжительности жизни или облегчения симптомов [70], в таком случае польза от вмешательства сомнительна.

3.5. Местные ресурсы

Хотя возможность выполнения широкого спектра хирургических и транскатетерных вмешательств желательна для полноценного функционирования Клапанных Центров сердечных, специализация и, следовательно, опыт в конкретных областях будут различаться. Этот факт должен приниматься во внимание при принятии решений, таких как сложная хирургическая пластика клапана или транскатетерное вмешательство, в конкретном случае для конкретного пациента.

Кроме того, возможность выполнения транскатетерных вмешательств во всем мире неоднородно и сильно зависит от социально-экономического статуса государства и региона [15, 71]. Надлежащее управление экономическими ресурсами является фундаментальной обязанностью Heart Team.

3.6. Лечение сопутствующих заболеваний

3.6.1. ИБС

Основные положения по лечению сопутствующей ИБС при КБС приведены ниже и подробно описаны в отведенных главах (разделы 5 и 6.2), а также в других специальных рекомендациях [45, 46, 72, 73].

Рекомендации по диагностике и лечению ИБС у пациентов с КБС

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Диагностика ИБС		
Рекомендуется выполнять КАГ перед клапанной хирургией у пациентов с тяжелой КБС и любым из следующих факторов: • сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; • подозрение на ишемию миокарда[c]; • систолическая дисфункция ЛЖ; • мужчины старше 40 лет и женщины в постменопаузе; • один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.	I	C
Рекомендуется выполнять КАГ в рамках обследования при тяжелой ВМН.	I	C
КТ-ангиография должна быть обсуждена как альтернатива КАГ перед операцией на клапанах у пациентов с тяжелой КБС и низкой вероятностью ИБС[d].	IIa	C
Показания к реваскуляризации миокарда		
Рекомендуется выполнять КШ пациентам с первичными показаниями к хирургическому лечению АК/МК/ТК и стенозом КА >70% по диаметру[e,f].	I	C
КШ должно быть обсуждено у пациентов с первичными показаниями к хирургическому лечению АК/МК/ТК и стенозом КА ⩾50-70% по диаметру.	IIa	C

ЧКВ должно быть обсуждено у пациентов с первичными показаниями к TAVI и стенозом КА >70% по диаметру в проксимальных сегментах.	IIa	C
ЧКВ должно быть обсуждено у пациентов с первичными показаниями к транскатетерному вмешательству на МК и стенозом КА >70% по диаметру в проксимальных сегментах.	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — боль в груди, отклонения по неинвазивным тестам, [d] — коронарная КТ ангиография также может быть использована у пациентов, нуждающихся в экстренной операции при остром инфекционном эндокардите с большими вегетациями, заслоняющими устья КА, [e] — стеноз ⩾50% может быть рассмотрен при поражении ствола левой КА, [f] — фракционный резерв кровотока ⩽0,8 является порогом, указывающим на необходимость вмешательства у пациентов с заболеваниями МК или ТК, но данный порог не был подтвержден у пациентов с АС. Адаптировано из [45, 72].

Сокращения: АК — аортальный клапан, ВМН — вторичная митральная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, КБС — клапанная болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, ТК — трикуспидальный клапан, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

3.6.2. Фибрилляция предсердий

Подробные рекомендации по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), включая назначение антикоагулянтной терапии, приведены в конкретных рекомендациях [74]. По данным анализа подгрупп рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [75-78] использование НОАК апиксабана, дабигатрана, эдоксабана и ривароксабана рекомендуются пациентам с ФП и с АС, АН или МН. НОАК не рекомендуются пациентам с ФП с клинически значимым МС, или пациентам с механическими протезами клапанов.

Хирургическая аблация ФП в сочетании с операцией на МК снижает частоту ФП, но не влияет на краткосрочную выживаемость. После хирургической аблации отмечалась повышенная частота имплантации кардиостимулятора (9,5% vs 7,6% в группе с ФП и без хирургической аблации) [79] У пациентов, который планируется операция на сердце, следует рассмотреть возможность аблации ФП, сопоставив преимущества отсутствия аритмии с факторами риска рецидива, такими как возраст, дилатация ЛП, время существования ФП, почечную дисфункцию и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, окклюзию ушка левого предсердия (УЛП) следует рассматривать в сочетании с клапанной хирургией у пациентов с ФП и показателем CHA_2DS_2VASc ⩾2 для снижения риска тромбоэмболии [80-82]. Выбранная хирургическая техника должна гарантировать полную окклюзию УЛП. Для пациентов с ФП и факторами риска инсульта в настоящее время рекомендуется долгосрочная оральными антикоагулянтами (ОАК) независимо от выполнения хирургической аблации ФП и/или хирургической окклюзии УЛП.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП при нативной КБС приведены в следующей таблице. Рекомендации, касающиеся пациентов с протезами клапанов сердца, а также комбинации антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), описаны в разделе 11 (раздел 11.3.2.2 и соответствующая таблица рекомендаций по периоперационной и послеоперационной антитромботической терапии при протезировании или пластике клапана).

Рекомендации по лечению ФП у пациентов с КБС

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Антикоагуляция		
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которые имеют показания к приему ОАК, назначение НОАК предпочтительнее АВК у пациентов с АС, АН и МН [75-78, 83, 84].	I	A
Использование НОАК не рекомендуется у пациентов с ФП и МС умеренной и тяжелой степени тяжести.	III	C
Хирургические вмешательства		
Одномоментная аблация ФП должна быть обсуждена у пациентов, которым планируется вмешательство на клапане, с учетом преимуществ отсутствия предсердных аритмий в будущем и факторов риска их рецидива (дилатация ЛА, длительность ФП, возраст, нарушение функции почек и другие факторы сердечно-сосудистого риска) [79, 85-90].	IIa	A
Должна быть обсуждена окклюзия УЛП для снижения риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и оценкой по шкале CHA_2DS_2VASc ⩾2, которым планируется вмешательство на клапане [82].	IIa	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, ЛА — легочная артерия, МН — митральная недостаточность, МС — митральный стеноз, НОАК — не витамин К-зависимые оральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий.

3.7. Профилактика эндокардита

Следует рассмотреть вопрос об антибиотикопрофилактике для процедур высокого риска у пациентов с протезами клапанов, в том числе после TAVI, или после пластики с использованием протезного материала, а также у пациентов с предыдущим эпизодом (-ами) инфекционного эндокардита [4]. В этой группе пациентов рекомендуется соблюдать асептические меры во время любой инвазивной процедуры, уделяя особое внимание стоматологической и кожной гигиене и соблюдению строгих правил асептики. Следует рассмотреть вопрос об антибиотикопрофилактике при стоматологических процедурах, включающих манипуляции с десной или периапикальной областью зубов или манипуляции со слизистой оболочкой полости рта [4].

3.8. Профилактика ревматической лихорадки

Профилактика ревматической болезни сердца, в основном, должна быть нацелена на первый приступ острой ревматической лихорадки. Антибактериальная терапия инфекции горла, вызванной стрептококками группы А, является ключевым моментом в первичной профилактике. В настоящее время изучается ЭхоКГ-скрининг в сочетании со вторичной антибиотикопрофилактикой у детей с признаками латентной ревматической болезни сердца с целью снижения ее распространенности в эндемичных регионах [91]. У пациентов с установленным диагнозом ревматической болезни сердца рекомендуется вторичная долгосрочная профилактика ревматической лихорадки: бензатин бензилпенициллин 1.2 млн.ЕД каждые 3-4 нед. в течение 10 лет. Следует рассмотреть возможность пожизненной профилактики у пациентов из группы высокого риска в зависимости от тяжести КБС и степени поражения стрептококком группы А [92-95].

4. Аортальная недостаточность

АН может быть результатом врождённого порока развития створок аортального клапана (АК) и/или аномалиями геометрии корня и восходящего отдела аорты. Наиболее распространенным этиологическим фактором в западных странах являются дегенеративная недостаточность трёх- или двустворчатого АК, что составляет около 2/3 всех причин АК по данным EURObservational Registry Programme Valvular Heart Disease II registry [1]. Другие причины представлены инфекционным и ревматическим эндокардитом. Основными причинами острой тяжелой АН являются инфекционный эндокардит и, реже, расслоение аорты.

4.1. Обследование

4.1.1. Эхокардиография

ЭхоКГ (ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ) является основным методом диагностики для описания анатомии клапана, степени АН, выявления её механизма, уточнения морфологии аорты и определения возможности клапан-сохраняющей хирургии или клапанного протезирования [96, 97]. Идентификация механизма по тому же принципу, что и для МН: нормальные створки, но недостаточная их коаптация вследствие дилатации корня аорты с центральным обратным током крови (тип 1), пролапс створок с эксцентричным потоком (тип 2) или ретракция деформированных створок с большим центральным или эксцентричным обратным током крови (тип 3) [96]. Количественная оценка АН должна быть комплексной, с учётов всех качественных, полуколичественных и количественных параметров [24, 98] (табл. 5). Новые параметры, полученные с помощью 3D-ЭхоКГ и двумерной (2D) визуализации деформации, такие как глобальная продольная деформация ЛЖ, могут быть полезны, особенно у пациентов с пограничной ФВ ЛЖ, где они могут помочь в принятии решения о хирургическом вмешательстве [99]. Измерение корня аорты и восходящей аорты в 2D режиме выполняют на четырех уровнях: на уровне фиброзного кольца АК, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения и восходящего отдела аорты [100, 101]. Измерения выполняются в парастернальной позиции по длинной оси способом “от внутреннего контура к наружному контуру” в конце диастолы, за исключением диаметра фиброзного кольца АК, которое измеряется в середине систолы. Для принятия хирургических решений, важно различать три фенотипа восходящей аорты: аневризмы корня аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы >45 мм), аневризма восходящего отдела дуги аорты (диаметр на уровне синусов Вальсальвы <40-45 мм) и изолированная АН (все диаметры <40 мм). Был предложен расчет индексов с учетом размера тела [102], в частности, для пациентов с небольшим ростом. Если обсуждается пластика АК или клапан-со-

Таблица 5

ЭхоКГ-критерии для определения тяжести АН

Качественные	
Морфология клапана	Аномальный/молотящий/ большой дефект коаптации
Площадь струи регургитации при ЦДК[a]	Большая — центральной струи, вариабельная — по краям
Сигнал от потока регургитации при ПВД	Плотный
Другие	Реверс голодиастолического потока в нисходящей аорте (КДС >20 см/с)
Полуколичественные	
Ширина *vena contracta* (мм)	>6
PHT[b] (мс)	<200
Количественные	
EROA ($мм^2$)	⩾30
Объем регургитации (мл/сокращение)	⩾60
Увеличение камер сердца	Дилатация ЛЖ

Примечания: [a] — при лимите Найквиста 50-60 см/с, [b] — период полуспада давления уменьшается при повышении диастолического давления ЛЖ, терапии сосудорасширяющими препаратами и у пациентов с мягкой расширенной аортой, а удлиняется при хронической аортальной регургитации. Адаптировано из Lancellotti P, et al. Рекомендации по эхокардиографической оценке врожденной клапанной регургитации: краткое изложение Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14:611-644. Авторское право (2013) с разрешения издательства Оксфордского университета от имени Европейского кардиологического общества.

Сокращения: КДС — конечная диастолическая скорость, ЛЖ — левый желудочек, ПВД — постоянно-волновой допплер, ЦДК — цветовое допплеровское картирование, EROA — Effective regurgitant orifice area — эффективная площадь отверстия регургитации, PHT — pressure half-time, период полуспада давления.

храняющая хирургия корня аорты, оценка выполнимости этих процедур должна быть верифицирована предоперационной ЧП-ЭхоКГ. Интраоперационная оценка хирургических результатов с помощью ЧП-ЭхоКГ является обязательной для пациентов, если выполнена пластика АК или клапан-сохраняющая хирургия корня аорты.

4.1.2. КТ и МРТ сердца

МРТ сердца следует использовать для количественного определения фракции регургитации, когда ЭхоКГ измерения сомнительны или противоречат клиническим данным. У пациентов с дилатацией аорты для оценки максимального диаметра на четырех уровнях, как при ЭхоКГ, рекомендуется выполнение КТ. МРТ может использоваться для динамического наблюдения, но показания к операции должны основываться предпочтительно на данных КТ. Сообщалось о различных методах измерения аорты. Для улучшения воспроизводимости рекомендуется измерять диаметры методом “от внутреннего контура к наружному контуру” в конце диастолы в строго поперечной плоскости путем двойной наклонной реконструкции, перпендикулярно оси кровотока соответствующего сегмента. Максимальным диаметром корня аорты следует считать расстояние от синуса до синуса, а не от синуса до комиссуры, так как оно лучше коррелирует с максимальным диаметром по длинной оси “от внутреннего контура к наружному контуру” на ЭхоКГ [103, 104].

4.2. Показания к операции

При острой АН может потребоваться экстренное хирургического вмешательство. Причиной чаще всего становится инфекционный эндокардит и расслоение аорты, но также острая недостаточность может развиться после тупой травмы грудной клетки и как ятрогенное осложнение после катетерных вмешательств на сердце. Для этих ситуаций разработаны специализированные рекомендации [4, 101]. Показания к хирургическому вмешательству при тяжелой АН и заболеваниям корня аорты могут быть связаны с симптомами, функцией ЛЖ или дилатацией аорты (см. таблицу рекомендаций с показаниями к операции при тяжелой АН и аневризмам корня и восходящей аорты (вне зависимости от тяжести АН), и рис. 2).

У симптомных пациентов хирургическое вмешательство рекомендуется независимо от ФВ ЛЖ, при условии, что АН является тяжелой, а операционный риск не превышает пользы [105-109]. Вмешательство на клапане рекомендуется пациентам с симптомным и бессимптомным течением тяжелой АН, которым планируется коронарное шунтирование (КШ) или вмешательство на восходящей аорте или другом клапане [110, 111]. У бессимптомных пациентов с тяжелой АН нарушение функции ЛЖ (ФВ ЛЖ ⩽50% или конечный систолический размер (КСР) ЛЖ >50 мм) ассоциированы с худшим прогнозом, поэтому при достижении этих пороговых значений показано хирургическое вмешательство [107, 108, 112-114]. У пациентов с небольшими размерами тела (площадь поверхности тела (ППТ) <1,68 м^2) или с большой ППТ без лишнего веса более адекватным будет использование отношения КСР ЛЖ к ППТ и порогового значения в 25 мм/м^2 [108, 115]. В некоторых недавних ретроспективных нерандомизированных исследованиях подчеркивалась роль индексированного КСР ЛЖ и предлагалось более низкое пороговое значение 20 или 22 мм/м^2 ППТ для индексированного КСР ЛЖ [116-118]. Одно из этих исследований также предполагает более высокое пороговое значение 55% для ФВ ЛЖ [118]. На основании этих данных, хирургическое вмешательство с низким риском может обсуждаться у некоторых бессимптомных пациентов с КСР ЛЖ >20 мм/м^2 или ФВ ЛЖ в покое от 50% до 55%. Пациентам, не достигшим пороговых значений для хирургического вмешательства, необходимо тщательное наблюдение, а также следует чаще проводить тесты с физической нагрузкой для выявления пациентов с пограничными симптомами. Прогрессирующее увеличение ЛЖ или снижение его функции у бессимптомных пациентов, не достигающих пороговых значений для операции, но со значительной дилатацией ЛЖ (конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ >65 мм), также может служить обоснованием для операции у бессимптомных пациентов.

TAVI может быть рассмотрена в экспертных центрах для отдельных пациентов с АН, которым не может быть выполнена хирургическая замена АК [119, 120].

У пациентов с расширением аорты показания к операции лучше всего определены для больных с синдромом Марфана и дилатацией корня аорты [121, 122]. Аневризмы корня аорты требуют протезирования корня аорты с сохранением или без сохранения нативного АК. Напротив, аневризмы восходящего отдела аорты с нормальным АК требуют только надкоронарного протезирования восходящего отдела аорты. У пациентов с пограничным для хирургического вмешательства диаметром аорты следует учитывать семейный анамнез, возраст и предполагаемый риск вмешательства. Независимо от степени АН и типа патологии клапана у пациентов с диаметром аорты ⩾55 мм с трехстворчатыми или двустворчатыми АК рекомендуется операция на восходящей аорте (см. Рекомендации по показаниям к операции при тяжелой АН и заболевании корня аорты) когда операционный риск не является чрезмерным [123-125]. У лиц с двустворчатым АК операцию следует рассматривать, начиная с диаметра аорты ⩾50 мм при наличии дополнительных факторов риска или коарктации аорты [126]. Хирургическое лечение по-

казано всем больным с синдромом Марфана и максимальным диаметром аорты ⩾50 мм [5, 121, 122]. У пациентов с синдромом Марфана и дополнительными факторами риска, а также у пациентов с мутациями в генах *TGFBR1* или *TGFBR2* (включая синдром Лойеса-Дитца) хирургическое лечение следует рассматривать при максимальном диаметре аорты ⩾45 мм [121, 130] и даже раньше (при диаметре аорты ⩾40 мм) у женщин с малой ППТ, пациентов с мутациями в гене *TGFBR2* и пациентов с тяжелой экстрааортальной патологией, которая ассоциирована с более высоким риском [130]. Для пациентов, имеющих показания к операции на АК, расширение аорты ⩾45 мм, считается показанием к одновременной операции на корне или восходящей части аорты. Персонализированные решения должны также учитывать рост пациента, этиологию болезни клапана (двустворчатый клапан), а также форму и толщину стенки восходящей аорты, оцениваемые интраоперационно.

Выбор хирургической процедуры должен учитывать опыт врачебной команды, наличие аневризмы корня аорты, особенности створок, ожидаемую продолжительность жизни и желаемую антикоагулянтную терапию.

Протезирование клапана — стандартная процедура для большинства пациентов с АН. Клапан-сохраняющее протезирование корня аорты и пластика клапана дают хорошие долгосрочные результаты у отдельных пациентов, с низкой частотой событий, связанных с клапаном, а также с хорошим качеством жизни [131-140] при выполнении хирургического вмешательства в опытных центрах. Протезирование корня аорты с сохранением АК рекомендуется у молодых пациентов, у которых есть увеличение корня аорты с нормальным движением створок, при условии выполнения процедуры опытными хирургами [133-136, 140]. У отдельных пациентов может быть выполнена пластика АК [132, 132, 137] или процедура Росса [138, 139], как альтернатива протезированию клапана, при условии выполнения процедуры опытными хирургами.

Рекомендации по хирургическим вмешательствам при тяжёлой АН и аневризмах корня и восходящего отдела аорты (независимо от степени АН)

Показания к хирургии	Класс[a]	Уровень[b]
Тяжелая АН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить всем симптомным пациентам независимо от функции ЛЖ [105-109].	I	B
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с КСР ЛЖ >50 мм или КСР ЛЖ >25 мм/м^2 ППТ (у пациентов с небольшим размером тела) или ФВ ЛЖ в покое ⩽50% [107, 108, 112, 114, 115].	I	B
Хирургическое лечение может обсуждаться у асимптомных пациентов низкого хирургического риска с КСР ЛЖ >20 мм/м^2 ППТ (особенно у пациентов с небольшим размером тела) или ФВ ЛЖ в покое ⩽55%.	IIb	C
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным и асимптомным пациентам с тяжелой АН, которым планируется КШ или вмешательство на восходящей аорте или другом клапане.	I	C
Пластика АК может обсуждаться у отдельных пациентов в экспертных центрах, когда ожидается надежный результат процедуры.	IIb	C
Аневризмы корня и восходящего отдела аорты[c] (независимо от степени АН)		
Клапан-сохраняющее хирургическое лечение корня аорты рекомендуется выполнить молодым пациентам с дилатацией корня аорты, если она выполняется в экспертных центрах и ожидается надежный результат процедуры [133-136, 140].	I	B
Хирургическое вмешательство на восходящем отделе аорты рекомендуется выполнить пациентам с синдромом Марфана с расширением корня аорты[c] максимальным диаметром восходящей аорты ⩾50 мм.	I	C
Хирургическое вмешательство должно быть обсуждено у пациентов с максимальным диаметром восходящей аорты: • ⩾55 мм у всех пациентов. • ⩾45 мм у пациентов с синдромом Марфана и дополнительными факторами риска[d] или у пациентов с мутациями в генах *TGFBR1* или *TGFBR2* (включая синдром Лойеса-Дитца)[e]. • ⩾50 мм у пациентов с двустворчатым клапаном и дополнительными факторами риска[d] или коарктацией аорты.	IIa	C
Когда определены показания к оперативному вмешательству на АК должно быть обсуждено одновременное протезирование корня аорты или восходящей дуги аорты у пациентов с максимальным диаметром аорты ⩾45 мм[f].	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — для принятия клинических решений размеры аорты должны быть подтверждены на КТ аорты с ЭКГ-синхронизацией, [d] — семейный анамнез расслоения аорты (или спонтанные расслоения сосудов в анамнезе пациента), тяжелая АН или МН, планирование беременности, неконтролируемая артериальная гипертензия и/или прирост диаметра аорты >3 мм/год (при повторных измерениях с помощью ЭхоКГ или МРТ сердца, выполненных на том же уровне аорты, подтвержденных на КТ аорты с ЭКГ-синхронизацией), [e] — нижние пороговые значения 40 мм для вмешательства могут рассматриваться у женщин с небольшой ППТ, у пациентов с мутациями в гене *TGFBR2* или у пациентов с тяжелыми экстра-аортальными поражениями [130], [f] — с учётом возраста, ППТ, этиологии клапанной болезни, наличия двустворчатого АК и выявленной интраоперационной формой и толщиной восходящей аорты.

Сокращения: АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, КСР — конечный систолический размер, КТ — компьютерная томография, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МН — митральная недостаточность, МРТ — магнитно-резонансная томография, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

4.3. Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия, а именно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или

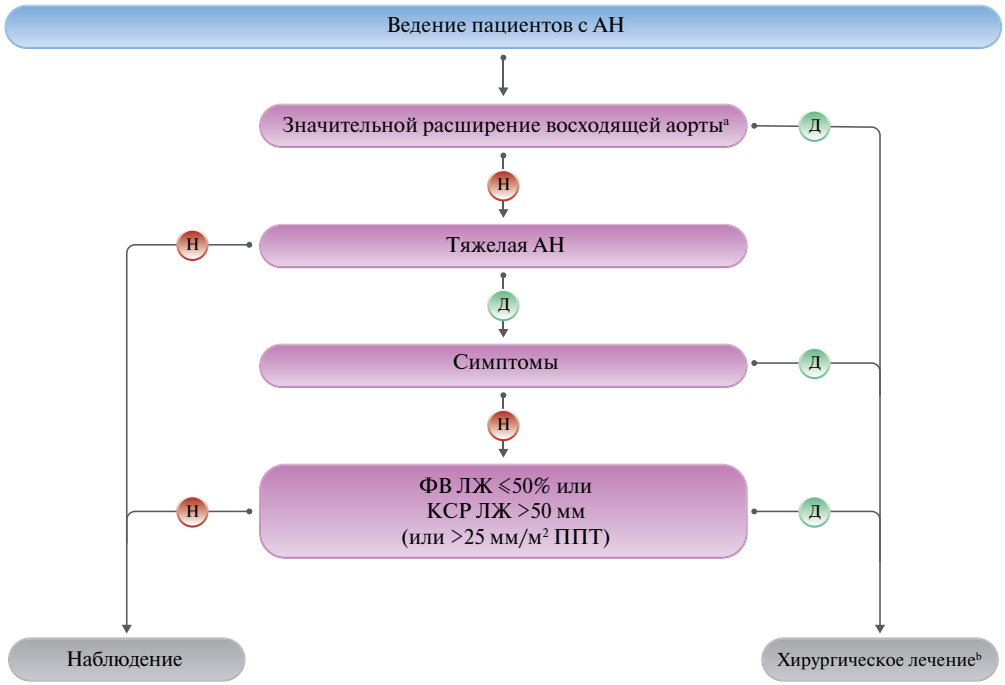


Рис. 2. Ведение пациентов с АН.
Примечание: [a] — см. Рекомендации по показаниям к хирургическим вмешательствам при тяжёлой АН и аневризмах корня и восходящего отдела аорты, [b] — хирургическое вмешательство также следует рассмотреть, если во время наблюдения происходят значительные изменения в размерах ЛЖ или аорты.
Сокращения: АН — аортальная недостаточность, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса.

дигидропиридинами, может приводить к симптоматическому улучшению у лиц с хронической тяжелой АН, которые не могут быть прооперированы. Значение иАПФ или дигидропиридинов в отсрочке хирургического вмешательства при наличии умеренной или тяжелой АН у бессимптомных пациентов не установлено, и их использование не рекомендуется по этим показаниям. Значение иАПФ или дигидропиридина в отсрочке операции при наличии умеренной или тяжелой АН у бессимптомных пациентов не установлено, и их использование не рекомендуется в этом аспекте.

Оперированным пациентам, у которых сохраняются симптомы СН или артериальной гипертензии, могут быть назначены иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторы (ББ) [141, 142].

У пациентов с синдромом Марфана ББ остаются основой лечения и снижения напряжения сдвига и скорости роста аорты, и их следует рассмотреть их назначение до и после операции [143-145]. Хотя доказано, что БРА не обладают более сильным действием по сравнению с ББ, их можно рассматривать как альтернативу пациентам с непереносимостью ББ [146-148]. Хотя и без доказательной базы, но по аналогии, общепринятой клинической практикой является назначение ББ или БРА пациентам с двустворчатым АК и расширением корня или восходящего отдела аорты. Ведение беременных с АН обсуждается в разделе 13.

4.4. Повторные обследования

Все бессимптомные пациенты с выраженной АН и нормальной функцией ЛЖ должны проходить обследование не реже 1 раза в год. У пациентов с впервые установленным диагнозом, или при существенной динамике в размерах ЛЖ и/или ФВ, или приближении к пороговым значениям показаний к хирургическому вмешательству, обследования следует выполнять с интервалом 3-6 мес. Хирургическое вмешательство может быть рассмотрено у бессимптомных пациентов со значительной дилатацией ЛЖ (КДР ЛЖ >65 мм), а также с прогрессирующим увеличением размера ЛЖ или уменьшением ФВ ЛЖ в период наблюдения. Может быть полезным при наблюдении за бессимптомными пациентами определение уровня BNP, как предиктора исхода (особенно при появлении симптомов и ухудшении функции ЛЖ) [149]. Пациентам с минимальной и умеренной АН можно проводить обследование ежегодно, а ЭхоКГ выполнять 1 раз в 2 года.

При дилатации восходящей аорты (>40 мм) рекомендуется систематически выполнить КТ или МРТ. Дальнейший мониторинг размеров аорты следует

выполнять методом ЭхоКГ и/или МРТ. Любое увеличение диаметра >3 мм должно быть подтверждено КТ-ангиографией/МРТ и сопоставлено с исходными данными. После хирургического вмешательства на восходящей аорте у пациентов с синдромом Марфана сохраняется риск расслоения аорты, поэтому требуется регулярное многопрофильное наблюдение в экспертном центре на протяжении всей жизни.

4.5. Особые группы пациентов

Если недостаточность АК, требующая хирургической коррекции, связана с тяжелой первичной или ВМН, то оба дефекта должны быть устранены одновременно.

У пациентов с умеренной АН, которым планируется КШ или операция на МК, целесообразность вмешательства на АК остаётся противоречивой, так как показано, что умеренная АН без дилатации аорты прогрессирует очень медленно [150]. Решение Heart Team о вмешательстве должно быть принято с учётом этиологии АН, других клинических факторов, ожидаемой продолжительности жизни и индивидуального хирургического риска пациента.

Уровень физической и спортивной активности при наличии расширенной аорты остается предметом клинической оценки в отсутствие убедительной доказательной базы. Имеющиеся рекомендации очень ограничены, особенно в отношении изометрических упражнений, чтобы определить, как избежать катастрофического события [151]. Такой подход оправдан при наличии заболевания соединительной ткани, но более либеральный подход, вероятно, будет уместен для других пациентов.

Учитывая семейный риск аневризм грудной аорты, пациентам с заболеванием соединительной ткани показаны скрининг и направление на генетическое тестирование ближайших родственников с соответствующими визуализирующими исследованиями. Родственникам первой степени родства пациентов с двустворчатыми клапанами целесообразно пройти ЭхоКГ-обследование.

5. Стеноз аортального клапана

АС — самое частое первичное клапанное заболевание, требующее хирургического или транскатетерного вмешательства в Европе и Северной Америке, с растущей распространенностью из-за старения населения.

5.1. Обследование

5.1.1. Эхокардиография

ЭхоКГ является ключевым методом диагностики и оценки степени тяжести АС, кальцификации клапана, функции ЛЖ и толщины его стенок, выявления поражения других клапанов или патологии аорты и предоставления прогностической информации [43, 153, 154]. Оценка должна проводиться при надлежащем контроле артериального давления (АД). чтобы избежать артефактов потока вследствие увеличенной постнагрузки. Новые ЭхоКГ-параметры, стресс-визуализация и КТ предоставляют важную дополнительную информацию, когда степень тяжести все еще не определена (рис. 3).

Имеющиеся международные рекомендации по ЭхоКГ-оценке пациентов со АС [25] основаны на измерении среднего градиента давления (наиболее надежный параметр), максимальной трансклапанной скорости (Vmax) и площади отверстия АК (ПАК). Хотя площадь отверстия клапана теоретически является идеальным показателем для оценки степени тяжести, существует множество технических ограничений. Поэтому при принятии клинических решений в противоречивых случаях необходимо учитывать дополнительные параметры: функциональный статус, ударный объем, индекс соотношения скоростей/скоростной индекс [156] степень кальцификации клапана, функция ЛЖ, наличие или отсутствие гипертрофии ЛЖ, условия кровотока и адекватность контроля АД [25]. Низкая скорость потока определяется ударным индексом (УИ) ⩽35 мл/м^2 (порог, который в настоящее время обсуждается) [155, 157, 158]. Недавно было предложено использовать пороговые значения, зависящие от пола [159]. Выделяют четыре варианта АС:

- АС с высоким градиентом (средний градиент ⩾40 мм рт.ст., пиковая скорость ⩾4,0 м/сек, ПАК ⩽1 см^2 (или ⩽0,6 см^2/м^2). АС может быть расценен как тяжелый независимо от потока крови и ФВ ЛЖ.
- Низкопотоковый, низкоградиентный АС со сниженной ФВ ЛЖ (средний градиент <40 мм рт.ст., ПАК ⩽1 см^2, ФВ ЛЖ <50%, УИ ⩽35 мл/м^2). В этом случае рекомендуется выполнить стресс-ЭхоКГ с низкой дозой добутамина, чтобы отличить истинный тяжелый АС от псевдотяжёлого АС (для которого характерно увеличение ПАК >1,0 см^2 с увеличением тока крови) и чтобы определить наличие коронарного резерва (также называемого сократительным резервом) [160] Тем не менее, польза у пожилых пациентов была оценена только в маленьких регистрах [161].
- Низкопотоковый, низкоградиентный АС с сохранной ФВ ЛЖ (средний градиент <40 мм рт.ст., ПАК ⩽1 см^2, ФВ ЛЖ ⩾50%, УИ ⩽35 мл/м^2). Он обычно выявляется у пожилых людей с гипертензий и ассоциирован с небольшой полостью желудочка и выраженной гипертрофией ЛЖ [157, 162]. Данный сценарий обычно реализуется вследствие состояний, ассоциированных с низким ударным объемом (например, умеренная/тяжелая МН, тяжелая ТН, тяжелый МС, а также большие дефекты межжелудочковой перегородки и тяжелая дисфункция ПЖ). Диагностика тяжелого АС в этой ситуации остается

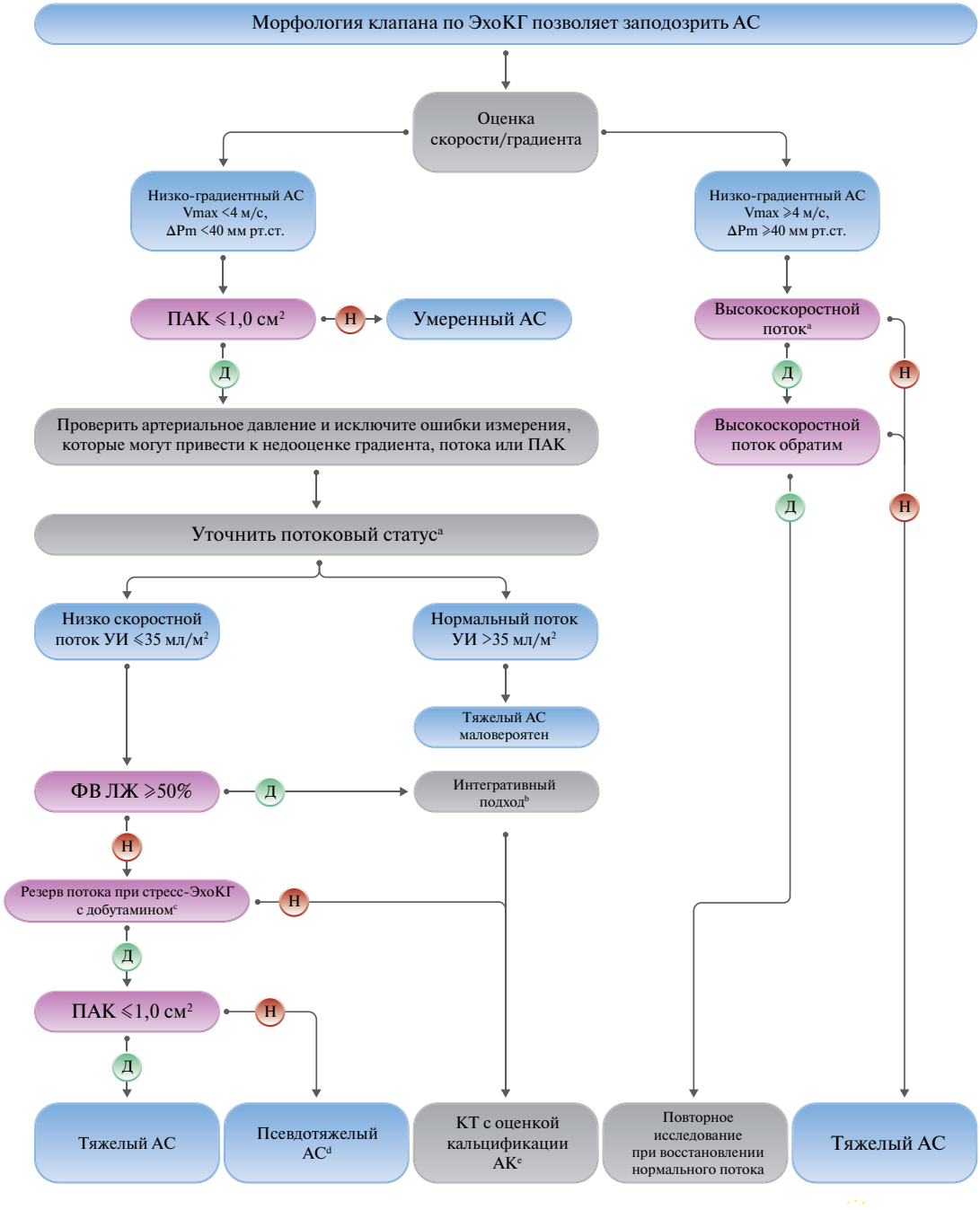


Рис. 3. Пошаговый интегративный подход к оценке тяжести АС.

Примечание: [a] — высоко-скоростной поток может быть обратимым у пациентов с анемией, гипертиреозом или артериовенозными фистулами, а также может присутствовать у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Верхний предел нормального потока, определённый с помощью импульсной допплеровской ЭхоКГ: сердечный индекс 4,1 л/мин/м^2 у мужчин и женщин, УИ 54 мл/м^2 у мужчин, 51 мл/м^2 у женщин) [155], [b] — также следует учесть: типичные симптомы (без других объяснений), гипертрофию ЛЖ (при отсутствии сопутствующей гипертензии) или снижение функции ЛЖ (без других причин), [c] — резерв потока при стресс-ЭхоКГ с добутамином ⩾20% увеличение ударного объема в ответ на низкие дозы добутамина, [d] — псевдотяжелый стеноз аорты — ПАК >1,0 см^2 с увеличенным потоком, [e] — пороговые значения, оцененные с помощью компьютерной томографии, кальцификации аортального клапана (единицы Агатстона) при тяжелом АС: мужчины >3000, женщины >1600 — высоко вероятный; мужчины >2000, женщины >1200 — вероятный; мужчины <1600, женщины <800 — маловероятный.

Сокращения: ΔPm — средний градиент давления, Vmax — пиковая трансклапанная скорость, АС — аортальный стеноз, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ПАК — площадь аортального клапана, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

сложной и требует тщательного исключения ошибок измерения и других причин для таких данных ЭхоКГ [25], также, как и оценки наличия или отсутствия типичной симптоматики (при отсутствии иного объяснения), гипертрофии ЛЖ (при отсутствии сопутствующей гипертензии) или снижения про-

дольной деформации ЛЖ (при отсутствии иных причин). Выраженность кальцификации клапана, оцененная с помощью КТ, дает важную дополнительную информацию (пороговые значения (в единицах Агатсона) для тяжелого АС: мужчины >3000, женщины >1600 = высоко вероятный; мужчины >2000, женщины >1200 = вероятный; мужчины <1600, женщины <800 = маловероятный) [35, 36, 163, 164].

• Нормально-потоковый, низкоградиентный АС с сохранной ФВ (средний градиент <40 мм рт.ст., ПАК ⩽1 см^2, ФВ ЛЖ ⩾50%, УИ >35 мл/м^2). Обычно у этих пациентов умеренная выраженность АС [36, 165-167].

5.1.2. Дополнительные диагностические и прогностические параметры

Индекс соотношения скоростей/скоростной индекс x в состоянии покоя (также называемый “безразмерным индексом”) — отношение интеграла линейной скорости кровотока выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ) к интегралу линейной скорости аортального кровотока — не требует расчета площади ВТЛЖ и может помочь в оценке, когда другие параметры вызывают сомнения (значение <0,25 предполагает высокую вероятность тяжелого АС) [156]. Оценка глобальной продольной деформации дает дополнительную информацию о функции ЛЖ, а пороговое значение в 15% может помочь идентифицировать пациентов с тяжелым бессимптомным АС, которые подвержены более высокому риску клинического ухудшения или преждевременной смерти [26, 168]. ЧП-ЭхоКГ позволяет оценить сопутствующее поражение МК и также — играет важную роль в перипроцедурной визуализации при TAVI и при ХПАК [69].

Натрийуретические пептиды предсказывают длительность бессимптомного периода и прогноз у пациентов при нормальнопотоковом и низкопотоковом тяжелом АС [170, 171]. Их определение можно использовать у пациентов с различными потенциальными причинами возникновения симптомов и для выявления пациентов с бессимптомным АС высокого риска, которым раннее вмешательство может оказаться полезным (раздел 5.2.2, табл. 6 и рис. 3).

Тесты с физической нагрузкой могут выявить симптомы и рекомендуются для стратификации риска бессимптомных пациентов с тяжелым АС [172]. ЭхоКГ с нагрузкой предоставляет дополнительную прогностическую информацию, оценивая увеличение среднего градиента давления и изменение функции ЛЖ [173].

КТ предоставляет информацию об анатомии корня аорты и восходящей аорты, степени и распространении кальцификации клапана и сосудов и осуществимости сосудистого доступа [174]. Количественная оценка кальцификации клапана

Таблица 6

Индивидуальные клинические, анатомические и процедурные факторы, определяющие стратегию лечения

	В пользу TAVI	В пользу ХПАК
Клинические характеристики		
Низкий хирургический риск	–	+
Высокий хирургический риск	+	–
Моложе[a]	–	+
Старше[a]	+	–
Перенесенные кардиохирургические вмешательства (особенно интактный артериальный шунт, риск его повреждения в процессе повторной стернотомии)	+	–
Выраженная “хрупкость”[b]	+	–
Возможный или активный эндокардит	–	+
Анатомические и технические факторы		
Возможно выполнить TAVI трансфеморальным доступом	+	–
Трансфеморальный доступ сложен или невозможен, а ХПАК возможно	–	+
Трансфеморальный доступ сложен или невозможен, а ХПАК нежелательно	+[c]	–
Последствия лучевой терапии в области грудной клетки	+	–
“Фарфоровая” аорта	+	–
Высокая вероятность тяжелого PPM (ПАК <0,65 см^2/м^2 ППТ)	+	–
Выраженная деформация грудной клетки или выраженный сколиоз	+	–
Размеры фиброзного кольца АК не подходят для доступных TAVI-девайсов	–	+
Двустворчатый АК	–	+
Неподходящая для TAVI анатомия клапана (например, высокий риск коронарной обструкции из-за никого расположения устьев коронарных артерий или выраженная кальцификация створок клапана/ВТЛЖ)	–	+
Тромб в аорте или ЛЖ	–	+
Сопутствующая кардиальная патология, требующая вмешательства		
Значимое многососудистое поражение (КБС), требующее реваскуляризации миокарда[d]	–	+
Тяжелое первичное поражение митрального клапана	–	+
Тяжелое поражение трикуспидального клапана	–	+
Выраженная дилатация/аневризма корня и/или восходящей аорты	–	+
Гипертрофия МЖП, требующая миоэктомии	–	+

Примечание: [a] — ожидаемая продолжительность жизни сильно зависит от возраста и “хрупкости” пациента, отличается у мужчин и женщин, и может быть лучшим ориентиром, чем один только возраст. В Европе и других странах мира существуют большие различия (http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017), [b] — выраженная “хрупкость” ⩾2 факторов в соответствии с индексом Каца [59] (см. раздел 3.3), [c] — с помощью любого другого (не трансфеморального) доступа, [d] — в соответствии с Рекомендациями ESC 2019 года по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома.

Интеграция этих факторов обеспечивает выполнение алгоритма принятия решения Heart Team (показания к вмешательству приведены в таблице рекомендаций по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном аортальном стен озе).

Сокращения: АК — аортальный клапан, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПАК — площадь аортального клапана, ППТ — площадь поверхности тела, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, PPM — Patient-prosthesis mismatch — несоответствие “пациент-протез”.

позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания и клинические события [164], и может быть полезна в сочетании с геометрической оценкой площади клапана при оценке степени тяжести АС у пациентов с низким градиентом на АК [35, 36, 163, 164].

Фиброз миокарда является основным фактором декомпенсации ЛЖ при АС (независимо от наличия или отсутствия ИБС), который можно обнаружить и количественно оценить с помощью МРТ сердца. У пожилых пациентов амилоидоз часто ассоциирован с АС (частота 9-15%) [175]. При клиническом подозрении на амилоидоз сердца на основании симптомов (невропатия и данные гематологического обследования), следует рассмотреть возможность проведения сцинтиграфии с дисфосфонатом и/или МРТ сердца. Оба этих состояния, фиброз и амилоидоз миокарда, сохраняются и после вмешательства на клапане, и ассоциированы с плохим долгосрочным прогнозом [176-179].

КАГ необходима всем пациентам перед TAVI и ХПАК для определения потенциальной необходимости в одномоментной реваскуляризации (см. раздел 3.2.4.1 и раздел 5.5). Катетеризация ЛЖ не рекомендуется для рутинного выполнения, исключением является ситуация сочетания симптомов и признаков

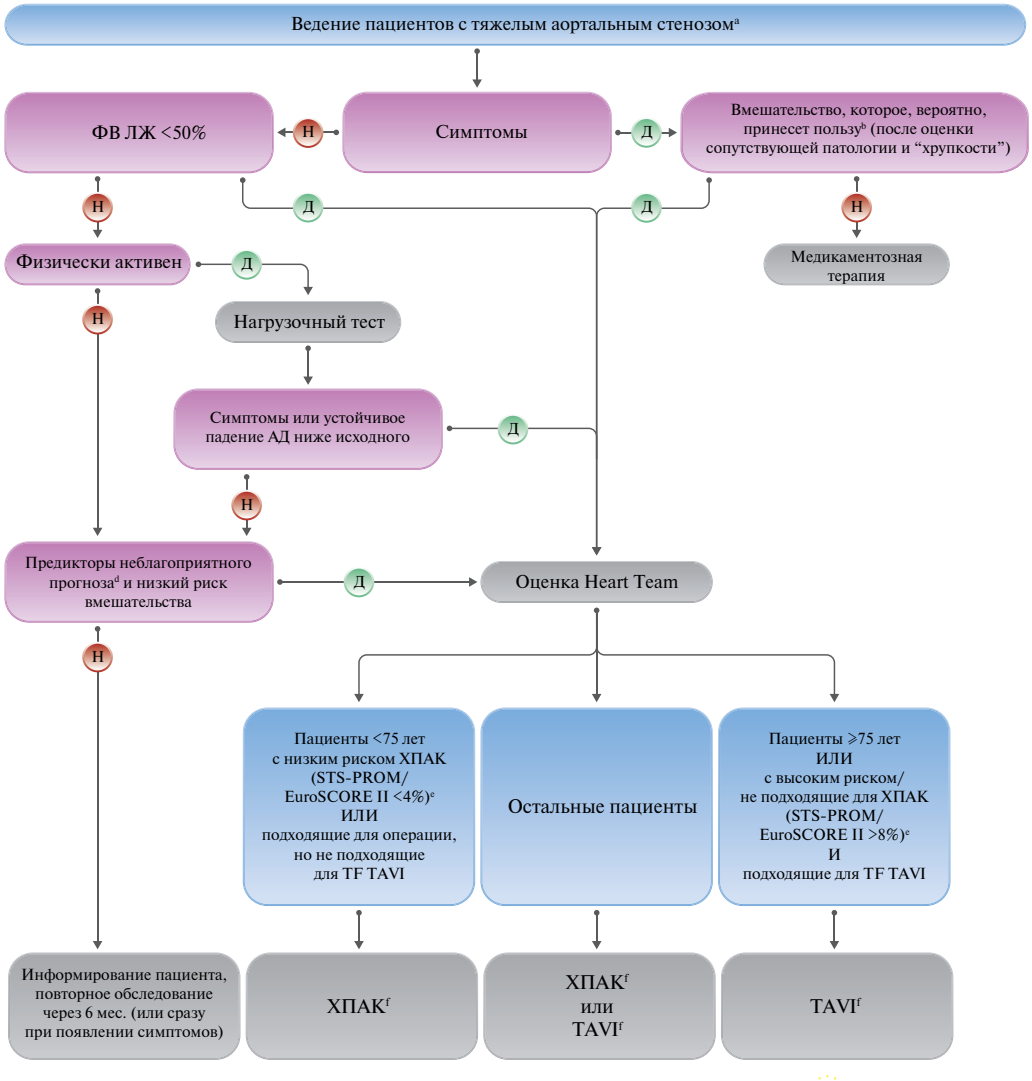


Рис. 4. Ведение пациентов с тяжелым АС.

Примечание: [a] — см. рис. 3: Пошаговый интегративный подход к оценке тяжести аортального стеноза, [b] — чрезмерно высокий риск определен в табл. 5 Дополнительных материалов, [c] — оценка Heart Team, основанная на тщательной оценке клинических, анатомических и процедурных факторов (см. табл. 6 и табл. Рекомендаций по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном аортальном стенозе). Рекомендации Heart Team должны быть обсуждены с пациентом, который затем может сделать осознанный выбор лечения, [d] — предикторы неблагоприятного исхода в соответствии с клиническими данными, визуализацией (эхокардиография/КТ) и/или биомаркерами, STS-PROM: http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate, EuroSCORE II: http://www.euroscore.org/calc.html, [f] — если подходит для процедуры в соответствии с клиническими, анатомическими и процедурными условиями (табл. 6).

Сокращения: АД — артериальное давление, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, EuroSCORE — Европейская система оценки риска кардиохирургических вмешательств, STS-PROM — Шкала прогнозирования риска летального исхода STS (Society of Thoracic Surgeons — Общество торакальных хирургов), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TF — трансфеморальный доступ.

тяжелого АС и неубедительных данных неинвазивных методов исследования.

5.1.3. Диагностическое обследование перед TAVI

Перед TAVI КТ является предпочтительным инструментом визуализации для оценки: (1) анатомии АК, (2) размера и формы кольца, (3) степени и распространения кальцификации клапана и сосудов, (4) риска обструкции коронарных артерий, (5) размеров корня аорты, (6) оптимальных рентгеноскопических проекций для раскрытия клапана и (7) возможности сосудистого доступа (бедренный, подключичный, подмышечный, сонный, транскавальный или трансапикальный). Неблагоприятные анатомические данные могут свидетельствовать о том, что ХПАК является лучшим вариантом лечения (табл. 6). ЧП-ЭхоКГ в большей степени зависит от оператора, но может рассматриваться, когда КТ трудно интерпретировать или выполнение КТ с внутривенным контрастированием относительно противопоказано (например, при хронической почечной недостаточности).

5.2. Показания к вмешательству (ХПАК или TAVI)

Показания к вмешательству на АК обобщены в Таблице рекомендаций по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном АС и на рисунке 4.

5.2.1. Показания к вмешательству при симптомном АС

Симптомный тяжелый АС имеет крайне неблагоприятный прогноз, и всем пациентам настоятельно рекомендуется раннее вмешательство. Единственными исключениями являются те, у кого вмешательство вряд ли улучшит качество жизни или выживаемость (из-за тяжелых сопутствующих заболеваний), или те, у кого имеются сопутствующие заболевания, ассоциированные с выживаемостью <1 года (например, злокачественные новообразования) (раздел 3).

Вмешательство рекомендуется пациентам с симптомным высокоградиентным АС, независимо от ФВ ЛЖ. Однако ведение пациентов с низкоградиентным АС является более сложной задачей:

- Функция ЛЖ обычно улучшается после вмешательства у пациентов с низкопотоковым низкоградиентным АС, когда снижение ФВ в основном вызвано чрезмерной постнагрузкой [32, 180].
- И наоборот, улучшение симптоматики не гарантировано, если основной причиной снижения ФВ является образование рубцов вследствие инфаркта миокарда или кардиомиопатия. Вмешательство рекомендуется, когда тяжелый АС подтверждается стресс-ЭхоКГ (истинный тяжелый АС; рис. 3) [32], в то время как пациенты с псевдотяжелым АС должны получать стандартное лечение СН [142, 181]. Наличие или отсутствие резерва потока (увеличение ударного объема ⩾20%), по-видимому, не показало влияния на прогноз в недавних данных пациентов, которым были выполнены TAVI или ПАК [182-184]. И хотя у пациентов без резерва наблюдается повышенная процедурная смертность, оба способа вмешательства улучшают ФВ и клинические исходы [32, 180, 182].

При принятии решений для таких пациентов следует учитывать сопутствующие заболевания, степень кальцификации клапана, выраженность ИБС и возможность реваскуляризации.

- Данные, касающиеся естественного течения низкопотокового, низкоградиентного АС с сохранной ФВ ЛЖ, а также исходов после ХПАК и TAVI, остаются противоречивыми [162, 165, 167]. Вмешательство следует рассматривать только у пациентов с симптомами и значительной обструкцией клапана (см. Таблицу рекомендаций по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном АС и на рис. 4).
- Прогноз пациентов с нормально-потоковым низкоградиентным АС и сохранной ФВ аналогичен прогнозу при умеренном АС — рекомендуется регулярное клиническое и ЭхоКГ-наблюдение [165, 166, 185].

5.2.2. Асимптомный АС

Вмешательство рекомендуется бессимптомным пациентам с тяжелым АС и нарушением функции ЛЖ без каких-либо других причин [9], и пациентам, не имеющим симптомов при обычной активности, но у которых симптомы проявляются при стресс-тестах [172-186]. Лечение бессимптомного тяжелого АС, с другой стороны, является спорным, и решение о вмешательстве требует тщательной оценки преимуществ и рисков у конкретного пациента.

При отсутствии неблагоприятных прогностических признаков, как правило, рекомендуется осторожное наблюдение с немедленным вмешательством при появлении симптомов [187]. Данные одного РКИ показали значительное снижение наступления первичной конечной точки (смерть во время или в течение 30 дней после операции или сердечно-сосудистая смерть в течение всего периода наблюдения) после раннего ХПАК по сравнению с консервативным лечением (1% vs 15%; отношение рисков 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,01-0,67; p=0,003) [188]. Однако пациенты были отобраны по критериям включения (средний возраст 64 года, минимальные сопутствующие заболевания, низкий операционный риск), а наблюдение в консервативной группе было ограниченным. Дальнейшие рандомизированные исследования (EARLY TAVR (NCT03042104), AVATAR (NCT02436655), EASY-AS

(NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143)) помогут определить будущие рекомендации.

Предикторами развития симптомов и неблагоприятного прогноза у асимптомных пациентов являются клинические характеристики (более пожилой возраст, факторы риска атеросклероза), ЭхоКГ-параметры (кальцификация клапанов, пиковая скорость трансаортального кровотока [189, 190]), ФВ ЛЖ, скорость прогрессирования изменений гемодинамики [189], прирост среднего градиента >20 мм рт.ст. при нагрузке [172], выраженная гипертрофия ЛЖ [191], индексированный ударный объем [158], объем ЛП [192], глобальная продольная деформация ЛЖ [26, 168, 193], и аномальные уровни биомаркеров (натрийуретические пептиды, тропонин, и фетуин А) [170, 171, 194, 195]. Раннее вмешательство может быть рассмотрено у асимптомных пациентов с тяжелым АС и одним или несколькими из этих предикторов, если процедурный риск низкий (хотя применение TAVI в этих условиях еще предстоит оценить) (табл. 6 и рис. 4). В противном случае, бдительная выжидательная стратегия является более безопасной и более подходящей.

5.2.3. Способ вмешательства

За последнее десятилетие количество выполняемых ХПАК и TAVI в качестве дополнительных вариантов лечения значительно увеличилось [196]. РКИ оценили два способа вмешательства по всему спектру хирургического риска у преимущественно пожилых пациентов, и подробная оценка доказательной базы представлена в Дополнительном разделе 5. Коротко, в этих исследованиях использовались шкалы оценки хирургического риска для отбора пациентов и было продемонстрировано, что TAVI превосходит медикаментозную терапию у пациентов с экстремальным риском [197], и не уступает ХПАК у пациентов с высоким [198-201] и средним риском при последующем наблюдении в течение 5 лет [202-208]. Более поздние исследования PARTNER 3 и Evolut Low Risks демонстрируют, что TAVI не уступает ХПАК у пациентов с низким риском при 2-летнем наблюдении [209-212]. Важно отметить, что в исследованиях с низким риском были преимущественно мужчины и относительно пожилые (например, PARTNER 3: средний возраст 73,4 года, <70 лет 24%, 70-75 лет 36%, >75 лет 40%, >80 лет 13%), в то время как пациенты с низкопотоковым АС или неблагоприятными анатомическими характеристиками для любой процедуры (включая двустворчатые АК и тяжелую коронарную болезнь сердца) были исключены.

Частота сосудистых осложнений, имплантации кардиостимулятора и парапротезных фистул была неизменно выше после TAVI, в то время как тяжелое кровотечение, острое повреждение почек и впервые возникшая ФП чаще встречаются после ХПАК. Хотя вероятность парапротезной фистулы снизилась благодаря совершенствованию дизайна транскатетерных клапанов сердца, имплантация кардиостимулятора (и впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса) может иметь долгосрочные последствия [213-215], поэтому требуются дальнейшие усовершенствования. Большинство пациентов, которым выполнена TAVI, быстро выздоравливают, находятся в больнице недолго и быстро возвращаются к нормальной активности [216, 217]. Несмотря на эти преимущества, во всем мире доступность процедуры значительно разнится из-за высокой стоимости устройств и разного уровня ресурсов здравоохранения [71, 218, 219].

Рабочая группа попыталась устранить пробелы в фактических данных и предоставить рекомендации относительно показаний к вмешательству и способов лечения (Рекомендации по определению показаний и видам оперативного вмешательства при симптомном и асимптомном АС, рис. 4), которые основаны на результатах РКИ и совместимы с реальным принятием решений Heart Team для отдельных пациентов (многие из которых выходят за рамки критериев включения в РКИ). АС является гетерогенным состоянием, и Heart Team должна тщательно рассмотреть выбор наиболее подходящего способа вмешательства для всех пациентов с индивидуальным учетом возраста и предполагаемой продолжительности жизни, сопутствующих заболеваний (включая хрупкость и общее качество жизни, раздел 3), анатомических и процедурных характеристик (табл. 6), относительных рисков ХПАК и TAVI и их долгосрочных результатов, долговечности протезов клапанов, возможности выполнения TAVI доступом через бедренную артерию, а также местного опыта и данных о результатах конкретной клиники. Эти факторы следует обсудить с пациентом и его семьей, чтобы обеспечить обоснованный выбор лечения.

Взаимосвязь между предполагаемой продолжительностью жизни и долговечностью протезов клапанов является ключевым фактором. Возраст находится во взаимосвязи с ожидаемой продолжительностью жизни, но в РКИ среди пациентов с низким риском возраст не оказал влияния на результаты при последующем наблюдении в течение 1-2 лет. Ожидаемая продолжительность жизни сильно варьирует по всему миру и сильно зависит от возраста, пола, хрупкости и наличия сопутствующих заболеваний (http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017); этот показатель может быть более подходящим при принятии решений, чем только возраст, но зачастую его трудно определить у отдельных пациентов.

Рекомендации по определению показаний и видам оперативного вмешательства[a] при симптомном и асимптомном АС

Симптомный АС	Класс[b]	Уровень[c]
Вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным АС (средний градиент ⩾40 мм рт.ст., пиковая скорость ⩾4,0 м/с, площадь отверстия АК ⩽1,0 см^2 (или ⩽0,6 см^2/м^2)) [235, 236].	I	B
Вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым, низкоскоростным (УИ ⩽35 мл/м^2), низкоградиентным АС (средний градиент <40 мм рт.ст.) с низкой ФВ ЛЖ (<50%), с доказанным сократительным резервом [32, 237].	I	B
Вмешательство должно быть обсуждено у симптомных пациентов с низкоскоростным, низкоградиентным (<40 мм рт.ст.) аортальным стенозом с нормальной ФВ ЛЖ при условии тщательного подтверждения степени тяжести АС[d] (рис. 3).	IIa	C
Вмешательство должно быть обсуждено у симптомных пациентов с низкоскоростным, низкоградиентным АС и сниженной ФВ ЛЖ без сократительного резерва, особенно если кальциевый индекс по КТ подтверждает тяжелый АС.	IIa	C
Вмешательство не рекомендуется выполнять у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, когда вмешательство вряд ли улучшит качество жизни или продлит жизнь более чем на 1 год.	III	C
Асимптомные пациенты с тяжелым АС		
Вмешательство показано асимптомным пациентам с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), не имеющей другой причины [9, 238, 239].	I	B
Вмешательство показано асимптомным пациентам с тяжелым АС и аномальным нагрузочным тестом с симптомами, ясно указывающими на АС.	I	C
Вмешательство должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <55%), не имеющей другой причины.	IIa	B
Вмешательство должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с тяжелым АС и аномальными результатами нагрузочных тестов, с падением АД ниже базового (>20 мм рт.ст.).	IIa	C
Вмешательство должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с нормальной ФВ ЛЖ (>55%) и отсутствием отклонений при нагрузочных тестах, если хирургический риск низкий, и имеется один из следующих показателей: • Очень тяжелый аортальный стеноз (средний градиент ⩾60 мм рт.ст., V_{max} >5 м/с) [9, 242]. • Выраженная кальцификация клапана (в идеале оцененная по КТ) и скорость прогрессирования V_{max} ⩾0,3 м/с/год [164, 189, 243]. • Значимо повышенный уровень BNP (> трехкратного увеличения от порогового значения для данного возраста и пола), подтвержденный повторными измерениями и не имеющий других объяснений [163, 171].	IIa	B
Вид вмешательства		
Вмешательства на аортальном клапане должны проводиться в Клапанных Центрах, которые заявляют о своем локальном опыте и о результатах, имеют активные программы интервенционной кардиологии и кардиохирургии и структурированный совместный подход к работе с Heart Team.	I	C
Выбор Heart Team между хирургическим и транскатетерным вмешательством должен основываться на тщательной оценке клинических, анатомических и процедурных факторов, взвешивании рисков и преимуществ каждого подхода для отдельного пациента. Рекомендации Heart Team должны быть обсуждены с пациентом, который затем может сделать обоснованный выбор лечения.	I	C
ХПАК рекомендуется выполнить пациентам с низким риском хирургического вмешательства (<75 лет и STS-PROM/EuroSCORE II <4%)[e, f], или пациентам, которые являются операбельными и неподходящим по каким-либо критериям для трансфеморальной TAVI [244].	I	B
TAVI рекомендуется выполнить пациентам старшего возраста (⩾75 лет) или тем, кто относится к группе высокого риска (STS-PROM/EuroSCORE II[f] >8%) или не подходит для хирургического вмешательства [197-206, 245].	I	A
ХПАК или TAVI рекомендуется выполнить остальным пациентам в соответствии с индивидуальными клиническими, анатомическими и хирургическими характеристиками [202-205, 207, 209, 210, 212] [f,g].	I	B
TAVI через альтернативный сосудистый доступ может обсуждаться у пациентов, которым невозможно выполнить хирургическое вмешательство или TAVI трансфеморальным доступом.	IIb	C
АБВ может обсуждаться как мост к ХПАК или TAVI у гемодинамически нестабильных пациентов и (если это возможно) у пациентов с тяжелым стенозом, которым требуется срочная внесердечная операция высокого риска (рис. 11).	IIb	C
Сопутствующие операции на АК во время других операции на сердце/восходящей аорте		
ХПАК рекомендуется выполнить пациентам с тяжелым АС, которым выполняется КШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане.	I	C
ХПАК должно быть обсуждено у пациентов с умеренным АС[h], которым выполняется КШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане после обсуждения Heart Team.	IIa	C

Примечание: [a] — ХПАК или TAVI, [b] — класс рекомендаций, [c] — уровень доказательности, [d] — другие причины, отличные от тяжелого аортального стеноза и небольшой площади отверстия клапана, но низкого градиента, несмотря на сохраненную ФВ ЛЖ, встречаются часто и должны быть тщательно исключены (рис. 3), [e] — STS-PROM: http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/calculate, EuroSCORE II: http://www.euroscore.org/calc.html, [f] — если подходит для хирургического вмешательства (см. табл. 6), [g] — если подходит для трансфеморальной TAVI (см. табл. 6), [h] — умеренный аортальный стеноз определяется как площадь клапана 1,0-1,5 см^2 (или средний градиент 25-40 мм рт.ст.) в нормальных условиях кровотока — необходима клиническая оценка, подходит ли ХПАК для конкретного пациента.

Сокращения: АБВ — аортальная баллонная вальвулотомия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, КТ — компьютерная томография, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, BNP — натрийуретический пептид типа B, EuroSCORE — европейская система оценка риска кардиохирургических вмешательства, STS-PROM — общество торакальных хирургов — оценка риска летальности, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, V_{max} — пиковая скорость кровотока через клапан.

Хотя некоторые (не применяемые в настоящее время) хирургические биопротезы рано выходили из строя, долговечность современных хирургических биопротезов составляет >10 лет [220]. И наоборот, по данным регистров надежность девайсов для TAVI достигает 8 лет, но в основном в эти регистры входят пожилые пациенты с высоким/промежуточным риском [221-224], в то время как информация о долгосрочности у пациентов с низким риском в настоящее время ограничена 2-летними наблюдениями. Данные, непосредственно сравнивающие транскатетерные клапаны и хирургические биопротезы, все еще ограничены. Частота повторных вмешательств на АК была выше после TAVI с использованием баллонорасширяемого клапана по сравнению с ХПАК при 5-летнем наблюдении в исследовании PARTNER 2A (3,2% vs 0,8%; отношение рисков 3,3; 95% ДИ 1,3-8,1) [206], в то время как показатели структурного износа клапанов (СИК) статистически не отличались после ХПАК и TAVI с использованием устройства SAPIEN 3 третьего поколения в параллельном обсервационном регистре наблюдений за одинаковый период времени [225].

TAVI "клапан-в-клапан" является общепринятым вариантом лечения изношенного хирургического биопротеза, но стоит учесть, что данный подход может быть нецелесообразным или неосуществимым у всех пациентов из-за повышенной вероятности PPM у пациентов с небольшим корнем аорты (или установленным протезом меньшего размера), несовместимости конструкций хирургических клапанов, связанной с повышенным риском коронарной обструкции, а также с проблемами с сосудистым доступом для TAVI; в таком случае следует рассмотреть возможность выполнения повторного ХПАК [226-228]. Позитивные краткосрочные результаты повторной TAVI были продемонстрированы у отдельных пожилых пациентов с поражением транскатетерного протеза [229], несмотря на теоретические опасения, связанные с возможной обструкцией устьев коронарных артерий [230].

Двустворчатый АК чаще встречается у более молодых пациентов с АС. В то время как в нескольких регистрах сообщалось об отличных результатах TAVI у пациентов с двустворчатым клапаном, которые не подходили для открытого хирургического вмешательства [231-233], ХПАК остается более подходящей тактикой для пациентов с двустворчатым клапаном и у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца и аорты (например, расширение корня аорты, тяжелая коронарная болезнь сердца или тяжелая МН), требующими хирургической коррекции.

Таким образом, долговечность протеза клапана является ключевым фактором у более молодых пациентов (<75 лет) с низким хирургическим риском, и поэтому ХПАК (если это возможно) является предпочтительным вариантом лечения. И наоборот, долговечность протеза обладает более низкой приоритетностью у пожилых пациентов (⩾75 лет) или у тех, кто неоперабелен или подвержен высокому риску хирургического вмешательства, и тогда TAVI предпочтительнее в этих группах (особенно если эту процедуру возможно выполнить трансфеморальным доступом). Heart Team необходимо разработать индивидуальные рекомендации для остальных пациентов на основе их индивидуальных особенностей (табл. 6). Эти рекомендации следует пересмотреть, когда появятся дополнительные данные, касающиеся долгосрочной надежности протезов после TAVI.

Аортальная баллонная вальвулопластика (АБВ) может рассматриваться как мост к TAVI или ХПАК у пациентов с декомпенсированным тяжелым АС и (когда это возможно) у пациентов с тяжелым стенозом, которым требуется срочное внесердечное хирургическое вмешательство высокого риска (раздел 12). Процедура сопряжена со значительным риском осложнений [234] и должна проводиться только после обсуждения Heart Team.

5.3. Медикаментозное лечение

Никакие медикаментозные методы лечения не влияют на естественное течение АС. Статины (которые продемонстрировали благоприятные эффекты в доклинических исследованиях) не влияют на прогрессирование заболевания [246], а клинические исследования по изучению путей метаболизма кальция продолжаются. Пациенты с СН, которые не подходят (или ожидают) для ХПАК или TAVI, должны получать лечение в соответствии с Рекомендациями ESC по СН [247]. ИАПФ безопасны для назначения при АС (при условии тщательного контроля АД) и могут оказывать положительное влияние на миокард до появления симптомов и после выполненных TAVI и ХПАК [248-250]. Сопутствующую гипертонию следует лечить, избегая при этом дополнительной постнагрузки, а также симптоматической гипотензии, особенно при назначении вазодилатирующих препаратов.

Антитромботическая терапия после TAVI обсуждается в разделе 11.

5.4. Регулярность наблюдений

У бессимптомных пациентов скорость прогрессирования АС широко варьируется, что диктует необходимость детального информирования пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, о важности динамического наблюдения и обращений к врачу (лучше в специализированную клапанную клинику) по поводу появления новых симптомов. Тех, у кого имеется асимптомный тяжелый АС, следует повторно обследовать не реже 1 раза в 6 мес. на предмет появления клинической симптоматики

(снижение толерантности к физической нагрузке, в идеале — с использованием нагрузочных тестов, если симптоматика неоднозначна) и изменений ЭхоКГ-параметров (в частности, ФВ ЛЖ). Должна быть рассмотрена необходимость определения динамики уровня натрийуретических пептидов.

Некоторые исследования показывают, что прогноз умеренного склеродегенеративного АС менее благоприятен, чем считалось ранее (особенно если имеется выраженный кальциноз). Эти пациенты должны обследоваться как минимум ежегодно. Более молодые пациенты с легким АС и незначимой кальцификацией могут обследоваться каждые 2-3 года.

5.5. Особые группы пациентов

Женщины с АС имеют более высокие уровни смертности в сравнении с мужчинами. Это связано с более поздней диагностикой и визитом к профильному специалисту, и, следовательно, менее частому и отсроченному вмешательству [255-257]. Необходимо улучшать данные показатели с целью достичь эквивалентного уровня помощи и женщинам, и мужчинам.

ИБС и АС нередко сопутствуют друг другу, а такая комбинация определяет более высокие риски неблагоприятных событий. Поэтому вмешательство на коронарных артериях и АК довольно часто необходимо выполнять одновременно. Эффект от реваскуляризации асимптомной коронарной болезни сердца мало изучен, поэтому требуется больше исследований данной проблемы (раздел 3). Как симультанное ХПАК и КШ, так и отсроченное ХПАК после КШ, сопряжены с более высокими процедурными рисками в сравнении с изолированным ХПАК. Тем не менее, ретроспективные данные указывают, что существует польза от вмешательства на АК одномоментно с КШ у пациентов с умеренным АС. Также была показана польза от ХПАК одновременно с КШ у пациентов младше 70 лет, у которых прирост среднего градиента составляет ⩾5 мм рт.ст. в год, как только исходный пиковый градиент превышает 30 мм рт.ст. [258]. Решения, принимаемые в каждом конкретном случае, должны учитывать данные гемодинамики, скорость прогрессирования, степень кальцификации створок, ожидаемую продолжительность жизни и сопутствующие заболевания, а также индивидуальный риск сопутствующего ХПАК или отсроченного TAVI [244].

ЧКВ и TAVI могут проводиться в виде комбинированных или этапных процедур в зависимости от клинической ситуации, характера ИБС и степени риска поражения миокарда [259]. В исследовании SURTAVI не было выявлено существенных различий в первичной конечной точке (смертность от всех причин или инсульт при 2-летнем наблюдении) у пациентов среднего риска с тяжелым АС и нетяжелой ИБС (оценка SYNTAX <22), которым было выполнено либо TAVI и ЧКВ, либо ХПАК и КШ (16,0% (95% ДИ 11,1-22,9) vs 14% (95% ДИ, 9,2-21,1); p=0,62) [260]. Цель проводимых в настоящее время РКИ — оценка целесообразности и клинических эффектов систематического ЧКВ у пациентов с TAVI со значимым сопутствующим поражением коронарных артерий. Пациенты с тяжелым симптомным АС и диффузным поражением коронарных артерий, непригодные для реваскуляризации, должны получать оптимальную медикаментозную терапию, а ХПАК или TAVI должны быть выполнены в соответствии с индивидуальными особенностями.

Тяжесть МН, сопровождающей тяжелый АС, может быть переоценена в результате повышенного давления в ЛЖ, и поэтому требуется тщательная количественная оценка. У пациентов с тяжелой первичной МН (ПМН) во время ХПАК требуется вмешательство и на МК. У пациентов с тяжелой ВМН хирургическое вмешательство также может быть рассмотрено при наличии значительной дилатации кольца МК и выраженного увеличения ЛЖ. У пациентов высокого риска или неоперабельных пациентов с тяжелым АС и тяжелой МН может быть выполнено комбинированное (или чаще последовательное) TAVI и TEER, но пока накоплено недостаточно данных и опыта, чтобы давать убедительные рекомендации на этот счет [261-263]. У пациентов с тяжелой ПМН TEER следует рассматривать на ранней стадии заболевания, если симптоматика сохраняется и МН после TAVI остается тяжелой. У пациентов с тяжелой ВМН после TAVI следует провести тщательную клиническую и повторную ЭхоКГ-оценку, чтобы определить, требуется ли дальнейшее вмешательство [264].

Раздел 4 содержит рекомендации по лечению аневризмы/расширения восходящей аорты, сопровождающей АС. Обследование и лечение пациентов с врожденным АС рассматриваются в Рекомендациях ESC по врожденным порокам сердца у взрослых [265].

6. Митральная недостаточность

МН является второй по частоте КБС в Европе [1, 3].

Ведущий механизм недостаточности (первичная или вторичная) определяет подход к лечению.

6.1. Первичная митральная недостаточность

Первичное поражение одного или нескольких компонентов аппарата МК характеризует ПМН. Дегенеративная этиология (фиброэластическая недостаточность и болезнь Барлоу) наиболее часто встречается в западных странах [1, 2, 266]. В странах с низким уровнем дохода ревматическая этиология является наиболее частой причиной МН [267]. Эндокардит может вызывать ПМН и рассматривается в соответствующих Рекомендациях ESC [4].

Таблица 7

ЭхоКГ-критерии тяжёлой МН по 2D-ЭхоКГ

	ПМН	ВМН
Качественные		
Морфология клапана	Молотящая створка, разрыва папиллярной мышцы, тяжелый пролапс, большая перфорация	Обычные створки, но с высоким тентингом, плохая кооптация створок
Площадь струи регургитации при ЦДК[a]	Большая — центральная струя (>50% ЛП), или эксцентричная струя различного размера, достигающая стенки ЛП	Большая — центральная струя (>50% ЛП), или эксцентричная струя различного размера, достигающая стенки ЛП
Конвергенция потока	Занимает всю систолу	Занимает всю систолу
Непрерывно-волновой допплер	Голосистолическая/плотная/ треугольная	Голосистолическая/плотная/ треугольная
Полуколичественные		
Ширина *vena contracta* (мм)	⩾7 (⩾8 мм в двухмерном режиме)	⩾7 (⩾8 мм в двухмерном режиме)
Кровоток в легочных венах	Инверсия кровотока	Инверсия кровотока
Входящий поток на МК	Доминирующий Е-пик >1,2 м/с^2	Доминирующий Е-пик >1,2 м/с^2
ИЛСК митральный/ИЛСК аортальный	>1,4	>1,4
Количественные		
EROA (2D PISA, мм^2)	⩾40	⩾40 мм^2 (может быть ⩾30 мм^2, если форма отверстия в виде эллипса)
Объем регургитации (мл/сокращение)	⩾60	⩾60 мл (может быть ⩾45 мл в условиях низкого потока)
Фракция регургитации	⩾50%	⩾50%
Структурные		
Левый желудочек	Дилатирован (КСР ⩾40 мм)	Расширен
Левое предсердие	Увеличено (диаметр ⩾55 мм или объем ⩾60 мл/м^2)	Расширено

Примечание: адаптировано из Lancellotti P, et al. Рекомендации по эхокардиографической оценке нативной клапанной регургитации: краткое изложение Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14:611-644. Авторское право (2013) с разрешения издательства Оксфордского университета от имени Европейского кардиологического общества.

Воспроизведено из Zoghbi WA, et al. Рекомендации по неинвазивной оценке нативной клапанной регургитации: отчет Американского общества эхокардиографии, разработанный в сотрудничестве с Обществом сердечно-сосудистого магнитного резонанса. J Am Soc Echocardiogr 2017;30:303-371. Авторское право (2017), с разрешения Американского общества эхокардиографии.

Сокращения: ВМН — вторичная митральная недостаточность, ИЛСК — интеграл линейной скорости кровотока, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ПМН — первичная митральная недостаточность, ЦДК — цветовое дуплексное картирование, EROA — Effective regurgitant orifice area — эффективная площадь отверстия регургитации.

6.1.1. Обследование

ЭхоКГ является основным методом визуализации для оценки ПМН (табл. 7). Рекомендуется комплексный подход, включающий качественные, полуколичественные и количественные измерения МН (помимо количественной оценки размеров ЛЖ и ЛП) [24, 268]. Рутинно измеряемая эффективная площадь отверстия регургитации (EROA) ассоциирована со смертностью от всех причин, и по сравнению с общей популяцией при EROA ⩾20 мм^2 смертность возрастает, и сильно увеличивается при значениях >40 мм^2 [269]. Выявление специфического поражения, приведшего к МН, играет роль в определении прогноза [266, 270] и основополагающее значение для определения возможности хирургического и имеет транскатетерного вмешательства на клапане [271-273] (рис. 1 Дополнительных материалов). 3D ЧП-ЭхоКГ позволяет выполнить исследование створок МК, напоминающее ревизию клапана во время операции на сердце, тем самым облегчая обсуждение стратегии Heart Team [24, 268]. Кроме того, 3D-ЭхоКГ продемонстрировала лучшую корреляцию с МРТ сердца в количественной оценке объема регургитации, чем 2D-ЭхоКГ, особенно при эксцентрических, множественных и позне-систолических струях регургитации [274-277]. Когда различные ЭхоКГ-параметры, используемые для оценки МН, противоречивы, МРТ сердца является допустимой альтернативой для количественной оценки объема регургитации и является эталонным методом для количественной оценки объемов ЛЖ и ЛП [278]. Кроме того, количественная оценка МН с помощью МРТ имеет прогностическое значение [277]. Наконец, предварительные данные показывают, что фиброз миокарда, оцениваемый с помощью МРТ, часто встречается при ПМН и связан с внезапной сердечной смертью и желудочковыми аритмиями [279].

ЭхоКГ с нагрузкой позволяет оценить изменения объема МН и давления в ЛА во время пиковой нагрузки. Это может быть особенно полезно при несо-

ответствии выраженности симптоматики у пациента и степени МН при обследовании в покое [280-281]. У бессимптомных пациентов с тяжелой ПМН и нерасширенным ЛЖ и ЛП низкие значения BNP связаны с низкой смертностью и могут быть полезны в качестве маркера для последующего наблюдения [41, 282].

Считается, что размеры ЛЖ и ФВ определяют тактику ведения пациентов с тяжелой формой ПМН. Тем не менее, имеются совокупные данные, свидетельствующие о том, что глобальная продольная деформация ЛЖ имеет возрастающую прогностическую ценность у пациентов, прошедших хирургическое лечение [283, 284]. Недавно была предложена шкала Международной базы данных МН (MIDA score) для оценки риска смертности от всех причин у пациентов с тяжелой формой ПМН, возникшей в связи с молотящей створкой, находящихся на медикаментозной терапии или после выполнения хирургического лечения [285]. Среди переменных, включенных в шкалу, диаметр ЛП ⩾55 мм и КСР ЛЖ ⩾40 мм являются новыми пороговыми значениями, которые были включены в текущие рекомендации.

Катетеризация правых камер сердца используется для подтверждения легочной гипертензии, диагностированной с помощью ЭхоКГ, когда это единственный критерий для направления пациента на операцию.

6.1.2. Показания к вмешательству

Экстренное хирургическое вмешательство показано пациентам с острой тяжелой МН. Если причиной заболевания послужил отрыв хорд, то обычно требуется протезирование клапана.

Показания к хирургическому вмешательству при тяжелой хронической ПМН представлены в таблице рекомендаций (показания к вмешательству при тяжелой ПМН) и на рисунке 5. Хирургическое вмешательство бесспорно показано симптомным пациентам с тяжелой ПМН и приемлемым хирургиче-

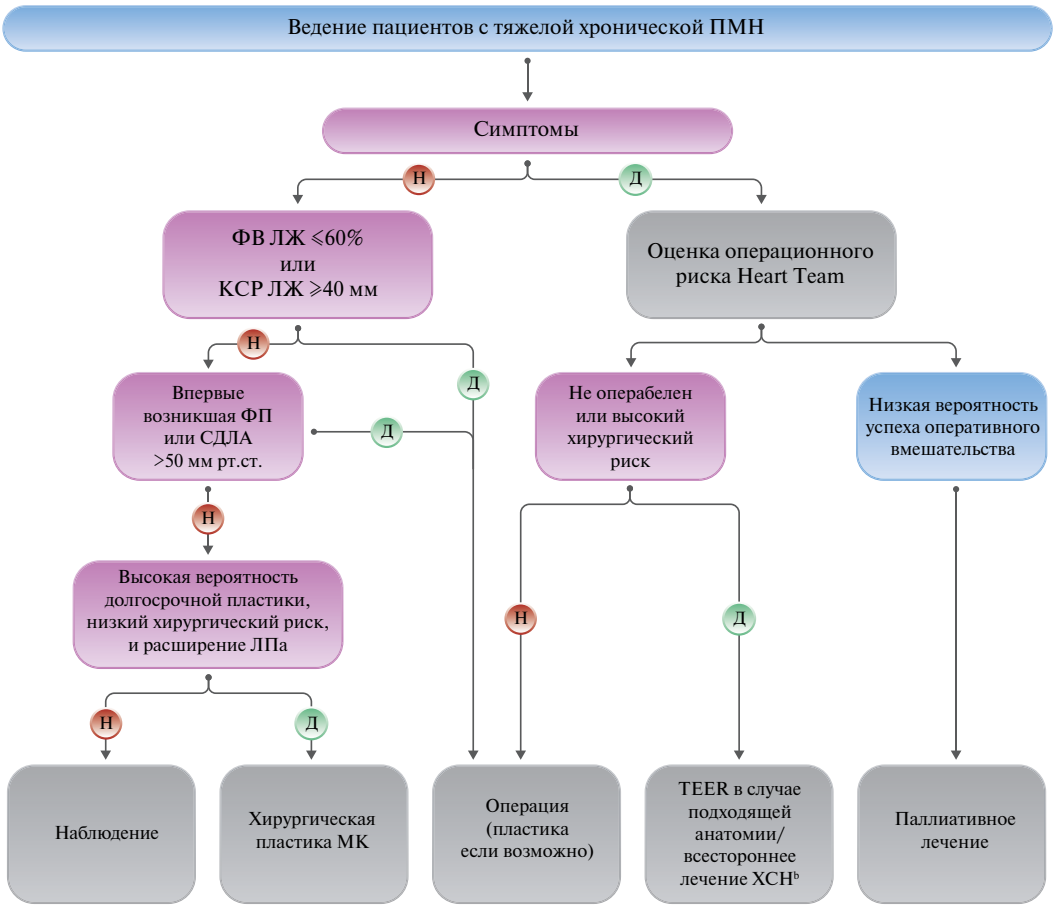


Рис. 5. Ведение пациентов с тяжелой хронической ПМН.

Примечание: [a] — расширение ЛП: индекс объема ⩾60 мл/м^2 или диаметр ⩾55 мм на синусовом ритме, [b] — всестороннее лечение ХСН включает в себя наблюдение, СРТ, вспомогательные устройства кровообращения, трансплантацию сердца [247].

Сокращения: КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, ПМН — первичная митральная недостаточность, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”.

ским риском в зависимости от решения Heart Team. Уровень ФВ ЛЖ ⩽60% или КСР ЛЖ ⩾40 мм [285, 286], объём ЛП ⩾60 мл/м^2 или диаметр ЛП ⩾55 мм [287, 288], систолическое давление в ЛА ⩾50 мм рт.ст. [289] и ФП [290, 291] ассоциированы с худшими исходами и считаются поводом для вмешательства вне зависимости от симптоматического статуса. В отсутствии указанных критериев, выжидательная стратегия безопасна у асимптомных пациентов с тяжелой ПМН, при этом наблюдение в идеале должно выполняться в условиях Клапанной Клиники.

Когда определены показания к операции, пластика МК является операцией выбора, если ожидаемые результаты признаны надёжными в соответствии с оценкой Heart Team, так как она связана с лучшей выживаемостью по сравнению с протезированием МК [293, 294]. Пластика дегенеративной МН вследствие пролапса отдельных сегментов клапана может быть выполнена с низким риском возврата МН и повторной операции [294-296]. Возможность восстановления при ревматическом повреждении, распространённом пролапсе клапана, особенно, выраженной степени кальциноза створок и распространённом кальцинозе фиброзного кольца представляет собой сложную задачу [297, 298]. Пациенты, у которых пластика клапана заведомо сложна, должны оперироваться в экспертных хирургических центрах с высоким процентом выполненных операций, низкой оперативной летальностью и с контролем отдаленных результатов. Когда пластика клапана невозможна, предпочтение отдается протезированию МК с сохранением подклапанного аппарата.

TEER при тяжелой ПМН является безопасной альтернативой пациентам с противопоказаниями к операции или высоким операционным риском [299-302] TEER является наиболее доказанной, в то время как безопасность и эффективность других методов были продемонстрированы в небольших сериях [303-306]. Эффективность более поздних моделей системы для TEER [307] будет исследована у пациентов с высоким риском (исследование MITRA-HR NCT03271762) [308] и у пациентов промежуточного риска (исследование REPAIR-MR NCT04198870).

Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при тяжелой ПМН

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Выполнение пластики МК показана при ожидании стойкого надежного результата [293-296].	I	B
Хирургическое вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам, которые подходят для операции и не относятся к высокому хирургическому риску [293-296].	I	B
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ⩾40 мм и/или ФВ ЛЖ ⩽60%) [277, 286, 292].	I	B
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов с сохранной функцией ЛЖ (КСР ЛЖ <40 мм и ФВ ЛЖ >60%) и ФП, вторичной по отношению к МН, или легочной гипертензией[c] (СДЛА в покое >50 мм рт.ст.) [285, 289].	IIa	B
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов низкого риска с ФВ ЛЖ >60% и КСР ЛЖ <40 мм[d] и значительным расширением ЛП (индекс объема ⩾60 мл/м^2 или диаметр ⩾55 мм), когда вероятны долгосрочные результаты реконструкции и пластика выполняется в Центре клапанной хирургии [285, 288].	IIa	B
TEER может обсуждаться у симптомных пациентов, у которых присутствуют эхокардиографические критерии возможности выполнения, которые расцениваются “Heart Team” как неоперабельные или имеющие высокий риск стандартного хирургического лечения [299-302].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — если повышенное СДЛА является единственным показанием к хирургическому вмешательству, его уровень должен быть подтверждён инвазивным методом, [d] — пороговое значение относится к средних размеров взрослым и могут потребовать адаптации у пациентов с чересчур маленьким или большим ростом.

Сокращения: КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, СДЛА — систолическое давление в лёгочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”.

6.1.3. Медикаментозная терапия

При острой МН для уменьшения давления наполнения используются нитраты и диуретики. Нитропруссид натрия снижает постнагрузку и фракцию регургитации. Инотропные агенты и внутриаортальный баллонный контрпульсатор используются при гипотензии и нестабильности гемодинамики.

Эффективность профилактического использования вазодилататоров, при хронической МН с хорошей сократительной функцией не доказана. У пациентов с проявлениями СН применяется медикаментозное лечение в соответствии с действующими рекомендациями по СН [247].

6.1.4. Динамическое наблюдение

Асимптомные пациенты с тяжелой МН и ФВ ЛЖ >60% должны наблюдаться и проходить ЭхоКГ каждые 6 мес., в идеале в условиях Клапанного Центра [309]. Измерение значений BNP, ЭхоКГ с физической нагрузкой, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и МРТ сердца являются полезными дополнительными инструментами диагностики и стратификации риска [268]. Связь между ПМН, внезапной сердечной смертью и желудочковыми аритмиями остается спорной [310-312]. Наличие дизъюнкции митрального кольца (аномальное смещение точки шарнира МК от миокарда желудочков) также было связано с повышенным риском желудочковых аритмий [310, 311, 313]. Интересно, что

у большинства этих пациентов не было тяжелой МН. У асимптомных пациентов с тяжелой ПМН и прогрессирующим увеличением размера ЛЖ (КСР ЛЖ приближается к 40 мм) или уменьшением ФВ ЛЖ при последовательных исследованиях следует обсудить хирургическую пластику МК. Асимптомные пациенты с умеренной МН и сохранной функцией ЛЖ могут наблюдаться ежегодно, ЭхоКГ следует проводить каждые 1-2 года. После вмешательства наблюдение должно быть сфокусировано на оценке симптомов, наличии аритмии, оценке функции клапана [314] и рецидивировании МН. По данным наблюдения в течение 20 лет в условиях клиник с большим объемом операций сообщается о хороших отдаленных результатах с частотой рецидивов умеренной или тяжелой МН не >12,5% [296]. У пациентов после TEER необходимо выполнять ежегодно ЭхоКГ в связи с высокой частотой остаточной умеренной и тяжелой МН (23-30%) [14, 300, 301].

6.1.5. Особые группы пациентов

В нескольких публикациях сообщалось о половых различиях с точки зрения распространенности этиологии ПМН и её лечения [298, 315, 316]. Несмотря на снижение распространенности ревматических заболеваний в западных странах, у женщин по-прежнему выше частота ревматической МН, чем у мужчин, и новые причины, такие как лучевая болезнь сердца, также чаще встречаются у женщин [297]. Эти патологии часто характеризуются тяжелой кальцификацией клапанного аппарата и ассоциированы с МС, препятствующим выполнению пластики МК. Женщинам с ПМН, которым планируется хирургическое лечение, выполняется пластика МК с той же частотой, что и мужчинам [316]. Однако, у женщин чаще наблюдается послеоперационная СН, вероятно, связанная с более поздним направлением и более запущенным заболеванием по сравнению с мужчинами.

6.2. Вторичная митральная недостаточность

При ВМН створки клапана и хорды имеют нормальную структуру, а МН возникает в результате дисбаланса между силами закрытия и натяжения, вторичными по отношению к изменениям в геометрии ЛЖ и ЛП [317, 318]. Это чаще всего наблюдается при дилатационной или ишемической кардиомиопатии, как при сильно расширенном ЛЖ с заметно сниженной функцией, так и после инфаркта миокарда, приводящего к “фиксации” одной из створок, несмотря на почти нормальный размер ЛЖ и сохранённую ФВ. ВМН также может возникать как следствие увеличения ЛП и расширения митрального кольца у пациентов с длительной ФП, у которых ФВ ЛЖ обычно нормальная, а дилатация ЛЖ менее выражена (так называемая “предсердная функциональная МН”) [319].

6.2.1. Обследование

ЭхоКГ-критерии для определения тяжелой ВМН не отличаются от критериев, используемых при ПМН, при этом следует использовать комплексный подход (табл. 7) [24, 268]. Однако следует признать, что при количественной оценке EROA и объема регургитации при ВМН для определения тяжести могут применяться более низкие пороговые значения. У пациентов с СН эффективный ударный объем ЛЖ ниже, и это может привести к снижению расчетного объема регургитации (<60 мл/удар). Расчет фракции регургитации в этих обстоятельствах помогает в подсчете низких потоков и имеет прогностическое значение [320]. Кроме того, серповидная форма отверстия, характерная для ВМН, может привести к недооценке ширины *vena contracta* и EROA. EROA ⩾30 мм^2 по PISA в режиме 2D, вероятно, соответствует тяжелой ВМН. Напротив, вопрос о том, характеризует ли EROA ⩾20 мм^2 тяжелую ВМН, остается спорным. У пациентов с СН даже легкая МН связана с неблагоприятным прогнозом [321], и доказательства того, что хирургическое или транскатетерное лечение умеренной ВМН, по-видимому, не показало улучшения исходов у пациентов [322, 323], свидетельствуют в пользу изменения определения тяжелой ВМН. Поэтому необходимо проявлять осторожность при определении тяжелой ВМН, основываясь исключительно на прогностических последствиях. Другие факторы, такие как размер рубца на миокарде, оцениваемый с помощью МРТ сердца, были связаны с неблагоприятным прогнозом [324]. Кроме того, было показано, что ФВ ЛЖ у пациентов с тяжелой ВМН вводит в заблуждение врача, в то время как глобальная продольная деформация ЛЖ, имеет дополнительную прогностическую ценность [325, 326]. Использование 3D-ЭхоКГ, МРТ и ЭхоКГ с нагрузкой может быть полезным при обследовании пациентов с тяжелой МН в тех случаях, когда данных 2D-ЭхоКГ в покое недостаточно [24, 268].

6.2.2. Медикаментозная терапия

Оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с Рекомендациями по лечению СН [247] должна быть первым и важным шагом в ведении всех пациентов со ВМН, и должна включать замену иАПФ или БРА на сакубитрил/валсартан, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа и/или ивабрадин, когда есть показания [247, 327]. Показания к ресинхронизирующей терапии должны оцениваться в соответствии с Рекомендациями [247]. Если после оптимизации лекарственной терапии симптомы СН сохраняются, следует оценить возможности интервенционного вмешательства на МК до того, как произойдет дальнейшее ухудшение систолической функции ЛЖ или ремоделирование сердца.

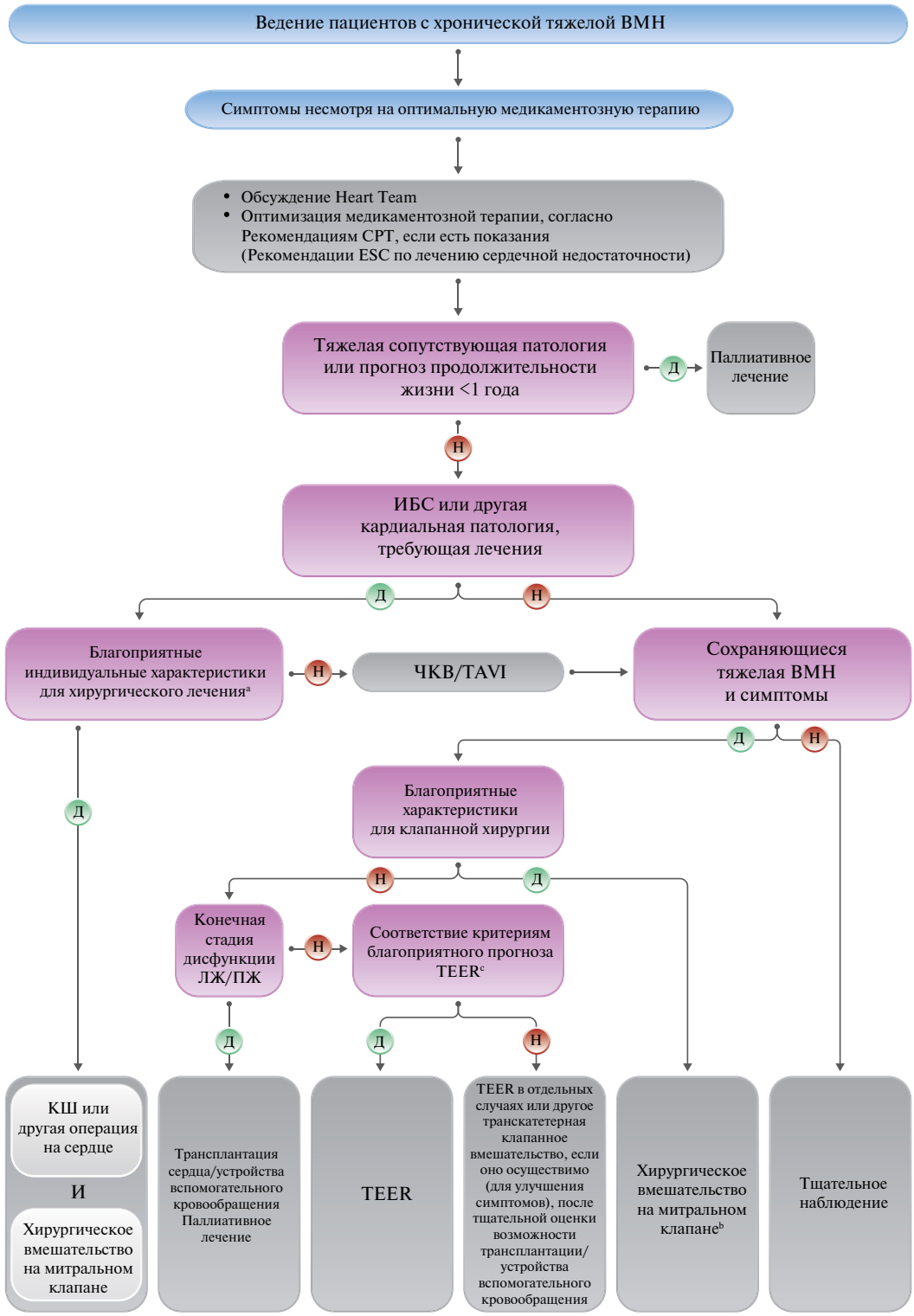


Рис. 6. Ведение пациентов с хронической тяжелой ВМН.

Примечание: [a] — ФВ ЛЖ, прогнозируемый хирургический риск, степень жизнеспособности миокарда, анатомия коронарных артерий/сосудов мишеней, тип необходимой симультанной процедуры, соответствие критериям выполнения TEER, вероятность долгосрочной пластики, необходимость хирургического протезирования митрального клапана, локальный опыт учреждения, [b] — в частности, когда требуется сопутствующая операция на трехстворчатом клапане, [c] — COAPT критерии (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure PatientsWith Functional Mitral Regurgitation — Оценка сердечно-сосудистых исходов чрескожной имплантации MitralClip у пациентов с сердечной недостаточностью с функциональной митральной регургитацией): см. табл. 7 Дополнительных материалов.

Сокращения: ВМН — вторичная митральная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TAVI — транскатетерная аортальная имплантация клапана, TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”.

6.2.3. Показания к вмешательству

Хроническая ВМН ассоциирована с ухудшением прогноза [321, 328], а инвазивное лечение хронической ВМН представляется сложным (см. Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при хронической тяжелой ВМН и рис. 6). Подробный анализ имеющегося уровня фактических данных, проведенный методологической группой в составе Рабочей, представлен в разделе 5 Дополнительных материалов. В этой связи необходимо подчеркнуть важность принятия решений многопрофильной Heart Team. Heart Team, включая специалиста по СН, должна оптимизировать медикаментозную терапию согласно рекомендациям, и учесть показания к электрофизиологическим, транскатетерным и хирургическим вмешательствам, их приоритет и порядок выполнения.

Из-за недостаточности данных по ВМН, рекомендации по лечению имеют более низкий доказательный уровень. Операция на МК рекомендуется пациентам с тяжелой ВМН, которым планируется КШ или другая кардиохирургическую операция [329, 330]. Хирургический подход должен быть адаптирован к каждому конкретному пациенту [247, 331]. У отдельных пациентов без выраженного ремоделирования ЛЖ пластика МК на опорном кольце восстанавливает работоспособность клапана, улучшает симптомы, и приводит к обратному ремоделированию ЛЖ [331]. Дополнительные клапанные/подклапанные техники или замена клапана с сохранением подклапанных структур могут быть рассмотрены у пациентов с ЭхоКГ-предикторами неудачи пластики [332]. Протезирование МК позволяет избежать рецидива регургитации, хотя данная методика не приводит в целом к какому-либо улучшению в обратном ремоделировании ЛЖ или в выживаемости [333]. Показания к изолированной операции на МК при ВМН особенно ограничены из-за значительного оперативного риска, высокой частоты рецидивов МН и отсутствия доказанного преимущества в выживаемости [333-335]. У пациентов с предсердной функциональной МН ФВ ЛЖ обычно нормальная, дилатация ЛЖ менее выражена, а дилатация кольца МК является основным механизмом МН. Эту подгруппу можно более эффективно лечить с помощью аннулопластики на опорном кольце, которая часто выполняется вместе с аблацией ФП, но доказательная база все еще ограничена [319].

TEER с системой MitraClip — это минимально инвазивный вариант лечения ВМН. Два РКИ (COAPT и MITRA-FR) [323, 336, 337] оценивали его безопасность и эффективность у пациентов с тяжелой ВМН и симптомами СН, сохраняющейся, несмотря на медикаментозную терапию, которые не были признаны Heart Team подходящими для хирургического лечения (табл. 7 Дополнительных материалов). Были продемонстрирована безопасность процедуры, а также эффективное снижение ВМН вплоть до 3 лет [338]. Однако в исследовании MITRA-FR имплантация [323, 336] MitraClip не оказала влияния на первичную конечную точку смертности от всех причин или госпитализации с СН в течение 12 мес. и 2 лет по сравнению с исключительно медикаментозной терапией (согласно Рекомендациям по лечению ХСН). В исследовании COAPT [337] имплантация MitraClip существенно снизила первичную конечную точку совокупных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, а также несколько предварительно заданных вторичных конечных точек, включая смертность от всех причин в течение 2 лет.

Субанализ исследования COAPT подтверждает положительный эффект TEER в нескольких подгруппах пациентов [339-343] и наоборот, по данным субанализа ЭхоКГ в подгруппах исследования MITRA-FR [344] эффект интервенционного лечения был нейтральным во всех подгруппах.

Противоречивые результаты этих двух исследований вызвали значительную дискуссию. Расхождение результатов может быть частично объяснено размером эффекта (стандартизированная разность средних), различиями в дизайне исследований, отбором пациентов, ЭхоКГ-оценкой тяжести ВМН, используемой медикаментозной терапией и техническими факторами. Пациенты в COAPT продемонстрировали большую выраженность ВМН (EROA 41±15 мм^2 vs 31±10 мм^2) и меньшую дилатацию ЛЖ (средний индексированный конечный диастолический объем ЛЖ 101±34 мл/м^2 vs 135±35 мл/м^2), в сравнение с пациентами, участвовавшими в MITRA-FR. Возможно, отражая большую тяжесть ВМН по отношению к размерам ЛЖ (“диспропорциональная” МН), пациенты в COAPT в целом с большей вероятностью получили пользу от TEER с точки зрения снижения смертности и госпитализации с СН [345].

Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить пациентов, которые получат наибольшую пользу от TEER.

Таким образом, TEER следует рассматривать у отобранных пациентов с тяжелой ВМН, наиболее полно удовлетворяющих критериям включения COAPT [346-348], которые получают оптимальную медикаментозную терапию под наблюдением специалиста по СН и находятся как можно ближе клиническим характеристиками к пациентам, которые фактически были включены в исследование. Следует также стремиться к оптимизации результатов процедуры. Кроме того, TEER может рассматриваться только в отдельных случаях, когда критерии COAPT не соблюдаются с целью улучшения симптомов и качества жизни данных пациентов [349-353]. У пациентов с менее тяжелой ВМН (EROA <30 мм^2) и прогрессирующей дилатацией/дисфункцией ЛЖ прогностическая польза MitraClip остается не-

доказанной [323, 354, 355]. Пациентам с терминальной стадией недостаточности ЛЖ и/или ПЖ и без возможности реваскуляризации может быть лучше выполнить трансплантацию сердца или имплантацию устройства вспомогательного кровообращения. Вмешательство на клапане, как правило, не выполняется, когда ФВ ЛЖ составляет <15% [247].

Ведение пациентов с умеренной ишемической ВМН, которым планируется КШ, остается предметом дискуссий [322, 330]. Хирургическое вмешательство, скорее всего, будет рассмотрено при наличии жизнеспособности миокарда и незначимой сопутствующей патологии. Одышка, значительное увеличение тяжести МН и систолическое давление в лёгочной артерии при физической нагрузке будут аргументами в пользу одномоментной комбинированной операции.

Другие транскатетерные вмешательства на МК, отличные от TEER, например устройства для транскатетерного протезирования МК, в настоящее время являются предметом интенсивных исследований, но клинические данные все еще ограничены.

Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при хронической тяжелой ВМН[a]

Рекомендации	Класс[b]	Уровень[c]
Вмешательство на клапане рекомендуется выполнять только пациентам с тяжелой ВМН, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, подобранную согласно действующим рекомендациям (включая СРТ, при наличии показаний). Решение должно приниматься Heart Team [247, 323, 336, 337].	I	B
Пациенты с сопутствующим поражением коронарных артерий или другой кардиальной патологии, требующими вмешательства		
Операцию на клапане рекомендуется выполнять пациентам, которым планируется КШ или другая кардиохирургическая операция [329, 330, 333].	I	B
У симптомных пациентов, которых Heart Team считает неподходящими для хирургической коррекции на основании их индивидуальных характеристик[d], следует рассмотреть возможность проведения ЧКВ (и/или TAVI), за которым может последовать TEER (в случае сохраняющейся тяжелой ВМН).	IIa	C
Пациенты без сопутствующего поражения коронарных артерий или другой кардиальной патологии, требующих вмешательства		
TEER должно быть обсуждено у отдельных симптомных пациентов, у которых нельзя выполнить хирургическую коррекцию, но соответствующие критерии предполагают высокий шанс хорошего ответа на вмешательство[e] [307, 338, 356, 357].	IIa	B
Операция на клапане может обсуждаться у симптомных пациентов, которых Heart Team сочтет подходящими для операции.	IIb	C
У симптомных пациентов высокого риска, которым нельзя выполнить хирургическую коррекцию и не отвечающих критериям, предполагающим повышенную вероятность ответа на TEER, Heart Team может обсудить в отдельных случаях TEER или другую транскатетерную клапанную коррекцию, если это возможно, после тщательного рассмотрения трансплантации сердца или имплантации искусственного ЛЖ[e]	IIb	C

Примечание: [a] — см. табл. 7 для количественной оценки ВМН (EROA ⩾30 мм^2 по 2D PISA, вероятно, соответствует тяжелой ВМН). Количественная оценка ВМН всегда должна проводиться при оптимальной медикаментозной терапии, согласно действующим рекомендациям, [b] — класс рекомендаций, [c] — уровень доказательности, [d] — ФВ ЛЖ, прогнозируемый хирургический риск, степень жизнеспособности миокарда, анатомия коронарных артерий/сосудов-мишеней, тип необходимой сопутствующей процедуры, соответствие критериям выполнения TEER, вероятность долгосрочного результата пластики, необходимость хирургического протезирования митрального клапана, локальный опыт, [e] — критерии COAPT (Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation — Оценка сердечно-сосудистых исходов чрескожного вмешательства МитраКлип у пациентов с СН и функциональной МН): см. табл. 7 Дополнительных материалов.

Сокращения: ВМН — вторичная митральная недостаточность, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TEER — транскатетерное вмешательство на митральном клапане “край в край”.

7. Митральный стеноз

МС в основном имеет ревматическую или дегенеративную природу. Ревматическая лихорадка является наиболее распространенной причиной МС во всем мире. Его распространенность значительно снизилась в промышленно развитых странах, но остается серьезной проблемой здравоохранения в развивающихся странах, при этом болезнь затрагивает молодых пациентов [2, 267, 358]. Дегенеративный МС, связанный с КМК, является отдельной патологией, и его распространенность значительно увеличивается с возрастом [359, 360]. Оба типа МС чаще встречаются у женщин [361]. В редких случаях МС, возникший вследствие ригидности клапана, но без спаечного сращения створок, может быть связан с облучением грудной клетки, карциноидной болезнью сердца или наследственными заболеваниями обмена веществ.

7.1. Ревматический митральный стеноз

7.1.1. Обследование

Клинически значимый МС определяется как уменьшение площади отверстия МК (ПОМК) ⩽1,5 см^2. Спаечное сращение с утолщением задней створки является наиболее важным механизмом стеноза. ЭхоКГ является предпочтительным методом диагностики МС, оценки его тяжести и гемодинамических изменений. ПОМК с использованием планиметрии (2D режима) является эталонной оценкой тяжести МС, тогда как средний транскла-

панный градиент и давление в ЛА отражают его последствия и имеют больше прогностическое значение [362]. Планиметрия при 3D-ТТ-ЭхоКГ дает дополнительную диагностическую информацию. ТТ-ЭхоКГ обычно предоставляет достаточно данных для рутинного ведения пациентов. Бальная система была разработана для оценки показаний к чрескожной митральной комиссуротомии (ЧМК) (табл. 8 Дополнительных материалов) [363-365], ЧП-ЭхоКГ необходимо выполнять для исключения тромбов в ЛП перед ЧМК или после эмболического эпизода, или с целью получения дополнительной информации об анатомии МК (зоне комиссур и подклапанного аппарата) перед вмешательством, когда данных ТТ-ЭхоКГ недостаточно. Стресс-тест показан пациентам без симптомов или неоднозначными симптомами, или не соответствующих тяжести МС. ЭхоКГ с нагрузкой может предоставить объективную информацию путем оценки изменений трансмитрального градиента и давления в ЛА и превосходит ЭхоКГ с добутамином. ЭхоКГ играет важную роль в перипроцедурном контроле ЧМК и последующем наблюдении.

7.1.2. Показания к вмешательству

Вид лечения (ЧМК или хирургия), а также его сроки, должны определяться на основе клинических характеристик, анатомии клапана и подклапанного аппарата и опыта клиники. В целом, показания к вмешательству должны быть ограничены пациентами с клинически значимым (умеренным или тяжелым) ревматическим МС (ПОМК <1,5 см^2), у которых ЧМК оказало значительное влияние на течение заболевания. В западных странах, где заболеваемость ревматизмом и количество ЧМК невелики, лечение должно выполняться операторами высокого уровня в специализированных центрах для повышения безопасности и эффективности процедур [366]. Необходимо направить усилия дна увеличение доступности ЧМК в развивающихся странах, где доступ к лечению ограничен по экономическим причинам [267]. ЧМК следует рассматривать в качестве начального лечения для отдельных пациентов с кальцификацией легкой и средней степени или поражением подклапанного аппарата, но имеющих в остальном благоприятные клинические характеристики [360].

Лечение клинически значимого ревматического МС кратко представлено на рисунке 7, а показания и противопоказания к ЧМК приведены в таблице рекомендаций ниже и таблице 8.

Таблица 8

Противопоказания для ЧМК при ревматическом МС

Противопоказания
Площадь отверстия МК >1,5 см^2[a]
Тромб ЛП
Более чем легкая МН
Тяжелая или би-комиссуральная кальцификация
Отсутствие спаек комиссур
Сопутствующие тяжелое поражение АК или тяжелый стеноз с недостаточностью ТК, требующие хирургической коррекции
Сопутствующее поражение коронарных артерий, требующее КШ

Примечание: [a] — ЧМК может быть рассмотрена у пациентов с площадью отверстия МК >1,5 см^2 с клинической симптоматикой, не имеющей других причин и благоприятной анатомией.

Сокращения: АК — аортальный клапан, ЛП — левое предсердие, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, ТК — трикуспидальный клапан, КШ — коронарное шунтирование.

Рекомендации по ЧМК и хирургическому лечению МК при клинически значимом (умеренном или тяжелом) МС (площадь клапана ⩽1,5 см^2)

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендуется выполнять ЧМК симптомным пациентам без противопоказаний[c] к ЧМК [360, 363-365, 367].	I	B
Рекомендуется выполнять ЧМК всем симптомным пациентам, с высоким хирургическим риском, которым противопоказано стандартное хирургическое лечение	I	C
Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство на митральном клапане симптомным пациентам, которые не подходят для ЧМК, но у которых очевидна польза от процедуры.	I	C
ЧМК должно быть обсуждено как начальный этап лечения всем симптомным пациентам с субоптимальной анатомией клапана, но без противопоказаний к ЧМК[c].	IIa	C
ЧМК должно быть обсуждено у асимптомных пациентов без неблагоприятных клинических и анатомических особенностей[c] для ЧМК и: • высоким тромбоэмболическим риском (системные эмболии в анамнезе, спонтанное контрастирование в ЛП, впервые возникшая или пароксизмальная ФП) и/или • высокий риск гемодинамической декомпенсации (систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт.ст. в покое, необходимость больших внесердечных хирургических вмешательств, планирование беременности).	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — противопоказания к ЧМК могут определяться наличием ряда клинических признаков. Клинические признаки: старость, комиссуротомия в анамнезе, СН IV класса по NYHA, постоянная форма ФП, тяжелая легочная гипертензия. Анатомические особенности: эхокардиографические баллы >8, шкала Кормье 3 (кальцификация митрального клапана любой выраженности, оценённая флюороскопически), очень малая площадь МК, тяжелая ТН. Подсчёт баллов см. в табл. 9.

Сокращения: МК — митральный клапан, ЛП — левое предсердие, СН — сердечная недостаточность, ТН — трикуспидальная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

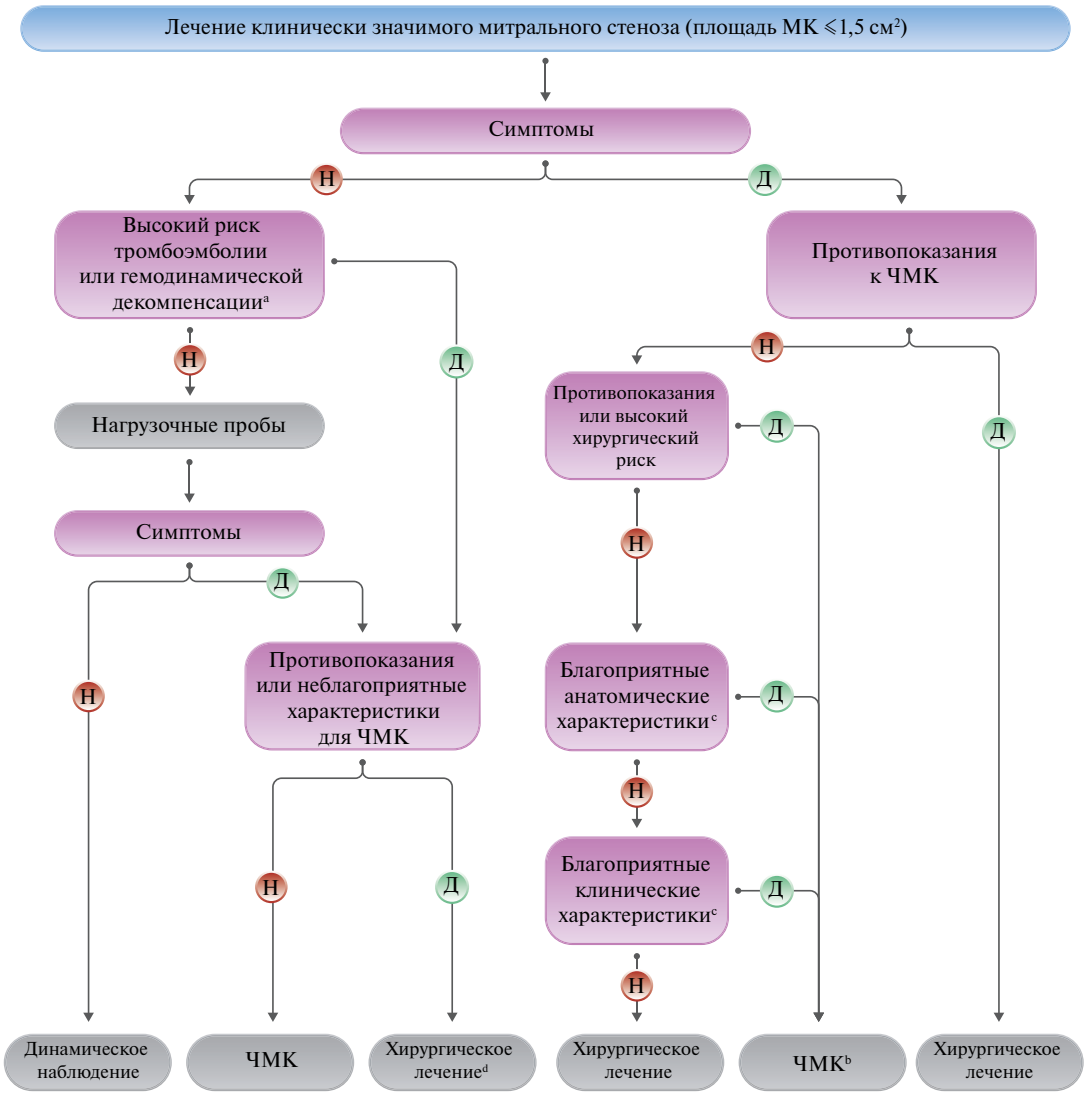


Рис. 7. Лечение клинически значимого митрального стеноза.

Примечание: [a] — высокий риск тромбоэмболии: тромбоэмболия в анамнезе, спонтанное контрастирование в левом предсердии, впервые возникшая фибрилляция предсердий. Высокий риск гемодинамической декомпенсации: систолическое давление в легочной артерии >50 мм рт.ст. в покое, необходимость в больших внекардиальных хирургических вмешательствах, планирование беременности, [b] — хирургическая комиссуротомия может быть рассмотрена при условии выполнения опытными хирургами или у пациентов с противопоказаниями к ЧМК, [c] — см. таблицу рекомендаций по показаниям для ЧМК и хирургических вмешательствах на митральном клапане при клинически значимом митральном стенозе в Разделе 7.2, [d] — хирургическое вмешательство, если симптомы проявляются при низком уровне физических нагрузок, а оперативный риск низкий.

Сокращения: МК — митральный клапан, МС — митральный стеноз, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия.

7.1.3. Медикаментозная терапия

Диуретики, ББ, дигоксин, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и ивабрадин могут улучшать симптомы. Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК) с целевым международным нормализованным отношением (МНО) между 2 и 3 показана пациентам с ФП. Пациенты с умеренным и тяжелым МС и ФП должны продолжить лечение антагонистами витамина К и не должны получать НОАК. В настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку НОАК в подобных условиях [370], проводится рандомизированное клиническое исследование (INVICTUS VKA NCT 02832544). Ни кардиоверсия, ни катетерная изоляция легочных вен не показаны перед вмешательством пациентам со значимым МС, поскольку данные процедуры не восстанавливают синусовый ритм надолго. Если ФП возникла недавно и ЛП лишь умеренно увеличено, кардиоверсию следует выполнить вскоре после успешного вмешательства, ее также следует рассмотреть у пациентов с нетяжелым МС. Амиодарон наиболее эффективен для поддержания синусового ритма после кардиоверсии. У пациентов с синусовым ритмом рекомендуется прием ОАК,

когда в анамнезе была системная эмболия или есть тромб в ЛП, а также, когда на ЧП-ЭхоКГ наблюдается эффект спонтанного контрастирования или увеличение ЛП (диаметр в М-режиме >50 мм или объем ЛП >60 мл/м^2).

7.1.4. Динамическое наблюдение

Асимптомные пациенты с клинически значимым МС, которым вмешательство не проводилось, должны выполнять ЭхоКГ и клинически обследоваться ежегодно, у пациентов с умеренным стенозом — рекомендуются более длительные интервалы между обследованиями не чаще одного раза в 2-3 года. Ведение пациентов после успешного ЧМК аналогично ведению асимптомных пациентов. Контрольные обследования должны быть более частыми, если возникает асимптомный рестеноз.

7.1.5. Особые группы пациентов

Когда симптомный рестеноз возникает после хирургической комиссуротомии или ЧМК, повторное вмешательство в большинстве случаев требует протезирования клапана, но у отобранных кандидатов с благоприятными характеристиками может быть предложена ЧМК, если преобладающим механизмом является спаечное сращение створок [369].

У пациентов с тяжелым ревматическим МС в сочетании с тяжелым поражением АК хирургическое вмешательство предпочтительнее, если нет противопоказаний. Ведение пациентов, которым противопоказано хирургическое вмешательство, является сложным и требует всесторонней и индивидуальной оценки со стороны Heart Team. В случаях сочетания тяжелого МС, с умеренным поражением АК, ЧМК может быть выполнена с целью отсрочки хирургического вмешательства на обоих клапанах. У отдельных пациентов с синусовым ритмом с умеренным расширением предсердий и тяжелой функциональной ТН, вторичной по отношению к легочной гипертензии, может рассматриваться ЧМК. В других случаях предпочтительнее хирургическое вмешательство на обоих клапанах [371].

У пожилых людей с ревматическим МС, когда хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском, ЧМК является полезной опцией, даже если она носит паллиативный характер [364, 367, 368]. Лечение пациентов с тяжелым МС с низким градиентом на клапане (MVA ⩽1,5 см^2, средний градиент <10 мм рт.ст.) затруднено, так как эти пациенты, как правило, старше и имеют менее оптимальную анатомию [372].

7.2. Дегенеративный митральный стеноз

КМК — это отдельная проблема, которая отличается от ревматического МС. Обычно эти пациенты пожилого возраста, могут иметь значимую сопутствующую патологию, включая поражение других клапанов. В целом, прогноз неблагоприятный из-за высокого профиля риска и технических анатомических проблем, возникающих в результате кальцификации кольца МК [373]. От 9% до 15% общей популяции могут иметь КМК, с более высокой частотой эта патология встречается у пожилых пациентов (40%) [67, 374, 376]. Кроме того, почти половина пациентов с АС, перенесших TAVI, имеют КМК, и заболевание протекает тяжело в 9,5% случаев [359, 377]. Тяжелая КМК может привести к МС (чаще) или МН, или и к тому, и к другому.

7.2.1. Обследование

У пациентов с дегенеративным МС и КМК ЭхоКГ-оценка тяжести заболевания затруднена, а обычные параметры не валидированы. Планиметрия менее надежна из-за диффузного кальция и неправильной формы отверстия. Было показано, что средний трансмитральный градиент имеет прогностическую ценность [378]. Для оценки тяжести необходимо учитывать измененные показатели ЛЖ и ЛП, прежде чем определять показания для вмешательства. Если вмешательство все-таки планируется, для первоначальной оценки используется ЭхоКГ, а КТ сердца необходима для оценки степени кальцификации и локализации кальция и оценки осуществимости вмешательства [379].

7.2.2. Показания к вмешательству

Варианты лечения, включающие транскатетерный и хирургический подходы, являются процедурами высокого риска, а данных рандомизированных исследований недостаточно. Даже если процедура выполнена успешно и трансмитральный градиент уменьшился, из-за низкой податливости ЛЖ и ЛП давление в предсердиях может оставаться повышенным.

У пожилых пациентов с дегенеративным МС и КМК операция технически сложна и сопряжена с высоким риском. Из-за отсутствия спаечных сращений дегенеративный МС не подлежит ЧМК [359]. Предшествующий опыт показал, что у симптомных неоперабельных пациентов с подходящей анатомией транскатетерная имплантация МК (в митральную позицию, с использованием инвертированного баллон-расширяемого протеза TAVI), осуществима у отдельных пациентов с тяжелым МС, когда выполняется опытными хирургами после тщательного предварительного планирования с использованием мультимодальной визуализации [379]. Самая большая серия случаев, о которой сообщалось на сегодняшний день, включала только 116 пациентов [381]. Однако интраоперационная летальность остается высокой, в частности из-за риска обструкции ЛЖ, а среднесрочные результаты менее благоприятны по сравнению с процедурами по типу “клапан-в-клапан” в митральной позиции [382, 383]. Самые

последние серии случаев показывают, что результаты улучшаются благодаря более тщательному отбору пациентов и использованию различных доступов, а также сопутствующим или профилактическим мерам, таким как алкогольная септальная аблация [384] или лацерация/резекция передней створки [385-387].

Недавно опубликованная серия случаев продемонстрировала, что транскатетерное протезирование МК с использованием специального протеза осуществима и может привести к улучшению симптомов [388].

8. Трикуспидальная недостаточность

Умеренная или тяжелая ТН наблюдается у 0,55% населения, и ее распространенность увеличивается с возрастом, поражая около 4% пациентов в возрасте 75 лет и старше [389]. Этиология в ⩾90% случаев вторична из-за дилатации ПЖ, вызванной перегрузкой давлением или объемом, или увеличением правого предсердия и фиброзного кольца ТК в связи с постоянной формой ФП. Вторичная ТН (ВТН) в большинстве случаев связана с левосторонней клапанной или миокардиальной дисфункцией, тогда как у 8,1% пациентов она изолирована и независимо связана со смертностью [389]. ВТН также может развиться в позднем послеоперационном периоде после вмешательств на АК или МК [390, 391].

Причинами первичной ТН (ПТН) являются инфекционный эндокардит (особенно у наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики), ревматическая болезнь сердца, карциноидный синдром, миксомы, эндомиокардиальный фиброз, врожденная дисплазия клапана (например, аномалия Эбштейна), травмы грудной клетки и ятрогенные повреждения.

ФП вызывает ремоделирование клапанного кольца даже при отсутствии поражения левых отделов сердца [392]. Имплантация электродов различных электронных устройств в камеры сердца приводит к прогрессирующей ТН у 20-30% пациентов [393, 395] и является предиктором ее прогрессирование с течением времени [396].

У пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ ВТН встречается очень часто и является независимым предиктором клинических исходов [397].

8.1. Обследование

ЭхоКГ — первый метод диагностики ТН. При ПТН могут быть выявлены специфические изменения клапана. При ВТН следует оценивать дилатацию кольца клапана, а также размеры ПЖ и правого предсердия, функцию ПЖ в силу их прогностической значимости [398]. В экспертных лабораториях можно считать, что деформация ПЖ [27] и/или 3D-измерения объемов ПЖ [399, 400] позволяют преодолеть существующие ограничения обычных показателей функции ПЖ [102]. При наличии, МРТ является предпочтительным методом оценки ПЖ [400] благодаря его высокой точности и воспроизводимости [401].

Таблица 9

ЭхоКГ-критерии тяжести ТН

Качественные	
Морфология клапана	Аномальная/молотящая створка
Площадь струи регургитации при ЦДК	Очень большая — центральной струи, или эксцентричная струя, достигающая стенки ПП[a]
Сигнал от потока регургитации при ПВД	Плотная/треугольная с ранним пиком
Полуколичественные	
Ширина *vena contracta* (мм)	>7[a,b]
PISA радиус (мм)	>9[c]
Кровоток в печеночных венах[c]	Инверсия кровотока в систолу
Входящий поток на ТК	Доминирующий Е-пик ⩾1 м/с[2d]
Количественные	
EROA (мм^2)	⩾40
Объем регургитации (мл/сокращение)	⩾45
Увеличение камер сердца/сосудов	ПЖ, ПП, нижняя полая вена

Примечание: [a] — при лимите Найквиста 50-60 см/с, [b] — предпочтительно в двухмерном режиме, [c] — базовый сдвиг предела Найквиста 28 см/с, [d] — при отсутствии других причин повышенного давления в ПП.

Сокращения: ПВД — постоянно-волновой допплер, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ЦДК — цветовое дуплексное картирование, EROA — Effective regurgitant orifice area — эффективная площадь отверстия регургитации, PISA — Proximal isovelocity surface area — площадь проксимальная зона регургитации.

ЭхоКГ-оценка тяжести ТН основана на интегративном подходе, учитывающем множество качественных и количественных параметров (табл. 9). Из-за неправильной формы отверстия в дополнение к обычному 2D-измерению следует учитывать ширину *vena contracta* в двух плоскостях [402]. По аналогии может произойти недооценка тяжести ТН методом PISA [403]. В случае противоречивых результатов может быть выполнено 3D измерение *vena contracta*, хотя сообщалось о различающихся пороговых значениях [402, 404-406]. Недавно была предложена новая схема оценки, включающая две дополнительные оценки (“massive” и “torrential”) [407] которая, используется в клинических исследованиях с транскатетерным вмешательством на клапане [408-409]. Исследования продемонстрировали возрастающую прогностическую значимость двух дополнительных оценок (“massive” и “torrential”) с точки зрения смертности и повторной госпитализации по поводу СН у пациентов с тяжелым течением заболевания [410-412].

В качестве альтернативы может быть полезным расчет объема ТН с помощью МРТ с использованием волюметрии ПЖ.

Важно отметить, что оценка легочной гипертензии с использованием доплеровского градиента мо-

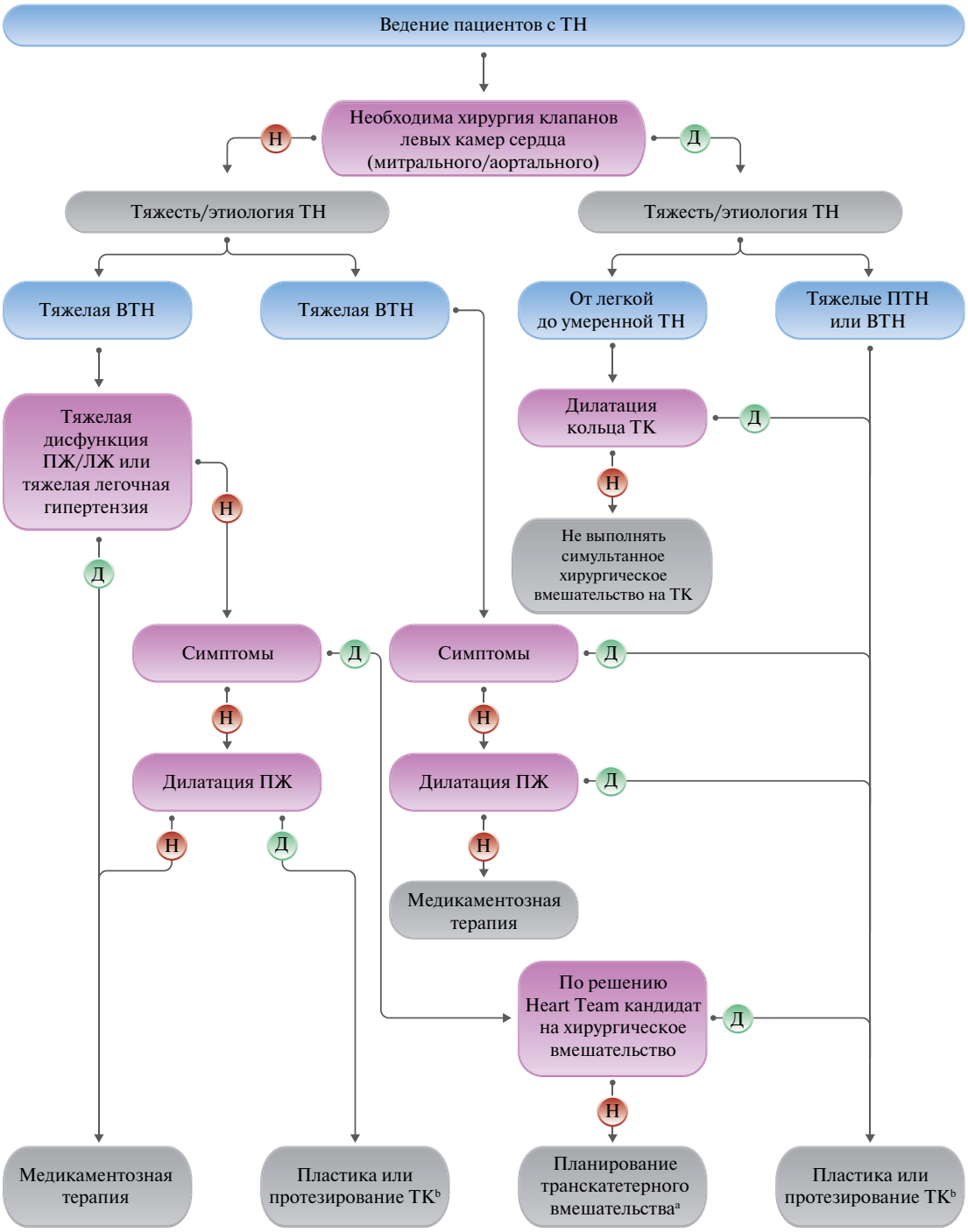


Рис. 8. Ведение пациентов с ТН.

Примечание: [a] — Heart Team, имеющая опыт в лечении заболеваний трехстворчатого клапана, оценивает анатомические характеристики для транскатетерного вмешательства, включая положение струи, коаптацию, прикрепление створок, вероятность электрокардиостимуляции, [b] — протезирование, когда пластика невозможна.

Сокращения: ВТН — вторичная трикуспидальная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПТН — первичная трикуспидальная недостаточность, ТК — трехстворчатый клапан, ТН — трикуспидальная недостаточность.

жет быть невыполнима, или может недооценивать тяжесть легочной гипертензии при наличии тяжелой ТН. В таком случае стоит рассмотреть катетеризацию правых камер для оценки сопротивления легочных сосудов [413].

8.2. Показания к вмешательству

Тяжелая ТН связана с ухудшением выживаемости [389, 414-416] и прогрессированием тяжести СН [397, 417]. В клинической практике изолированные вмешательства на ТК выполняются редко, и часто

начинаются слишком поздно [418-420]. Правильные сроки для вмешательства имеют решающее значение для предотвращения необратимого повреждения ПЖ и органной недостаточности с последующим повышением хирургического риска [421, 422] (см. Таблицу рекомендаций по хирургическим вмешательствам при поражении ТК в разделе 9 и на рисунке 8).

Хирургическое вмешательство рекомендуется симптомным пациентам с тяжелой ПТН. У отдельных асимптомных или малосимптомных пациентов, которые подходят для хирургического вмешательства, также следует рассмотреть возможность вмешательства, когда наблюдается расширение ПЖ или снижение функции ПЖ. Однако точные пороговые значения еще не определены.

Согласно данным обсервационных исследований, пластику ТК (ПТК) следует смело выполнять во время операции на других клапанах у пациентов с ВТН. Действительно, это не увеличивает операционный риск, но способствует обратному ремоделированию ПЖ и улучшает функциональное состояние при наличии дилатации кольца клапана, даже при отсутствии тяжелой ТН [423-427].

Преимущество хирургической коррекции изолированной ВТН по сравнению с медикаментозным лечением [428] недостаточно доказано, а само вмешательство имеет значительный риск периппроцедурной смертности и заболеваемости, когда пациенты попадают в поле зрения врача слишком поздно [429-432]. Однако операция может быть выполнена безопасно с хорошей долгосрочной выживаемостью у тщательно отобранных пациентов [418, 433]. Поэтому ее следует рассматривать на ранней стадии у отдельных симптомных пациентов, подходящих для хирургического вмешательства, а также у асимптомных пациентов или с умеренными симптомами, дилатацией ПЖ и тяжелой ТН. Хотя TAPSE <17 мм была ассоциирована с худшим прогнозом у пациентов с ВТН [398, 434], пороговые значения для тяжелой дисфункции ПЖ, делающие вмешательство бесполезным, еще не определены.

Повторная операция на ТК при вновь возникшей или при ухудшении ВТН после операции на АК и/или МК сопряжена с высоким риском, возможно из-за позднего обращения к врачу и, соответственно, плохого клинического состояния [435]. В этом сложном клиническом сценарии если имеются признаки дилатации ПЖ или снижения функции ПЖ (после исключения дисфункции АК или МК, тяжелой дисфункции ПЖ или ЛЖ и тяжелого поражения ЛА/легочной гипертензии) с целью улучшения прогноза лечение тяжелой ТН следует рассматривать даже у асимптомных пациентов.

Когда это возможно, аннулопластика на опорном кольце предпочтительнее протезирования клапана [423, 430, 436], которое следует рассматривать только при значительном сращении створок клапана и при выраженной дилатации фиброзного кольца. При наличии у пациента электродов кардиостимулятора, проведенных через ТК, применяемая методика должна быть адаптирована к состоянию пациента и опыту хирурга [437].

TTVI находятся в стадии клинической разработки. Ранние данные регистров и исследований продемонстрировали возможность уменьшения ТН с использованием различных систем с последующим улучшением симптоматики и гемодинамики [445, 446], позволяющих либо улучшить кооптацию створок [408, 438, 440], либо выполнить прямую аннулопластику [409, 441], либо протезирование клапана [442, 444]. В исследовании, сравнивающем медикаментозное лечение с TTVI путем псевдорандомизации, смертность от всех причин и повторная госпитализация в течение 1 года были ниже среди пациентов, получавших интервенционное лечение [447]. Несколько РКИ будут исследовать эффективность TTVI в сравнение с медикаментозным лечением.

Таким образом, TTVI может быть рассмотрен Heart Team в опытных Центрах Клапанной Хирургии у симптомных, неоперабельных, анатомически подходящих пациентов, у которых можно ожидать улучшения симптомов или прогноза. Для детальной анатомической оценки предпочтительнее выполнять ЧП-ЭхоКГ и КТ сердца в силу более высокого пространственного разрешения [448, 449].

8.3. Медикаментозная терапия

Диуретики полезны при наличии правожелудочковой СН. Для уравновешивания активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связанной с застоем в печени, может быть рассмотрено добавление антагониста альдостерона [247]. В особых случаях показано специализированное лечение легочной гипертензии. Несмотря на ограниченность данных, контроль ритма может помочь уменьшить ТН и затормозить дилатацию фиброзного кольца у пациентов с хронической ФП [450]. Важно отметить, что при отсутствии прогрессирующей дисфункции ПЖ или тяжелой легочной гипертензии, ни один из вышеупомянутых методов лечения не должен задерживать направление на операцию или транскатетерное вмешательство.

9. Стеноз трикуспидального клапана

Трикуспидальный стеноз (ТС) часто сочетается с ТН и чаще всего имеет ревматическое происхождение. Поэтому он почти всегда сочетается с поражением АК и МК, особенно МС. Другие причины, в частности, врожденный, карциноидный и лекарственно-индуцированный ТС, болезнь Уиппла, эндокардит, массивные новообразования правого предсердия, встречаются редко.

9.1. Обследование

Самая необходимая информация может быть получена из данных ЭхоКГ. ТС часто упускается из виду, поэтому он требует внимательной оценки. ЭхоКГ-исследование анатомии клапана и подклапанного аппарата важна для оценки возможности реконструкции клапана. Общепринятой классификации степени тяжести ТС нет, но средний градиент ⩾5 мм рт.ст. при нормальной частоте сердечных сокращений считается показателем клинически значимого ТС [362].

9.2. Показания к вмешательству

Вмешательство на ТК обычно выполняется одномоментно с вмешательствами на других клапанах у пациентов, имеющих клинические проявления поражения клапана несмотря на проводимую медикаментозную терапию. Выбор между пластикой или протезированием клапана зависит от анатомии клапана и опыта хирурга, несмотря не то что, хотя отсутствие тканей для выполнения ПТК является основным ограничением. Благодаря удовлетворительной долговечности биологические протезы обычно предпочтительнее механических клапанов, которые имеют высокий риск тромбоза [451].

Чрескожная баллонная вальвулопластика была выполнена в ограниченном числе случаев, как самостоятельно, так и в сочетании с ЧМК. Это часто вызывает значительную регургитацию, а данные долгосрочных результатов отсутствуют [452]. Вальвулопластика может быть рассмотрена в редких случаях при подходящей анатомии клапана, когда имеется изолированный ТС, или сопутствующий МС также можно лечить интервенционно (см. Рекомендации по ЧМК и хирургическому лечению МК при клинически значимом (умеренном или тяжелом) МС в разделе 7).

9.3. Медикаментозная терапия

Прием диуретиков полезен при наличии симптомов СН, но имеет ограниченную долгосрочную эффективность.

Рекомендации по вмешательствам при поражении ТК

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендации по стенозу ТК		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым стенозом ТК[c].	I	C
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелым стенозом ТК, которым выполняется хирургическое лечение клапанов левых камер сердца[d].	I	C
Рекомендации по ПТН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелой ПТН, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным пациентам с изолированной тяжелой ПТН без выраженной дисфункции ПЖ.	I	C
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у пациентов с умеренной ПТН, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	IIa	C
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у асимптомных пациентов или с умеренной симптоматикой с тяжелой изолированной ПТН и прогрессирующей дилатацией ПЖ, которые подходят для хирургического лечения.	IIa	C
Рекомендации по ВТН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелой ВТН, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца [423-427].	I	B
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у пациентов с легкой или умеренной ВТН с расширением фиброзного кольца (⩾40 мм или >21 мм/м^2 на 2D-эхокардиографии), которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца [423, 425-427].	IIa	B
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у пациентов с тяжелой ВТН (с или без предшествующего вмешательства на клапанах левых камер сердца), у которых имеются симптомы или дилатация ПЖ, а также в отсутствии тяжелой дисфункции ПЖ или ЛЖ и тяжелого поражения легочных сосудов/гипертензии[e] [418, 433].	IIa	B
Транскатетерное лечение симптомной тяжелой ВТН может обсуждаться у неоперабельных пациентов в условиях Клапанного Центра с опытом лечения заболеваний ТК[f].	IIb	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — чрескожная баллонная вальвулопластика может быть предпринята в качестве первого этапа лечения при изолированном стенозе ТК, [d] — чрескожная баллонная вальвулопластика может быть предпринята, если на МК может быть выполнена ЧМК, [e] — необходимо исключить рецидив дисфункции аортального или МК у пациентов после кардиохирургического вмешательства, [f] — транскатетерное вмешательство может быть выполнено в условиях Клапанного Центра по решению Heart Team у подходящих по анатомическим критериям пациентов, у которых ожидается улучшение качества жизни или ее продолжительности.

Сокращения: 2D — двумерная, ВТН — вторичная трикуспидальная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, ПТН — первичная трикуспидальная недостаточность, ТК — трикуспидальный клапан, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия.

10. Комбинированные и многоклапанные поражения

Один и тот же клапан может иметь выраженные признаки стеноза и недостаточности. Многоклапанные поражения могут развиваться при ряде заболеваний, особенно при ревматических и врожденных пороках сердца, и — реже — при дегенеративных поражениях клапанов. Данных о комбинированных и многоклапанных поражениях недостаточно [453-460]. Это не позволяет сформулировать рекомендации с хорошей доказательной базой. Общие принципы для лечения комбинированных и многоклапанных пороков таковы:

• В зависимости от того, что преобладает — стеноз или регургитация — следует руководствоваться рекомендациями в отношении более значимого поражения клапана. Если тяжесть стеноза и недостаточности одинаковы, показания к вмешательствам должны больше базироваться на клинических симптомах и объективных последствиях, а не на показателях тяжести стеноза или недостаточности [453-456]. В этой ситуации для оценки тяжести состояния следует больше полагаться на градиент давления, отражающего гемодинамическую нагрузку (стеноз или недостаточность) на поражённый клапан [453].

• Помимо отдельной оценки каждого поражения клапана, необходимо учитывать взаимодействие между различными клапанными пороками. Например, сопутствующая МН может привести к недооценке выраженности АС, поскольку снижение объема выброса за счет МН снижает поток через АК и, следовательно, аортальный градиент [453]. Это подчеркивает необходимость сочетания различных способов измерений, включая оценку площадей клапанов, с использованием, по возможности, методов, в меньшей степени зависящих от уровня нагрузки объёмом, таких, как планиметрия [457].

• Показания к вмешательству основаны на всесторонней оценке последствий различных поражений клапана (например, клинических симптомов или наличия дилатации или дисфункции ЛЖ). Оперативное вмешательство может быть рассмотрено для нетяжёлых, но многоклапанных симптомных поражений или ведущих к снижению функции ЛЖ [453].

• Решение о вмешательстве на нескольких клапанах должно приниматься с учетом возраста, сопутствующих заболеваний и риска комбинированных процедур Heart Team после точной и всесторонней оценки поражений клапанов и их взаимодействия друг с другом [453, 461]. Риск комбинированного вмешательства должен быть сопоставлен с естественным течением неоперированного поражения клапанов и неотъемлемым риском последующего вмешательства.

• При выборе хирургической техники/интервенционной процедуры следует учитывать наличие других поражений клапанов [453, 458, 459, 461].

• При рассмотрении вопроса о вмешательствах в случаях АС и МН могут быть предпочтительнее поэтапные процедуры (см. раздел 5.5).

Сообщалось об улучшении 1-летней выживаемости после комбинированного транскатетерного лечения МН и ТН по сравнению с одной только митральной интервенцией [263].

ЧМК может отсрочить операцию в таких ситуациях, как тяжелый МС, ассоциированный с умеренной АН.

Лечение специфических сочетаний КБС подробно описано в специальных разделах данных рекомендаций.

11. Протезы клапанов

11.1. Выбор протеза клапана

Факторами, определяющими выбор клапана, являются ожидаемая продолжительность жизни пациента, образ жизни и факторы окружающей среды, риски кровотечений и тромбоэмболических осложнений, неразрывно связанные с терапией антикоагулянтами, возможность повторного хирургического или транскатетерного вмешательства и, что важно, предпочтения пациента. Как правило, БПК предпочтительны у пациентов с более короткой предполагаемой продолжительностью жизни или сопутствующими заболеваниями, которые могут привести к хирургическим вмешательствам в дальнейшем, и тем, у кого повышен риск геморрагических осложнений. Тромбоэмболические осложнения реже встречаются у беременных женщин с БПК.

Рекомендации по выбору искусственных клапанов сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Механические протезы		
Имплантацию механического протеза рекомендуется выполнять по желанию информированного пациента и при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии[c].	I	C
Имплантацию механического протеза рекомендуется выполнять пациентам с риском ускоренной структурной деградации клапана[d].	I	C
Имплантация механического протеза должна быть обсуждена у пациентов, уже получающих антикоагулянтную терапию в связи с наличием механического протеза другого клапана.	IIa	C
Имплантация механического протеза должна быть обсуждена у пациентов <60 лет для протезирования клапана в аортальной позиции и <65 лет в митральной позиции[e] [462, 464].	IIa	B
Имплантация механического протеза должна быть обсуждена у пациентов со значительной ожидаемой продолжительностью жизни, у которых будущее репротезирование клапана или TAVI (при необходимости) будет связано с высоким риском[f].	IIa	C
Механический протез может обсуждаться у пациентов, уже получающих антикоагулянтную терапию в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений[f].	IIb	C
Биологические протезы		
Имплантацию биологического протез рекомендуется выполнять по желанию информированного пациента.	I	C
Имплантацию биопротеза рекомендуется выполнять, когда эффективная антикоагулянтная терапия маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия) и у тех пациентов, чья ожидаемая продолжительность жизни меньше, чем предполагаемый срок работы протеза[g].	I	C

Имплантацию биопротеза рекомендуется выполнять при повторной операции по поводу тромбоза механического клапана, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию.	I	C
Имплантация биопротеза должна быть обсуждена у пациентов с низкой вероятностью и/или низким оперативным риском будущего репротезирования.	IIa	C
Имплантация биопротеза должна быть обсуждена у молодых женщин, планирующих беременность.	IIa	C
Имплантация биопротеза должна быть обсуждена у пациентов в возрасте старше 65 лет для протезирования в аортальной позиции или старше 70 лет в митральной позиции.	IIa	C
Имплантация биопротеза может обсуждаться у пациентов, которые длительно получают НОАК из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений[f] [466-469].	IIb	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — повышенный риск кровотечения из-за сопутствующих заболеваний, низкой приверженности лечению, а также географических, бытовых или профессиональных условий, [d] — молодой возраст (<40 лет), гиперпаратиреоз, гемодиализ, [e] — у пациентов в возрасте 60-65 лет, которым должно быть выполнено протезирование АК, а также в возрасте от 65 до 70 лет в случае митрального протезирования, оба типа клапанов приемлемы, но выбор требует тщательного анализа не только возраста, но и других факторов, [f] — факторами риска тромбоэмболии являются фибрилляция предсердий, неспровоцированный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, гиперкоагуляционное состояние, антифосфолипидный синдром, [g] — продолжительность жизни должна оцениваться в срок >10 лет с учётом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни в конкретной стране.

Сокращения: АК — аортальный клапан, НОАК — новые оральные антикоагулянты, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

В общенациональном обсервационном исследовании пациенты в возрасте от 45 до 54 лет после ХПАК биологическим протезом и в возрасте от 40 до 70 лет после протезирования МК биологическим протезом имели значительно более высокий уровень смертности в течение 15 лет, чем пациенты с механическим протезом. Анализ пациентов в возрасте от 55 до 64 лет не показал разницы в смертности между протезированием АК БПК и механическим протезом клапана (МПК) [462]. Однако более ранний систематический обзор [463] и недавний метаанализ [464] исследований, сравнивающих МПК и БПК в аортальной позиции, показали значительное снижение смертности при МПК у пациентов ⩽60 и в возрасте 50-70 лет, соответственно. Все эти исследования ограничены их преимущественно наблюдательным характером и отсутствием информации о типе имплантируемых протезов. Не появилось новых высококачественных доказательств, подтверждающих снижение установленного возрастного порога для выбора протеза.

Лучший протез АК для молодых пациентов не определен. У пациентов, отобранных надлежащим образом, может быть выполнено протезирование АК с использованием аутотрансплантата (операция Росса), при этом показатели долгосрочной выживаемости и повторной операции, связанной с клапаном, сопоставимы с показателями, достигнутыми при МПК, но требуется высокий опыт хирурга во вмешательствах на корне аорты [465]. Стратегии для пациентов с небольшим кольцом АК включают расширение корня и использование безкаркасных клапанов Хотя использование бесшовных и быстро доставляемых АК представляется менее инвазивным, снижает время пережатия и искусственного кровообращения и потенциально может потенциально снизить периоперационные осложнения ХПАК, отсутствует масштабное рандомизированное сравнение как краткосрочной, так и долгосрочной безопасности, эффективности и гемодинамических показателей данного подхода по сравнению с обычным протезированием АК, которое остается золотым стандартом.

11.2. Базовое обследование и подходы к динамическому наблюдению

Все пациенты, перенесшие хирургические вмешательства на клапанах, нуждаются в пожизненном наблюдении кардиолога для своевременного выявления нарушения функции протеза, снижения функции ЛЖ или прогрессирования заболевания на другом клапане сердца [314]. Клинический осмотр должен проводиться ежегодно, или немедленно при возникновении новой кардиальной симптоматики. При развитии любых новых симптомов после протезирования клапана или при подозрении на развитие осложнений должна быть выполнена ТТ-ЭхоКГ. После имплантации биологического протеза транскатетерным или хирургическим методом ЭхоКГ с измерением транспротезных градиентов должна быть выполнена в течение 30 дней (предпочтительно ~30 дней при хирургических операциях) в качестве базового обследования, через 1 год после имплантации и далее ежегодно [470]. Проведение ЧП-ЭхоКГ следует обсуждать, в случае низкого качества ТТ-ЭхоКГ и во всех случаях подозрений на дисфункцию протеза (особенно протеза клапана в митральной позиции) или эндокардит [314, 471]. Видеофлюороскопия при механических клапанных протезах и КТ дают дополнительную полезную информацию при подозрении, на тромб или паннус, нарушающие функцию клапана [314].

11.3. Антитромботическое лечение

11.3.1. Механические протезы

11.3.1.1. Послеоперационное лечение антикоагулянтами

МПК требуют пожизненного назначения АВК под контролем МНО [472, 473] НОАК в настоящее время не играют существенной роли у пациентов с МПК [474]. Лечение АВК следует начинать в первый послеоперационный день в сочетании с бридж-терапией (с терапевтическими дозами не-

фракционированного гепарина (НФГ) или использование офф-лэйбл низкомолекулярного гепарина (НМГ)) до достижения терапевтического МНО [475]. Сообщалось о аналогичных результатах безопасности и эффективности после перехода на НФГ или НМГ [476]. После достижения стабильного терапевтического МНО в течение ⩾24 ч, бридж-терапия может быть прекращена. Послеоперационный риск тромбоэмболии достигает максимума примерно через 1 мес. после имплантации, но риски существенно возрастают вплоть до 6 мес. [477, 478]. Долгосрочная профилактика тромбоза клапанов и тромбоэмболии после имплантации МПК включает эффективное антитромботическое лечение и модификацию факторов риска тромбоэмболии [479].

11.3.1.2. Целевое международное нормализованное отношение

Целевой показатель МНО должен учитывать факторы риска пациентов и тромбогенность протеза (табл. 10) [479]. Рекомендуется ориентироваться на среднее значение целевого МНО, а не диапазон, чтобы избежать тенденции рассматривать крайние значения целевого диапазона в качестве истинного целевого МНО. Высокая вариабельность МНО является значимым независимым предиктором снижения выживаемости после протезирования клапана. Хотя некоторые исследования подтвердили снижение целевого МНО для аортального МПК [480, 481], необходимо провести дальнейшее изучение в более крупных исследованиях, прежде чем обновлять текущие рекомендации. Самоконтроль МНО связан с более низкой частотой осложнений, связанных с АВК, во всех возрастных группах [482]. В исследовании назначения низких доз варфарина плюс аспирин (МНО 1,5-2,0) или стандартных доз варфарина плюс аспирин (МНО 2,0-3,0) после имплантации МПК On-X в аортальную позицию аналогичная безопасность двух подходов была частично обусловлена использованием домашнего мониторинга МНО и высокой степенью приверженности пациентов [481]. Обучение пациента играет важную роль в достижении стабильной антикоагуляции в терапевтическом диапазоне. Эффективное ведение пациентов с нестабильным МНО требует частого определения МНО в клинике и титрования дозы. Из-за отсутствия качественной доказательной базы фармакогенетическое тестирование не может быть рекомендовано для определения дозы АВК.

Таблица 10

Целевые значения МНО при механических клапанах сердца

Тромбогенность протеза	Факторы риска, связанные с пациентом[a]	
	Ни одного	⩾1 фактора риска
Низкая[b]	2,5	3,0
Средняя[c]	3,0	3,5
Высокая[d]	3,5	4,0

Примечание: [a] — протезирование МК или ТК; анамнез тромбоэмболий; ФП; МС любой степени тяжести; ФВ ЛЖ <35%, [b] — Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, Sorin Bicarbon, [c] — другие двустворчатые клапана без дополнительных данных, [d] — Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley и другие поворотно-дисковые клапаны.

Сокращения: МК — митральный клапан, МС — митральный стеноз, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

11.3.1.3. Лечение передозировки антагониста витамина К (АВК) и кровотечения

Риск кровотечения увеличивается экспоненциально при МНО >4,5 [483], В случае серьезного и/или опасного для жизни кровотечения, а также у пациентов, которым требуется срочная операция, прием АВК следует прекратить, и вводить внутривенно медленно капельно 10 мг витамина К и повторять каждые 12 ч, если это необходимо. До тех пор, пока антикоагулянтный эффект не будет инактивирован, следует начинать терапию концентратом протромбинового комплекса и/или свежезамороженной плазмой в соответствии с массой тела и уровнем МНО до начала лечения. Эффективность следует контролировать путем проверки МНО через 30 мин и каждые 4-6 ч до его нормализации. Оптимальное время для возобновления антикоагуляции следует обсудить в зависимости от локализации кровотечения и вмешательств, выполняемых для остановки кровотечения и/или лечения основной причины [484].

При отсутствии кровотечения назначение концентрата протромбинового комплекса и/или свежезамороженной плазмой не рекомендуется, а решение о назначение приема витамина К должно приниматься индивидуально. У бессимптомных пациентов с МНО >10 прием АВК необходимо прекратить и назначить пероральный прием витамина К (2,5-5 мг), в то время как МНО необходимо контролировать ежедневно в течение 2 нед. Многочисленные РКИ у пациентов с МНО от 4,5 до 10 свидетельствуют об отсутствии различий в частоте геморрагических событий при применении витамина К по сравнению плацебо [483, 485]. Таким образом, у таких пациентов варфарин следует временно прекратить. Можно рассмотреть введение небольшой дозы перорального витамина К (1-2 мг), соблюдая баланс “риск-польза”. Наконец, асимптомным пациентам с МНО <4,5 требуется тщательное снижение и/или пропуск одной или нескольких доз. У всех пациентов с МПК должна быть возобновлена терапия АВК, как только МНО достигнет терапевтического диапазона, или если МНО повышено незначительно.

11.3.1.4. Комбинация ОАК с антитромбоцитарными препаратами

Добавление низкой дозы (75-100 мг) ацетилсалициловой кислоты (АСК) к АВК может снизить частоту тромбоэмболии, при этом повысить риск кровотечения [477]. Поэтому добавление антитромбоцитарных препаратов к АВК следует рассматривать для пациентов с очень высоким риском тромбоэмболии, где польза явно перевешивает риски [486, 487]. У пациентов с тромбоэмболией, несмотря на адекватное МНО, к АВК следует добавлять низкую дозу (75-100 мг) АСК. Назначение пероральной антитромботической терапией у пациентов с ИБС кратко представлено на рисунке 2 Дополнительных материалов.

11.3.1.5. Прерывание антикоагулянтной терапии для запланированных инвазивных процедур

У пациентов с МПК предоперационная бридж-терапия с НФГ или НМГ создает риск периоперационного кровотечения, в то время как полное прерывание антикоагуляции приводит к повышенному риску тромбоэмболии [488]. Поэтому антикоагулянтная терапия у пациентов с МПК, которым выполняется плановое внесердечное вмешательство, требует тщательного подхода на основе междисциплинарного консенсуса [478, 489]. Для небольших хирургических процедур (например, стоматологических, операции на катаракте, небольшие разрезы кожи), при которых кровопотеря обычно невелика и легко контролируется, рекомендуется не прерывать ОАК. Большие операции требуют временного прерывания и бридж-терапии либо с НФГ, либо с НМГ, с целью достижения МНО <1,5 (рис. 3 Дополнительных материалов). Не следует рутинно применять фондапаринукс для бридж-терапии, но он может быть полезен у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией в анамнезе [490].

11.3.2. Биологические протезы

11.3.2.1. Пациенты без иных показаний к ОАК

*Хирургические биопротезы***.** Вопрос оптимальной антитромботической стратегии на ранних стадиях после хирургической имплантации БПК в аортальной позиции остается спорным из-за отсутствия высококачественной доказательно базы. Многочисленные наблюдательные исследования подтверждают использование АВК для снижения риска тромбоэмболии [491-493]. Небольшое рандомизированное исследование показало, что АВК в течение 3 мес. значительно увеличивали крупные кровотечения по сравнению с АСК, не снижая частоту смертельных исходов или тромбоэмболических событий, но статистическая мощность исследования была низкой для демонстрации пользы в плане антитромботической профилактики [494]. АВК в течение 3 мес. следует рассматривать у всех пациентов с митральным или трикуспидальным БПК. АСК или АВК также следует рассматривать в течение 3 мес. после хирургической имплантации биопротеза в аортальную позицию.

Транскатетерные биопротезы. Метаанализ трех небольших РКИ показал значительное увеличение серьезных или жизнеугрожающих кровотечений при двойной антитромбоцитарной терапии (ДААТ) по сравнению с АСК в течение 30 дней, без различий в ишемических событиях [495]. Последовательно, более недавнее исследование POPular TAVI trial (когорта А) показало снижение кровотечения и совокупности кровотечений или тромбоэмболических событий с АСК по сравнению с ДААТ [496]. Одно рандомизированное исследование было преждевременно прекращено из-за проблем безопасности приема ривароксабана по сравнению с ДААТ, включая более высокий риск смерти или тромбоэмболических осложнений и более высокий риск кровотечения [497]. Недостаточно данных о назначении антитромботической терапией после имплантации транскатетерных БПК в митральной позиции (например, “клапан-в-клапане” или “клапан-в-кольце”), при которых обычно назначают на 3 мес. АВК [498].

11.3.2.2. Пациенты с иными показаниями к ОАК

*Хирургические биопротезы***.** Рекомендуется пожизненный прием ОАК пациентам с хирургическими БПК, у которых имеются другие показания к антикоагуляции. С момента публикации Рекомендаций по КБС 2017 года увеличилось количество данных, подтверждающих назначение НОАК вместо АВК, В исследовании RIVER, включавшем пациентов с ФП и БПК в митральной позиции, ривароксабан не уступал варфарину в отношении конечной точки чистой клинической пользы через 12 мес. [499]. Польза НОАК была одинаковой среди подгрупп. Однако только 20% пациентов были включены в исследование до 3 мес. после операции, что вызывает настороженность и требует дополнительных данных в этой конкретной подгруппе. В небольшом исследовании ENAVLE (N=220), включавшем пациентов с ФП и без нее, эдоксабан не уступал варфарину в аспектах предотвращения тромбоэмболии и возникновения больших кровотечений в первые 3 мес. после имплантации аортального или митрального хирургического биопротеза или пластики клапана, что требует подтверждения в более крупных исследованиях [500].

Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца, в периоперационном и послеоперационном периодах

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Антитромботическая терапия в периоперационном периоде		
Рекомендуется временная отмена АВК перед плановым хирургическим вмешательством с достижением МНО <1,5[c].	I	C

Бридж-терапия, когда требуется прерывание приема ОАК, рекомендуется пациентам с любыми из следующих показаний: • Механический протез клапана. • ФП в сочетании с умеренным-тяжелым митральным стенозом. • ФП с CHA_2DS_2-VASc ⩾3 для женщин или ⩾2 для мужчин[d]. • Острое тромботическое событие в течение предыдущих 4 нед. • Высокий риск острых тромбоэмболических событий[e].	I	C
В качестве бридж-терапии рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или подкожное введение НМГ [476, 504].	I	B
У пациентов с МПК рекомендуется начать или возобновить терапию АВК в первые сутки после операции.	I	C
Пациентам, которым выполнена клапанная хирургическая коррекция и у которых имеются показания для послеоперационной бридж-терапии, рекомендуется начать терапию НФГ или НМГ через 12-24 ч после операции.	I	C
Пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство, при наличии показаний для приема АСК, рекомендуется продолжать прием АСК в течение всего периоперационного периода.	I	C
У пациентов, которые подлежат хирургическому вмешательству на клапане и не имеют показаний к ОАК, но принимающих ДААТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 мес.), рекомендуется возобновить терапию ингибиторами $P2Y_{12}$ после операции, сразу как только не останется опасений по поводу высоких рисков кровотечения.	I	C
У пациентов, получавших ДААТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 мес.), которым необходимо провести операцию на клапане сердца при отсутствии показаний к ОАК, может обсуждаться применение ингибиторов $P2Y_{12}$ с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa короткого действия или кангрелора в качестве бридж-терапии.	IIb	C
Пациенты с показаниями к антитромбоцитарной терапии		
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется длительный прием ОАК, рекомендуется раннее прекращение (⩽1 нед.) приема аспирина и продолжение двойной терапии ОАК и ингибитором $P2Y_{12}$ (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 6 мес. (или до 12 мес. при ОКС), если риск тромбоза стента низкий или если риски кровотечения преобладают над рисками тромбоза стента, независимо от типа используемого стента [505-509].	I	B
Прекращение антитромбоцитарной терапии у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется через 12 мес. [74, 510-512].	I	B
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется как ОАК, так и антитромбоцитарная терапия, должна быть обсуждена возможность тройной терапии аспирином, клопидогрелем и ОАК в течение >1 нед., когда риск тромбоза стента превышает риск кровотечения, при этом общая продолжительность (⩽1 мес.) определяется в соответствии с оценкой этих рисков и четко указывается при выписке из стационара.	IIa	C
У пациентов, получающих АВК (например, с МПК), в отдельных случаях должен быть обсужден прием только клопидогрела (например, с HAS-BLED ⩾3 или удовлетворяющих критериям ARC-HBR и низким риском тромбоза стента) на срок до 12 мес. [512, 513].	IIa	B
У пациентов, которым в дополнение к АВК требуется аспирин и/или клопидогрел, должен быть обсужден тщательный контроль дозы АВК с целевым значением МНО в нижней части рекомендуемого целевого диапазона и временем в терапевтическом диапазоне >65-70% [505, 514].	IIa	B
Хирургическое протезирование клапана		
ОАК с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам с МПК [472, 473].	I	B
Для пациентов с АВК рекомендуется самостоятельный контроль МНО при условии проведения соответствующего обучения и контроля качества [482].	I	B
ОАК рекомендуется пациентам, которым выполняется хирургическая имплантация БПК, при наличии других показаний для антикоагуляции[f].	I	C
НОАК должны рассматриваться как более предпочтительные, чем АВК через 3 мес. после хирургической имплантации БПК у пациентов с ФП [74, 499, 500, 515-518].	IIa	B
У пациентов без исходных показаний для ОАК должна рассматриваться возможность применения низких доз аспирина (75-100 мг/сут.) или АВК в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации БПК в аортальной позиции [491, 494].	IIa	B
У пациентов без исходных показаний для ОАК должна рассматриваться антикоагулянтная терапия АВК в течение первых 3 мес. после хирургической имплантации биопротеза в митральной или трикуспидальной позиции [519, 520].	IIa	B
Добавление низких доз аспирина (75-100 мг/сут.) к АВК может обсуждаться у отдельных пациентов с МПК в случае сопутствующего атеросклеротического поражения какого-либо бассейна и низкого риска кровотечения.	IIb	C
Добавление низких доз аспирина (75-100 мг/сут) к АВК должно быть рассмотрено в случае тромбоэмболических событий, несмотря на целевое МНО.	IIa	C
НОАК могут обсуждаться в качестве альтернативы АВК в течение 3 мес. после хирургической имплантации БПК в митральной позиции у пациентов с ФП [499].	IIb	C
НОАК не рекомендуются пациентам с механическими протезами клапанов [474].	III	B
Хирургическая пластика клапана		
Антикоагулянтная терапия АВК должна рассматриваться в течение первых 3 мес. после пластики митрального и трикуспидального клапанов.	IIa	C
Терапия низкой дозой АСК (75-100 мг/сут.) должна рассматриваться в течение первых 3 мес. после клапансохраняющей операции на аорте, когда нет других исходных показаний к ОАК.	IIa	C
TAVI		
Рекомендуется пожизненный прием ОАК после TAVI пациентам, у которых есть другие показания для ОАК[f] [501].	I	B

Пожизненная антитромбоцитарная монотерапия рекомендуется после TAVI пациентам без исходных показаний для ОАК [495, 496, 521].	I	A
Рутинное применение ОАК не рекомендуется после TAVI пациентам без исходных показаний к ОАК [497].	III	B

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности, [c] — ⩽5 дней для варфарина, ⩽3 дней для аценокумарола, [d] — CHA_2DS_2-VASc — Cardiac failure, Hypertension, Age ⩾75 (2 points), Diabetes, Stroke (2 points) — Vascular disease, Age 65-74, Sex category — шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии (застойная СН, гипертензия, возраст старше 75 лет (2 балла), диабет, инсульт (2 балла), сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол), [e] — тромб верхушки ЛЖ, дефицит антитромбина 3, дефицит протеина С и/или S, [f] — ФП, венозные тромбоэмболические осложнения, гиперкоагуляционное состояние или, с меньшим уровнем доказательности, значительное снижение функции ЛЖ (ФВ <35%).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, БПК — биологический протез клапана, ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механический протез клапана, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, МНО — международное нормализованное отношение, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR — Academic Research Consortium High Bleeding Risk — высокий риск кровотечений по Академическому исследовательскому консорциуму, HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений (гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, колебания МНО, старческий возраст, приём препаратов/алкоголя), TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

Транскатетерные биопротезы. В исследовании POPular TAVI trial (когорта B) частота кровотечений в течение 1 мес. или 1 года была ниже при ОАК, чем при комбинации ОАК плюс клопидогрел [501]. Монотерапия ОАК не уступала комбинации ОАК плюс клопидогрел в отношении ишемических событий, но предел не меньшей эффективности был большим. Обсервационное исследование показало, что существует более высокий риск ишемических событий в течение 1 года с НОАК по сравнению с АВК, после поправки на потенциальные помехи [502]. Рандомизированные исследования, сравнивающих НОАК с АВК продолжаются (NCT02943785, NCT02664649). Данных о назначении антитромботической терапии после транскатетерной имплантации МК или ТК недостаточно [498].

11.3.3. Пластика клапанов

Данные обсервационных исследований свидетельствуют о сопоставимом риске тромбоэмболии с АСК и АВК после пластики МК [503], но данные рандомизированных исследований отсутствуют. Высокая частота впервые возникшей ФП и ее рецидива, тромбогенная тенденция неэндотелизированных компонентов после пластики и относительно высокий процент пациентов, резистентных к АСК, делают АВК предпочтительным вариантом в начальный период (например, 3 мес.). Однако вероятность геморрагических осложнений в послеоперационном периоде диктует необходимость тщательного отбора пациентов.

Антитромботическая терапия после имплантации протеза клапана или пластики клапана кратко представлена в таблице рекомендаций по антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца, в периоперационном и послеоперационном периодах на рисунке 9.

11.4. Лечение дисфункции и осложнений клапанного протеза

11.4.1. Структурный износ протеза клапана

Определения СИК и недостаточности биологического протеза были стандартизированы недавним консенсусом [470, 522]. Сравнительная долговечность TAVI и ХПАК должна быть исследована в более долгосрочной перспективе. Следует исключить обратимые причины износа биологического протеза (например, эндокардит, тромбоз). Иные соображения в зависимости от сроков развития дисфункции (например, обструкция, PPM на ранних стадиях, тромбоз на более поздних стадиях) и месте повреждения (например, эндокардит или СИК в случае центральной регургитации, эндокардит или анатомические/технические факторы в случае парапротезной фистулы) могут помочь выявить наиболее вероятную причину и обеспечить принятие соответствующих клинических решений.

Следует избегать чрескожных баллонных вмешательств при лечении стенозов биопротезов в аортальной и митральной позиции. Транскатетерная имплантация “клапан-в-клапан” является вариантом лечения склеродегенеративных поражений БПК у пациентов с повышенным хирургическим риском [227, 523-525]. Повторная TAVI является безопасным и осуществимым вариантом у отдельных пациентов, но необходимо учитывать риск PPM при небольших клапанах и риск коронарной окклюзии, а также оценивать возможность будущего доступа к коронарным артериям [229, 526-528]. Опыт накоплен в основном при аортальных вмешательствах и остается ограниченным для БПК в митральной позиции и тем более в трикуспидальной позиции [529-532]. В таких случаях хирургические вмешательства “клапан-в-клапан” можно рассматривать у пациентов с повышенным хирургическим риском [531, 533]. Операции “клапан-в-кольцо” в митральной позиции также приемлемы для некоторых пациентов. Роль для подобных операций в трикуспидальной позиции остается неопределенной. Heart Team необходимо обсудить каждого пациента и определить наилучший индивидуальный подход. Необходимо тщательное предоперационное планирование с целью свести к минимуму риск обструкции коронарных артерий и обеспечить возможность повторного доступа к коронарным артериям в будущем при повторных вмешательствах на БПК в аортальной позиции, если это будет необходимо.

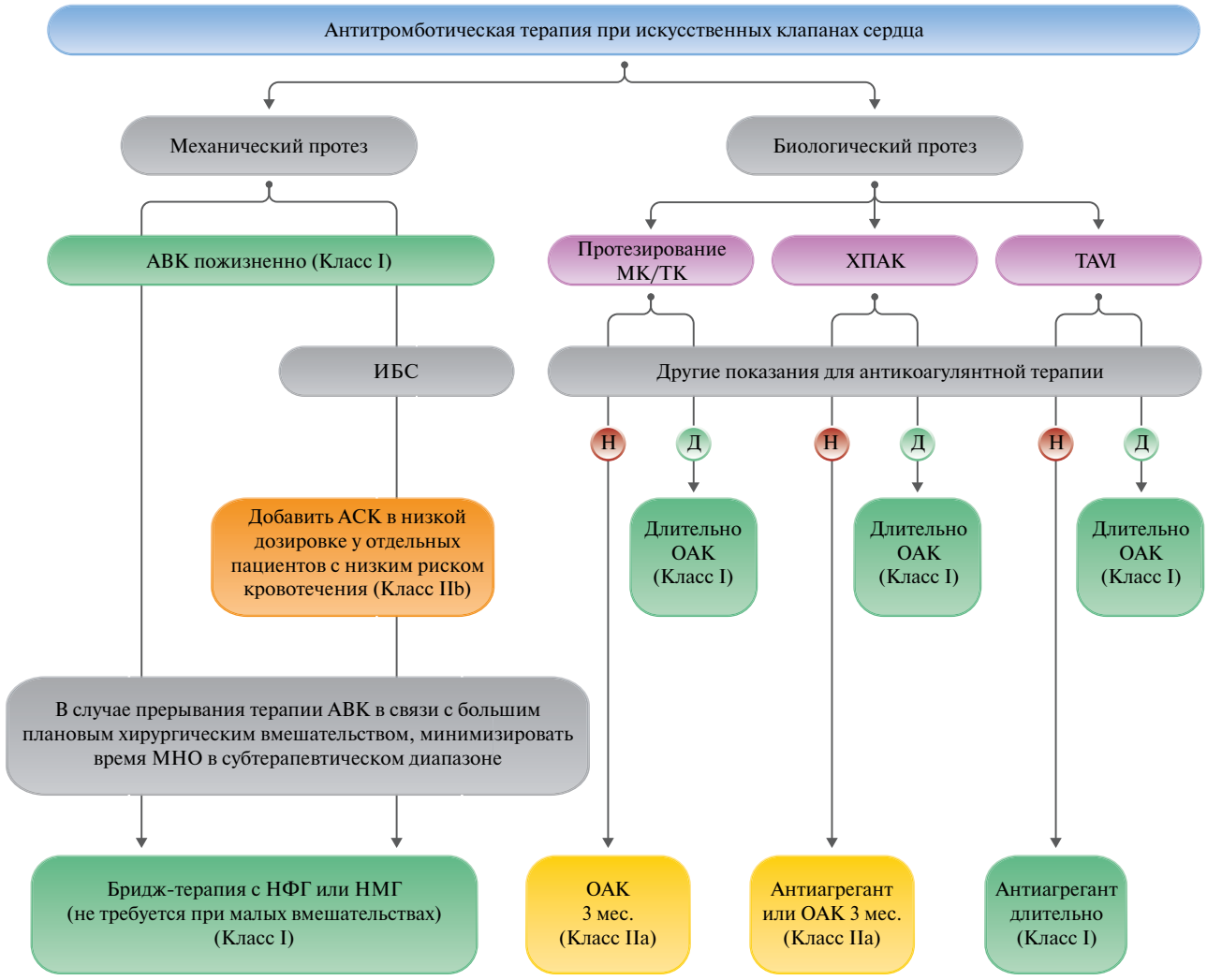


Рис. 9. Антитромботическая терапия при искусственных клапанах сердца.
Примечание: цветовое кодирование соответствует классу рекомендаций.
Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МК — митральный клапан, МНО — международное нормализованное соотношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, ТК — трехстворчатый клапан, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

При повторных вмешательствах на МК следует тщательно оценить риск обструкции ВТЛЖ [534].

11.4.2. Неструктурная дисфункция клапана

11.4.2.1. Несоответствие “пациент-протез”

PPM значительно снижает долгосрочную выживаемость, коррелирует с СИК и увеличивает частоту повторной госпитализации как при СН, так и при повторной операции [535-537]. Следует уделять больше внимания правильному подбору протеза для каждого конкретного пациента для улучшения долгосрочной выживаемости после ХПАК или TAVI [538].

11.4.2.2. Парапротезная фистула и гемолиз

Клинический анализ крови необходимо рутинно контролировать после протезирования клапанов сердца. Диагностика гемолитической анемии требует выявления парапротезных фистул в митральной позиции с помощью ТТ-ЭхоКГ, а если она не информативна, выполняется ЧП-ЭхоКГ. Повторная операция рекомендуется, если парапротезная фистула связана с эндокардитом или ведёт к гемолизу, требующему повторных переливаний крови, или приводит к тяжелым симптомам. Транскатетерное закрытие парапротезной фистулы возможно, но этот опыт ограничен, и в настоящее время нет убедительных доказательств, свидетельствующих о длительной эффективности этой процедуры [539]. Транскатетерное закрытие следует рассматривать для анатомически подходящих парапротезных фистул у кандидатов, отобранных Heart Team [540]. Медикаментозная терапия, включая добавление железа, ББ и эритропоэ-

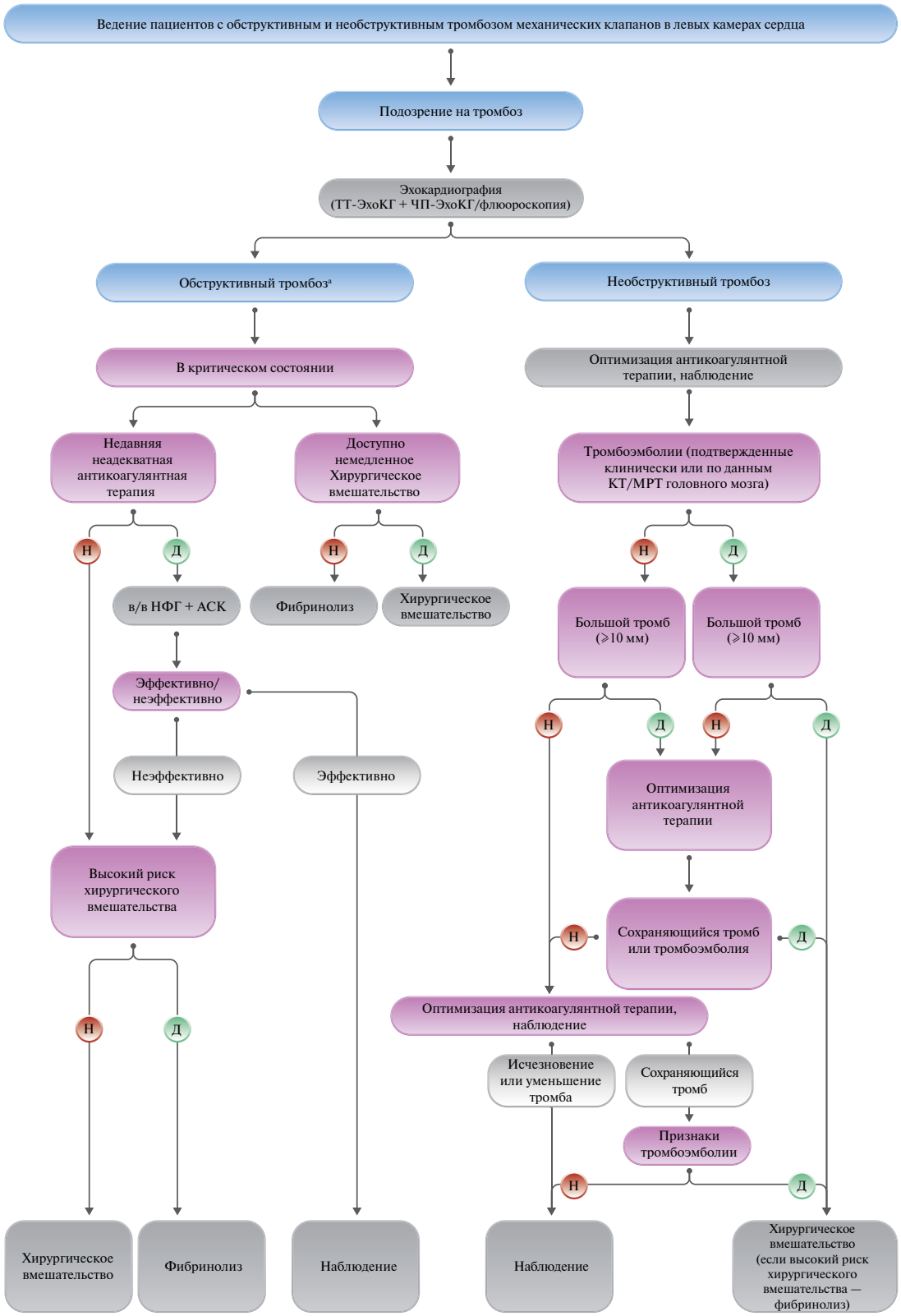


Рис. 10. Ведение пациентов с обструктивным и необструктивным тромбозом механических клапанов в левых камерах сердца.

Примечание: [a] — согласно рекомендациям по визуализации протезов клапанов сердца. Обычно включает в себя ТТ-ЭхоКГ плюс ЧП-ЭхоКГ или КТ сердца и иногда флюороскопию.

Риски и преимущества обоих методов лечения должны быть оценены индивидуально. Наличие протеза первого поколения является аргументом в пользу хирургического вмешательства.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, в/в — внутривенное введение, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НФГ — нефракционированный гепарин, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

тина, показана пациентам с тяжелой гемолитической анемией при наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству или транскатетерному закрытию [540].

11.4.3. Эндокардит

Ведение пациентов с эндокардитом должно осуществляться в соответствии с соответствующими рекомендациями [4].

11.4.4. Тромбоз протеза

11.4.4.1. Общие комментарии

Обструктивный тромбоз клапана следует немедленно заподозрить у любого пациента с любым типом протеза, у которого недавно возникла одышка или системная эмболия. Диагноз должен быть подтвержден или исключен с помощью ТТ-ЭхоКГ и ЧП-ЭхоКГ, видеофлюроскопии или КТ, если это возможно в кратчайшие сроки [268, 314]. Тромбоз клапанов возникает в основном при МПК. Однако также сообщалось о случаях тромбоза БПК после операции или транскатетерной имплантации [541]. Тромб на БПК может проявляться в виде субклинического тромбоза створок (HALT) при относительно нормальном их движении, HALT с ограниченным движением створок, но нормальными градиентами, и клинический тромбоз клапана с повышенными градиентами. Важно различать тромба и паннус при помощи КТ для более определённого принятия решений.

11.4.4.2. Тромбоз клапана

Лечение тромбоза МПК сопряжено с высоким риском, независимо от выбранного варианта. Фибринолиз сопряжен с риском кровотечения, системной эмболии и повторного тромбоза [542]. Экстренное протезирование клапана рекомендуется при обструктивном тромбозе протеза у тяжелых пациентов без противопоказаний к хирургическому вмешательству. Лечение необструктивного тромбоза МПК зависит главным образом от возникновения тромбоэмболического события и размера тромба. Хирургическое вмешательство следует рассматривать в случае большого (>10 мм) необструктивного тромба протеза, который осложнился эмболией или сохраняется, несмотря на оптимальную антикоагуляцию [543]. Фибринолиз может быть рассмотрен, если хирургическое вмешательство не подходит по каким-либо соображениям или представляет очень высокий риск для лечения тромбоза протезов ТК и клапана ЛА. Фибринолиз сопряжен с высоким риском кровотечения и тромбоэмболии. Антикоагуляция АВК и/или НФГ являются терапией первой линией лечения тромбоза БПК. Поскольку тромбоз БПК связан с рецидивом поражения и ранней дегенерацией протеза, после подтвержденного эпизода следует рассмотреть возможность неопределенно долгой антикоагуляции, но эта стратегия должна быть сбалансирована с повышенным риском кровотечения [544, 545] (рис. 10).

11.4.4.3. Субклинический тромбоз створок протеза

HALT (гипоаттенуирующее утолщение створок) (выявляется на КТ у 12,4% и 32,4% пациентов с TAVI, находящихся на ОАК или ДААТ через 3 мес., соответственно [546]. Клиническая значимость этих данных неясна. Следует рассмотреть возможность избирательного назначения ОАК у пациентов с подтвержденным HALT и ограниченным движением створок с повышением градиента.

11.4.5. СН

Развитие СН после операций на клапанах должно повлечь за собой обследование, направленное на выявление протезной дисфункции или пациент-протезного несоответствия, нарушения заживления, дисфункции ЛЖ или прогрессирования другой клапанной патологии. Следует также рассматривать неклапанные причины, такие как ИБС, гипертония или устойчивая аритмия. Лечение пациентов с СН должно проводится в соответствии с соответствующими актуальными рекомендациями [142, 247].

Рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией искусственного клапана сердца

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Тромбоз механического протеза		
Рекомендуется выполнить экстренное или срочное протезирование клапана в случае обструктивного тромбоза у критически тяжелых больных без серьезной сопутствующей патологии [542].	I	B
Фибринолиз (с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена 10 мг болюсно + 90 мг за 90 мин с НФГ или стрептокиназой 1 500 000 Ед за 60 мин без НФГ) должен рассматриваться, если недоступна хирургическая помощь или при очень высоком риске или при тромбозах протезов правых камер сердца [542].	IIa	B
Хирургическое лечение должно рассматриваться при больших (>10 мм) необструктивных тромбозах протезов, осложненных эмболией.	IIa	C
Тромбоз биологического протеза		
При тромбозе биопротеза рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ перед решением вопроса о повторном вмешательстве.	I	C
Антикоагулянтная терапия, по крайней мере, до определения дальнейшей тактики, должна быть обсуждена у пациентов с утолщением створок и уменьшением подвижности створок, приводящим к повышению градиентов [541, 546].	IIa	B
Гемолиз и парапротезная фистула		
Повторную операцию рекомендуется выполнить, если парапротезный ток крови ассоциирован с эндокардиотомией вызывает гемолиз, требующий повторных переливаний крови, или приводит к симптомам выраженной СН.	I	C

Транскатетерное закрытие должно быть обсуждено при парапротезных фистулах с клинически значимой регургитацией и/или гемолизом у пациентов с высоким или крайне высоким хирургическим риском [547].	IIa	B
Решение о транскатетерном или хирургическом закрытии клинически значимых парапротезных фистул должно быть обсуждено на основе профиля риска пациента, морфологии фистулы и локального опыта центра.	IIa	C
Дисфункция биопротеза		
Повторную операцию рекомендуется выполнить симптомным пациентам со значительным увеличением транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточностью.	I	C
Транскатетерная, трансфеморальная имплантация “клапан-в-клапан” в аортальную позицию у пациентов с высоким операционным риском или неоперабельных пациентов должна рассматриваться Heart Team в зависимости от анатомических факторов и особенностей протеза [529].	IIa	B
Транскатетерная имплантация “клапан-в-клапан” в митральную и трикуспидальную позицию может обсуждаться у отдельных пациентов с высоким риском повторного хирургического вмешательства [382, 531, 532].	IIb	B
Повторная операция должна быть обсуждена у асимптомных пациентов с выраженной протезной дисфункцией, если повторная операция имеет низкий риск.	IIa	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НФГ — нефракционированный гепарин, СН — сердечная недостаточность.

12. Ведение больных при внесердечных хирургических вмешательствах

Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность повышаются у пациентов с КБС, нуждающихся во внесердечных хирургических вмешательствах. Симптомный тяжелый АС или МС может потребовать протезирования клапана или чрескожного вмешательства перед внесердечной хирургией. Существуют подробные рекомендации по этому поводу [489].

12.1. Предоперационное обследование

Стратегия определяется конкретными данными пациента и специфическими хирургическими факторами [489, 548, 549]. Кардиолог дает рекомендации по пред- и периоперационному ведению, наблюдению и продолжению лечения хронической сердечно-сосудистой патологии. ЭхоКГ должна выполняться у любого пациента с КБС. Определение функционального резерва является основным шагом в предоперационной оценке риска, измеряемой либо по результатам нагрузочных тестов, либо уровню по обычной бытовой активности. Решение о лечении принимается после мультидисциплинарного обсуждения с участием кардиологов, хирургов и кардиоанестезиологов, а также самой хирургической бригады, планирующей внесердечное вмешательство.

Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию, должны вестись согласно обсуждению в разделе 11.

12.2. Варианты поражения клапанов

12.2.1. АС

У пациентов с тяжелым АС неотложная внесердечная хирургия должна проводиться при тщательном мониторинге гемодинамики. АБВ может быть рассмотрена в случае планирования внесердечного вмешательства высокого риска. Ведение пациента перед плановым внесердечным хирургическим вмешательством зависит от наличия симптоматики у пациента и типа внесердечной операции [489, 549-553]. У симптомных пациентов перед внесердечной хирургией следует рассмотреть вмешательство на АК. Решение о ХПАК или TAVI принимается Heart Team. У бессимптомных пациентов плановая внесердечная хирургия низкого или умеренного риска может быть выполнена безопасно, хотя, тем не менее, сопровождается риском ухудшения СН [489, 552, 553]. Если внесердечная хирургия предполагает большие колебания объема циркулирующей крови, следует вначале рассмотреть вмешательство на АК (ХПАК или TAVI) согласно решению Heart Team (рис. 11).

12.2.2. МС

Внесердечная хирургия может безопасно выполняться у пациентов с нетяжёлым МС (ПОМК >1,5 см^2) и у асимптомных пациентов со значимым МС и систолическим давлением в ЛА <50 мм рт.ст. У симптомных пациентов или у пациентов с систолическим давлением в ЛА >50 мм рт.ст. коррекция МС, по возможности — путём ЧМК, должна быть предпринята перед внесердечной хирургией, если это процедура высокого риска.

12.2.3. МН и АН

Внесердечная хирургия может быть безопасно проведена у бессимптомных пациентов с тяжелой МН или АН и сохранной функцией ЛЖ. Наличие симптомов или дисфункции ЛЖ предполагает рассмотрение клапанного вмешательства перед внесердечным вмешательством, но это редко бывает необходимо. Если дисфункция ЛЖ тяжелая (ФВ <30%) и/или сопровождается повышением систолического давления в ЛА выше 50/60 мм рт.ст., внесердечные вмешательства выполняются только в случае крайней необходимости и после оптимизации медикаментозного лечения СН.

12.3. Периоперационное ведение

Необходимы контроль сердечного ритма (особенно при МС) и пристальный контроль водного балан-

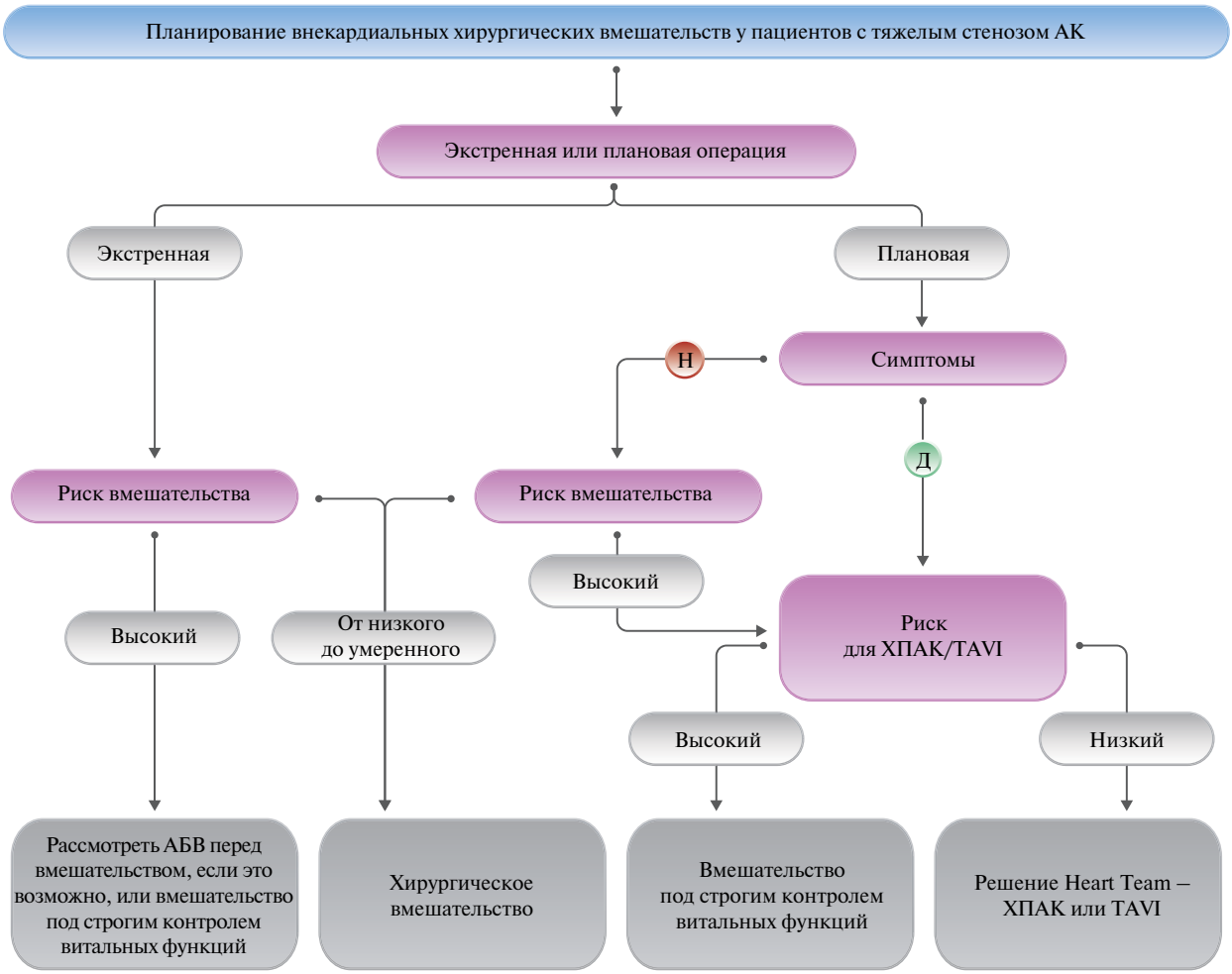


Рис. 11. Планирование внекардиальных хирургических вмешательств у пациентов с тяжелым стенозом АК.
Сокращения: АБВ — аортальная баллонная вальвулопластика, АК — аортальный клапан, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

са (особенно при АС). Можно рассматривать перипроцедурный мониторинг при помощи ЧП-ЭхоКГ.

13. Ведение беременных

Подробные рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности доступны в специальном документе [554]. Решение о лечении до и вовремя беременности должно приниматься после мультидисциплинарного обсуждения Heart Team с участием кардиологов, кардиохирургов, акушеров, неонатологов и анестезиологов.

13.1. Ведение до беременности

Поражение клапанов следует оценить до беременности и лечить при необходимости [554, 555].

Беременности следует избегать, и рекомендовать вмешательство до беременности в следующих случаях:

• Пациентки с МС и ПОМК <1,5 см^2 (особенно <1,0 см^2) [554, 556].

• Всем пациенткам с симптомным тяжелым АС или асимптомным пациенткам с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) или ненормальными результатами теста с физической нагрузкой следует рекомендовать воздержаться от беременности, а хирургическое вмешательство следует проводить до беременности [554, 557].

• Женщинам с синдромом Марфана и диаметром аорты >45 мм следует настоятельно рекомендовать воздержаться от беременности без предварительного протезирования аорты из-за высокого риска расслоения аорты. Хотя диаметр аорты <40 мм редко ассоциируется с расслоением аорты, абсолютно безопасного диаметра не существует. При диаметре аорты от 40 до 45 мм, для консультирования о беременности и необходимости хирургической коррекции аорты, важно оценить динамику изменения размеров аорты и семейный анамнез [558]. Хотя фактический риск расслоения при двустворчатых клапанах исследован не очень хорошо, рекомендации по отказу от беременности рекомендуются при диаметре аорты >50 мм (>27 мм^2 ППТ) [559]. Наконец, диаметр аорты >25 мм/м^2 ППТ при синдроме Тернера

и у всех пациентов с сосудистым синдромом Элерса-Данлоса также являются противопоказаниями для беременности.

Женщинам, планирующим беременность и нуждающимся в протезировании клапанов сердца, рекомендуется выбирать протез после консультации с Heart Team по лечению беременных [554, 560].

Беременность у женщин с механическим клапаном, особенно в митральной позиции, связана с высоким риском осложнений со стороны матери и плода [554, 561], которые следует тщательно обсудить с пациенткой и её семьей.

13.2. Ведение во время беременности

13.2.1. Пациентки с поражением нативного клапана

Умеренный или тяжелый МС с ПОМК <1,5 см^2 у беременных обычно переносится плохо. ЧМК следует рассматривать у пациенток с тяжелыми симптомами СН (Нью-Йоркская ассоциация сердца (NYHA) класс III-IV) и/или у пациенток систолическое давление в лёгочной артерии >50 мм рт.ст., несмотря на оптимальную терапию. ЧМК предпочтительно следует проводить после 20-й недели беременности в центрах, обладающих должным опытом [554].

У пациенток с тяжелыми симптомами СН несмотря на медикаментозную терапию, АБВ при тяжелом АС может быть проведена опытным оператором [557]. TAVI является многообещающей альтернативой, но опыт таких процедур во время беременности очень ограничен [554].

Хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения связано с уровнем фетальной смертности в 15-56% [562] и должно быть ограничено редкими ситуациями, которые угрожают жизни матери, если транскатетерное вмешательство невозможно или не удалось выполнить. Протезирование клапана следует рассмотреть после ранних родов с помощью кесарева сечения.

Кесарево сечение рекомендуется пациенткам с тяжелым МС или АС, диаметром восходящей аорты >45 мм, тяжелой легочной гипертензией, или если роды начинаются во время лечения АВК или менее чем через 2 недели после прекращения АВК.

13.2.2. Механический протез

Рекомендуется вести беременность у пациенток с МПК в центре, где работает Heart Team по ведению беременных [554].

Терапевтическая антикоагуляция во время беременности у этих пациенток имеет первостепенное значение для предотвращения осложнений, учитывая, что ни один режим антикоагуляции не является идеальным и лечение потребует тщательного баланса между рисками для матери и рисками для плода.

У пациенток, которым требуется варфарин <5 мг/сут., предпочтителен прием ОАК на протяжении всей беременности и переход на НФГ перед родами. У пациенток, которым требуются более высокие дозы, предпочтителен переход на НМГ в течение первого триместра со строгим контролем анти-Ха активности (терапевтический диапазон 0,8-1,2 МЕ/мл, для протеза АК; и 1,0-1,2 МЕ/мл, для протезов остальных клапанов) И использование ОАК после этого, с предварительным переходом на НФГ перед родами [554].

14. Ключевые положения

Общие комментарии

1. Тщательные физикальный осмотр, изучение анамнеза и симптомов пациента имеют решающее значение для диагностики и лечения КБС.

2. ЭхоКГ является ключевым методом диагностики КБС, оценки её выраженности и прогноза. Остальные неинвазивные исследования, такие как МРТ, КТ, флюороскопия и биомаркеры дают дополнительную информацию у отдельных пациентов. Нагрузочные тесты должны широко применяться у асимптомных пациентов. Инвазивные исследования, кроме предоперационной КАГ, ограничиваются только теми ситуациями, когда неинвазивные исследования не информативны.

3. Принятие решения в отношении пожилых пациентов требует учёта множества факторов, в том числе, ожидаемой продолжительности и качества жизни, оценки сопутствующих заболеваний и общего состояния (в частности, хрупкости).

4. Принятие решений в отношение асимптомных пациентов следует основывать на соотношении риска вмешательства против ожидаемого естественного течения КБС. В таких случаях необходимо смело выполнять нагрузочные тесты.

5. Ожидания и ценности должным образом информированного пациента являются важной частью процесса принятия решений.

6. Вмешательства (хирургическое или транскатетерное) показаны пациентам с симптомами (спонтанными или вызванными физическими нагрузками) при отсутствии данных за бесполезность предстоящего вмешательства. У отдельных асимптомных пациентов наличие предикторов быстрого прогрессирования симптоматики оправдывает раннее вмешательство, при условии, что риск процедуры низок.

7. Клапанные Центры с многопрофильными кардиологическими бригадами Heart Team, Клапанными Клиниками, комплексным оборудованием и достаточным объемом процедур необходимы для оказания высококачественной медицинской помощи и обеспечения надлежащей подготовки специалистов.

8. Тщательное наблюдение за симптоматическим статусом, размером ЛЖ/ПЖ и их функцией является

обязательным у асимптомных пациентов с тяжелой КБС, если вмешательство еще не показано.

9. При наличии ФП, НОАК противопоказаны пациентам с клинически значимым МС или механическими протезами. Для профилактики инсульта у пациентов, кому требуется назначение ОАК, НОАК рекомендуется предпочтительнее АВК у пациентов с АС, АН и МН или биопротезами в аортальной позиции после более чем 3 мес. после их имплантации.

АН

10. Исследование АН требует тщательной оценки потенциально связанной с ней дилатации аорты, для определения сроков и вида хирургического лечения.

АС

11. Диагностика тяжелого АС требует комплексной оценки градиентов давления (наиболее надежные показатели), ПАК, степени кальцификации клапана, характера потока и функции ЛЖ.

12. Выбор наиболее подходящего способа вмешательства Heart Team должен учитывать клинические характеристики (возраст и предполагаемую продолжительность жизни, общее состояние), анатомические характеристики, относительные риски ХПАК и TAVI, возможность трансфеморальной TAVI, опыт учреждения и данные о результатах лечения в клинике, а также предпочтения должным образом информированного пациента.

МН

13. Что касается визуализации, рутинное измерение EROA является важной частью обследования с целью количественной оценки и стратификации риска у пациентов с ПМН. Для определения основного механизма ПМН 3D-ЧП-ЭхоКГ является более точной, чем 2D-ЭхоКГ. МРТ полезна, когда ЭхоКГ-оценка тяжелой степени ПМН не дает окончательных результатов.

14. Хирургическое вмешательство на МК является предпочтительным методом лечения при ПМН, если ожидается достижение стойкого надежного результата. TEER является безопасной, но менее эффективной альтернативой, которая может быть рассмотрена у пациентов с противопоказаниями к хирургическому лучению или высоким операционным риском.

15. У пациентов с тяжелой ВМН первым шагом должна быть медикаментозная терапия, основанная на доказательной базе (включая сердечную ресинхронизирующую терапию, если показано). В случае, если у пациента остаются симптомы: хирургическую коррекцию МН рекомендуется выполнять одновременно пациентам с показаниями к КШ или другой кардиохирургической операции. Изолированная операция на клапане может быть рассмотрена у некоторых пациентов. TEER следует рассматривать у пациентов, не подходящих для хирургического лечения и удовлетворяющих критериям, указывающим на высокую вероятность хорошего ответа на интервенционное лечение. Устройства вспомогательного кровообращения, трансплантация сердца или паллиативная помощь должны рассматриваться в качестве альтернативы у пациентов с терминальной стадией ЛЖ и/или ПЖ недостаточности.

МС

16. ЧМК в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи пациентам с тяжелым ревматическим МС и благоприятной анатомией клапана.

17. Принятие решения о типе вмешательства у пациентов с неблагоприятной анатомией все еще является предметом дискуссий и должно учитывать многие факторы, влияющие на прогноз ЧМК.

ТН

18. Значимая ТН требует раннего вмешательства с целью предотвратить вторичное повреждение ПЖ.

19. Вмешательство на ТК необходимо выполнять в случае операции на АК или МК. Изолированная хирургия тяжелой ВТН (с или без предшествующей операции на АК или МК) требует комплексной оценки основного заболевания, легочной гемодинамики и функции ПЖ.

Протезы клапанов сердца

20. Выбор между механическим и биологическим протезом должен быть ориентированным на пациента и также необходимо учитывать такие факторы, как характеристики пациента, показания к пожизненной антикоагуляции, вероятность и риски повторного вмешательства и предпочтения должным образом информированного пациента.

21. Клиническая оценка протезов клапанов должна проводиться ежегодно и как можно скорее при появлении новых симптомов.

15. Пробелы в доказательной базе

Ниже приведены основные пробелы в доказательной базе КБС:

Общие комментарии

1. Прогностическая ценность показателей, полученных с помощью МРТ, у пациентов с АН, АС и МН.

2. Инструменты для стратификации рисков при принятии решений о вмешательстве (включая предотвращение бесполезных вмешательств) и выбора типа вмешательства (TAVI или ХПАК для АС, пластика или протезирование при МН и АН).

3. У асимптомных пациентов с АН, АС и МН идентификация и оценка ранних маркеров дисфункции ЛЖ (биомаркеры, визуализация, мультимодальность), а также продолжающиеся в настоящее время продольные и трансляционные исследования.

4. Гендерные вопросы, касающиеся патофизиологии, показаний и сроков лечения.

5. Минимальные объемы процедур, необходимых для достижения оптимальных результатов вмешательства.

6. Безопасность и эффективность НОАК у пациентов с хирургическими или транскатетерными биопротезами в первые 3 мес. после имплантации.

7. Образование пациентов для совместного принятия решений и своевременного обследования.

8. Систематические эпидемиологические данные, касающиеся распространенности ревматической болезни сердца.

9. Популяризация данных о КБС.

АН

10. Потенциальные различия в риске аортальных осложнений в зависимости от подтипов аневризм аорты (локализации и морфологии), а также у пациентов с двустворчатыми АК.

11. Дальнейшая изучение ХПАК.

АС

12. Патофизиология прогрессирования и новых терапевтических целей для медикаментозного лечения.

13. Дальнейшие исследования роли вмешательства:

a. Срок службы транскатетерных клапанов сердца по сравнению с хирургическими биопротезами.

b. Роль вмешательства (ХПАК или TAVI) у асимптомных пациентов.

c. Роль TAVI у молодых пациентов с низким риском, пациентов с АС двустворчатого клапана, и пациентов с умеренным АС и нарушением функции ЛЖ.

d. Результаты повторного вмешательства (клапанного или коронарного) после TAVI или ХПАК.

e. Роль реваскуляризации у пациентов с тяжелым АС и бессимптомной сопутствующей ИБС.

МН

14. Связь между ПМН и внезапной сердечной смертью и желудочковыми аритмиями.

15. Роль генетического тестирования в пролапсе МК.

16. Дальнейшая оценка роли вмешательства:

a. Отдаленные результаты транскатетерного вмешательства.

b. Показания к транскатетерному вмешательству у пациентов с тяжелой ПМН с более низким хирургическим риском.

c. Потенциальное влияние вмешательства на МК (хирургическое вмешательство и транскатетерное вмешательство) на выживаемость у пациентов с ПМН.

d. Выбор критериев для определения кандидатов на TEER при ВМН (критерии тяжести, концепция “диспропорциональной МН”).

e. Роль новых вариантов транскатетерного лечения (аннулопластика, комбинированные методы пластики, протезирование клапана).

МС

17. Шкалы, предсказывающие результаты и осложнения ЧМК, особенно тяжелой МН.

18. Роль транскатетерной имплантации МК у пациентов с высоким риском, особенно у пациентов с тяжелым дегенеративным МС и КМК.

ТН

19. Количественная оценка тяжести ТН и оценка функции ПЖ.

20. Дальнейшие исследования роли вмешательства:

a. Критерии оптимального времени операции при ПТН.

b. Данные о клиническом воздействии, сроках и способах лечения изолированной тяжелой ВТН.

c. Критерии для сопутствующей операции на ТК во время операции на МК или АК у пациентов без тяжелой ТН.

d. Результаты и показания к транскатетерным вмешательствам на ТК.

Комбинированные и многоклапанные поражения

21. Дальнейшая оценка влияния на результаты и методы транскатетерного вмешательства и лучшее определение показаний к вмешательству.

Беременность

22. Оптимальная антикоагулянтная терапия беременных с механическими протезами клапанов сердца.

Внесердечные хирургические вмешательства

23. Оценка роли экстренной TAVI у пациентов с тяжелым АС, кому требуется внесердечное хирургическое вмешательство.

16. Чему нужно следовать и чему не нужно следовать?

Рекомендации	Класс[a]	Уровень[b]
Рекомендации по диагностике и лечению ИБС у пациентов с КБС		
Диагностика ИБС		
Рекомендуется выполнять КАГ перед клапанной хирургией у пациентов с тяжелой КБС и любым из следующих факторов: • сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; • подозрение на ишемию миокарда; • систолическая дисфункция ЛЖ; • мужчины старше 40 лет и женщины в постменопаузе; • один или несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.	I	C
Рекомендуется выполнять КАГ в рамках обследования при тяжелой ВМН.	I	C
Показания к реваскуляризации миокарда		
рекомендуется выполнять КШ пациентам с первичными показаниями к хирургическому лечению АК/МК/ТК и стенозом коронарных артерий >70% по диаметру.	I	C

Рекомендации по лечению ФП у пациентов с КБС		
Антикоагуляция		
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которые имеют показания к приему ОАК, назначение НОАК предпочтительнее АВК у пациентов с АС, АН и МН.	I	A
Использование НОАК не рекомендуется у пациентов с ФП и МС умеренной и тяжелой степени тяжести.	III	C
Рекомендации по хирургическим вмешательствам при (A) тяжёлой АН и (B) аневризмах корня и восходящего отдела аорты (независимо от степени АН)		
A) Тяжелая АН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить всем симптомным пациентам независимо от функции ЛЖ.	I	B
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить асимптомным пациентам с КСР ЛЖ >50 мм или КСР ЛЖ >25 мм/м^2 ППТ (у пациентов с небольшим размером тела) или ФВ ЛЖ в покое ⩽50%.	I	B
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным и асимптомным пациентам с тяжелой АН, которым планируется КШ или вмешательство на восходящей аорте или другом клапане	I	C
B) Аневризмы корня и восходящего отдела аорты (независимо от степени АН)		
Клапан- сохраняющее хирургическое лечение корня аорты рекомендуется выполнить молодым пациентам с дилатацией корня аорты, если она выполняется в экспертных центрах и когда ожидается надежный результат процедуры.	I	B
Хирургическое вмешательство на восходящем отделе аорты рекомендуется выполнить пациентам с синдромом Марфана с расширением корня аорты с максимальным диаметром восходящей аорты ⩾50 мм.	I	C
Рекомендации по определению показаний к хирургическому лечению при симптомном (A) и асимптомном (B) АС и по выбору метода вмешательства (C)		
A) Симптомный АС		
Вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым, высокоградиентным АС (средний градиент ⩾40 мм рт.ст., пиковая скорость ⩾4,0 м/с, ПАК ⩽1,0 см^2 (или ⩽0,6 см^2/м^2)).	I	B
Вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым, низкоскоростным (УИ ⩽35 мл/м^2), низкоградиентным АС (средний градиент <40 мм рт.ст.) с низкой ФВ (<50%), с подтвержденным сократительным резервом.	I	B
Вмешательство не рекомендуется выполнять у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, когда вмешательство вряд ли улучшит качество жизни или продлит жизнь более чем на 1 год.	III	C
B) Асимптомные пациенты с тяжелым АС		
Вмешательство показано асимптомным пациентам с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), не имеющей другой причины.	I	B
Вмешательство показано асимптомным пациентам с тяжелым АС и аномальным нагрузочным тестом с симптомами, ясно указывающими на АС.	I	C
C) Вид вмешательства		
Вмешательства на АК должны проводиться в Клапанных Центрах, которые заявляют о своем локальном опыте и о результатах, имеют активные программы интервенционной кардиологии и кардиохирургии и структурированный совместный подход к работе в составе Heart Team	I	C
Выбор Heart Team между хирургическим и транскатетерным вмешательством должен основываться на тщательной оценке клинических, анатомических и процедурных факторов, взвешивании рисков и преимуществ каждого подхода для отдельного пациента. Рекомендации Heart Team должны быть обсуждены с пациентом, который затем может сделать обоснованный выбор лечения.	I	C
ХПАК рекомендуется выполнить пациентам с низким риском хирургического вмешательства (<75 лет и STS-PROM/EuroSCORE II <4%), или пациентам, которые являются операбельными и неподходящими по каким-либо критериям для трансфеморальной TAVI.	I	B
TAVI рекомендуется выполнить пациентам старшего возраста (⩾75 лет) или тем, кто относится к группе высокого риска (STS-PROM/EuroSCORE II >8%) или не подходит для хирургического вмешательства.	I	A
ХПАК или TAVI рекомендуется выполнить остальным пациентам в соответствии с индивидуальными клиническими, анатомическими и хирургическими характеристиками.	I	B
D) Сопутствующие операции на АК во время других операции на сердце/восходящей аорте		
ХПАК рекомендуется выполнить пациентам с тяжелым АС, которым выполняется КШ или хирургическое вмешательство на восходящей аорте или другом клапане.	I	C
Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при тяжелой ПМН		
Выполнение пластики МК показана при ожидании стойкого надежного результата	I	B
Хирургическое вмешательство рекомендуется выполнить симптомным пациентам, которые подходят для операции и не относятся к категории высокого хирургического риска.	I	B
Хирургическое лечение выполнить асимптомным пациентам с дисфункцией ЛЖ (КСР ЛЖ ⩾40 мм и/или ФВ ЛЖ ⩽60%).	I	B
Рекомендации по определению показаний к оперативному вмешательству при хронической тяжелой ВМН		
Вмешательство на клапане рекомендуется выполнять только пациентам с тяжелой ВМН, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, подобранную согласно действующим рекомендациям (включая СРТ при наличии показаний). Решение должно приниматься в составе Heart Team	I	B
Пациенты с сопутствующим поражением коронарных артерий или другой кардиальной патологии, требующими вмешательства		
Операцию на клапане рекомендуется выполнять пациентам, которым планируется КШ или другая кардиохирургическая операция.	I	B

Рекомендации по ЧМК и хирургическому лечению МК при клинически значимом (умеренном или тяжелом) МС (ПОМК ⩽1,5 см^2)		
Рекомендуется выполнять ЧМК симптомным пациентам без противопоказаний к ЧМК.	I	B
Рекомендуется выполнять ЧМК всем симптомным пациентам, которым противопоказано хирургическое лечение или с высоким хирургическим риском.	I	C
Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство на МК симптомным пациентам, которые не подходят для ЧМК, но у которых очевидна польза от процедуры.	I	C
Рекомендации по вмешательствам при поражении ТК		
Рекомендации по ТС		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным пациентам с тяжелым ТС.	I	C
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелым ТС, которым выполняется хирургическое лечение клапанов левых камер сердца.	I	C
Рекомендации по ПТН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелой ПТН, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	C
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить симптомным пациентам с изолированной тяжелой ПТН без выраженной дисфункции ПЖ.	I	C
Рекомендации по ВТН		
Хирургическое лечение рекомендуется выполнить пациентам с тяжелой ВТН, которым выполняются операции на клапанах левых камер сердца.	I	B
Рекомендации по выбору искусственных клапанов сердца		
Механические протезы		
Имплантацию механического протеза рекомендуется выполнять по желанию информированного пациента и при отсутствии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии.	I	C
Имплантацию механического протеза рекомендуется выполнять пациентам с риском ускоренной структурной деградации клапана.	I	C
Биологические протезы		
Имплантацию биологического протез рекомендуется выполнять по желанию информированного пациента.	I	C
Имплантацию биопротеза рекомендуется выполнять, когда эффективная антикоагулянтная терапия маловероятна (низкая приверженность лечению, не всегда доступна) или противопоказана из-за высокого риска кровотечения (предыдущее крупное кровотечение, сопутствующие заболевания, низкая приверженность лечению, нежелание, образ жизни, профессия) и у тех пациентов, чья прогнозируемая продолжительность жизни меньше, чем предполагаемый срок работы протеза.	I	C
Имплантацию биопротеза рекомендуется выполнять при повторной операции по поводу тромбоза механического клапана, несмотря на адекватную длительную антикоагулянтную терапию.	I	C
Рекомендации по антитромботической терапии у пациентов, перенесших протезирование или пластику клапанов сердца, в периоперационном и послеоперационном периодах		
Антитромботическая терапия в периоперационном периоде		
Рекомендуется временная отмена АВК перед плановым хирургическим вмешательством с достижением МНО <1,5.	I	C
Бридж-терапия, когда требуется прерывание приема ОАК, рекомендуется пациентам с любыми из следующих показаний: • Механический протез клапана. • ФП в сочетании с умеренным-тяжелым МС. • ФП с CHA_2DS_2-VASc ⩾3 для женщин или ⩾2 для мужчин. • Острое тромботическое событие в течение предыдущих 4 нед. • Высокий риск острых тромбоэмболических событий.	I	C
В качестве бридж-терапии рекомендуется использование терапевтических доз НФГ или подкожное введение НМГ.	I	B
У пациентов с МПК рекомендуется начать или возобновить терапию АВК в первые сутки после операции.	I	C
Пациентам, которым выполнена клапанная хирургическая коррекция и у которых имеются показания для послеоперационной бридж-терапии, рекомендуется начать терапию НФГ или НМГ через 12-24 ч после операции.	I	C
Пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство, если есть показания для приема АСК, рекомендуется продолжать прием АСК в течение всего периоперационного периода.	I	C
У пациентов, которые подлежат хирургическому вмешательству на клапане и не имеют показаний к ОАК, но принимающих ДАТТ после недавнего ЧКВ (в течение 1 мес.), рекомендуется возобновить терапию ингибиторами $P2Y_{12}$ после операции, сразу как только не останется опасений по поводу высоких рисков кровотечения.	I	C
Пациенты с показаниями к антитромбоцитарной терапии		
После неосложненного ЧКВ или ОКС у пациентов, которым требуется длительный прием ОАК, рекомендуется раннее прекращение (⩽1 нед.) приема аспирина и продолжение двойной терапии ОАК и ингибитором $P2Y_{12}$ (предпочтительно клопидогрелом) на срок до 6 мес. (или до 12 мес. при ОКС), если риск тромбоза стента низкий или если риски кровотечения преобладают над рисками тромбоза стента, независимо от типа используемого стента.	I	B
Прекращение антитромбоцитарной терапии у пациентов, получающих ОАК, рекомендуется через 12 мес.	I	B
Хирургическое протезирование клапана		
ОАК с использованием АВК рекомендуется пожизненно всем пациентам с МПК.	I	B
Для пациентов с АВК рекомендуется самостоятельный контроль МНО при условии проведения соответствующего обучения и контроля качества.	I	B

ОАК рекомендуется пациентам, которым выполняется хирургическая имплантация БПК, при наличии других показаний для антикоагуляции.	I	C
НОАК не рекомендуются пациентам с механическими протезами клапанов.	III	B
TAVI		
Рекомендуется пожизненный прием ОАК после TAVI пациентам, у которых есть другие показания для ОАК.	I	B
Пожизненная антитромбоцитарная монотерапия рекомендуется после TAVI пациентам без исходных показаний для ОАК.	I	A
Рутинное применение ОАК не рекомендуется после TAVI пациентам без исходных показаний к ОАК.	III	B
Рекомендации по ведению пациентов с дисфункцией искусственного клапана сердца		
Тромбоз механического протеза		
Рекомендуется выполнить экстренное или срочное протезирование клапана в случае обструктивного тромбоза у критически тяжелых больных без серьезной сопутствующей патологии.	I	B
Тромбоз биологического протеза		
При тромбозе биопротеза рекомендуется антикоагулянтная терапия с использованием АВК и/или НФГ перед решением вопроса о повторном вмешательстве.	I	C
Гемолиз и парапротезная фистула		
Повторную операцию рекомендуется выполнить, если парапротезный ток крови ассоциирован с эндокардитом, или вызывает гемолиз, требующий повторных переливаний крови, или приводит к симптомам выраженной СН.	I	C
Дисфункция биопротеза		
Повторную операцию рекомендуется выполнить симптомным пациентам со значительным увеличением транспротезного градиента (после исключения тромбоза клапана) или тяжелой недостаточностью.	I	C

Примечание: [a] — класс рекомендаций, [b] — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, АС — аортальный стеноз, АСК — ацетилсалициловая кислота, БПК — биологический протез клапана, ВМН — вторичная митральная недостаточность, ВТН — вторичная трикуспидальная недостаточность, ДААТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронарная ангиография, КБС — клапанная болезнь сердца, КСР — конечный систолический размер, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, МНО — международное нормализованное соотношение, МПК — механический протез клапана, МС — митральный стеноз, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПАК — площадь аортального клапана, ПЖ — правый желудочек, ПМН — первичная митральная недостаточность, ПОМК — площадь отверстия митрального клапана, ППТ — площадь поверхности тела, ПТН — первичная трикуспидальная недостаточность, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТК — трикуспидальный клапан, ТС — трикуспидальный стеноз, УИ — ударный индекс, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХПАК — хирургическое протезирование аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧМК — чрескожная митральная комиссуротомия, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

17. WEB-дополнения

Дополнительные данные с дополнительными рисунками, таблицами и текстом, дополняющими полный текст, доступны на веб-сайте European Heart Journal и через веб-сайт ESC по адресу www.escardio.org/guidelines.

18. Информация об авторах

Авторы/члены Рабочей группы: Fabien Praz, Department of Cardiology, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; **Milan Milojevic**[1], Department of Cardiac Surgery and Cardiovascular Research, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade, Serbia and Department of Cardiothoracic Surgery, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; **Stephan Baldus**, Heart Centre, Department of Cardiology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany; **Johann Bauersachs**, Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; **Davide Capodanno**, Division of Cardiology, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico 'Gaspare Rodolico — San Marco', Catania, Italy; **Lenard Conradi**[1], Department of Cardiovascular Surgery, University Heart and Vascular Centre Hamburg, Hamburg, Germany; **Michele De Bonis**[1], Department of Cardiac Surgery, IRCCS San Raffaele Hospital, 'Vita-Salute' San Raffaele University, Milan, Italy; **Ruggero De Paulis**[1], Cardiac Surgery Department, European Hospital, Unicamillus International Medical University, Rome, Italy; **Victoria Delgado**, Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands; **Nick Freemantle**[1], Institute of Clinical Trials and Methodology, University College London, London, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University Hospital, Brest, France; **Kristina H. Haugaa**, Department of Cardiology, Oslo University Hospital and University of Oslo, Oslo, Norway; **Anders Jeppsson**[1], Department of Cardiothoracic Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; **Peter Jüni**, Applied Health Research Centre (AHRC), Li Ka Shing Knowledge Institute of St. Michael's Hospital, Department of Medicine and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Canada; **Luc Pierard**, Cardiology, University of Liège, Liège, Belgium; **Bernard D. Prendergast**, Department of Cardiology, St Thomas' Hospital and Cleveland Clinic London, London, United Kingdom; **J. Rafael Sádaba**[1], Department of Cardiac Surgery, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain; **Christophe Tribouilloy**, Department of Cardiology, Amiens University Hospital, Amiens, France; **Wojtek Wojakowski**, Cardiology and Structural Heart Diseases, Medical University of Silesia, Katowice, Poland.

19. Приложения

В Группу подготовки научных документов ESC/EACTS входят рецензенты и Национальные кардиологические общества ESC.

Рецензенты: Franz-Josef Neumann (ESC Review Coordinator) (Germany), Patrick Myers[1] (EACTS Review Coordinator) (Switzerland), Magdy Abdelhamid (Egypt), Stephan Achenbach (Germany), Riccardo Asteggiano (Italy), Fabio Barili[1] (Italy), Michael A. Borger (Germany), Thierry Carrel[1] (Switzerland), Jean-Philippe Collet (France), Dan Foldager (Denmark), Gilbert Habib (France), Christian Hassager (Denmark), Alar Irs[1] (Estonia), Bernard Iung (France), Marjan Jahangiri[1] (United Kingdom), Hugo A. Katus (Germany), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Steffen Massberg (Germany), Christian E. Mueller (Switzerland), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Philippe Pibarot (Canada), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marco Roffi (Switzerland), Andrea Rubboli (Italy), Evgeny Shlyakhto (Russia), Matthias Siepe[1] (Germany), Marta Sitges (Spain), Lars Sondergaard (Denmark), Miguel Sousa-Uva[1] (Portugal), Guiseppe Tarantini (Italy), Jose Luis Zamorano (Spain).

Национальные кардиологические общества ESC, которые активно участвовали в процессе пересмотра 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца: Algeria: Algerian Society of Cardiology, Yasmina Benchabi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Aram Chilingaryan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Yasmin Rustamova; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Vadim Shumavets; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Patrizio Lancellotti; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajic; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Diana Trendafilova-Lazarova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Jure Samardzic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Maria Karakyriou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Tomáš Paleček; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jordi Sanchez Dahl; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Marwa Sayed Meshaal; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Kairit Palm; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Marko Virtanen; **France:** French Society of Cardiology, Claire Bouleti; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Bakhutashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Stephan Achenbach; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Maria Boutsikou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Attila Béla Kertész; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Ragnar Danielsen; **Israel:** Israel Heart Society, Yan Topilsky; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Paolo Golino; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Rustem Tuleutayev; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Shpend Elezi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Sigita Glaveckaite; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Rouguiatou Sow; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Montenegro**: Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco**: Moroccan Society of Cardiology, Aicha Aouad; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Renée van den Brink; **North Macedonia**: North Macedonian Society of Cardiology, Emilija Antova; **Norway**: Norwegian Society of Cardiology, Jan Otto Beitnes; **Poland**: Polish Cardiac Society, Andrzej Ochala; **Portugal**: Portuguese Society of Cardiology, Regina Ribeiras; **Romania**: Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russian Federation**: Russian Society of Cardiology, Olga Irtyuga; **Serbia**: Cardiology Society of Serbia, Branislava Ivanovic; **Slovakia**: Slovak Society of Cardiology, Iveta Simkova; **Spain**: Spanish Society of Cardiology, González Gómez; **Sweden**: Swedish Society of Cardiology, Giovanna Sarno; **Switzerland**: Swiss Society of Cardiology, Giovanni B. Pedrazzini; **Syrian Arab Republic**: Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia**: Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Lilia Zakhama; **Turkey**: Turkish Society of Cardiology, Levent Korkmaz; **Ukraine**: Ukrainian Association of Cardiology, Sergii Cherniuk; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**: British Cardiovascular Society, Mohammed Y. Khanji; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Islamjan Sharipov.

Комитет ESC по Практическим Рекомендациям (CPG): Colin Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Iung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Lis Neubeck (United Kingdom), Jens Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan),Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Совет EACTS: Friedhelm Beyersdorf (Germany), Lorenzo Galletti (Italy), Mark Hazekamp (Netherlands), Peter Licht (Denmark), Patrick Myers (Switzerland), Patrick Perier (Germany), Richard Prager (United States of America), Eric Roessner (Germany), J. Rafael Sádaba (Spain), Matthias Siepe (Germany), Konstantinos Tsagakis (Germany), Alicja Zientara (United Kingdom).

Литературные ссылки доступны в соответствующем разделе на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

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



Председатель редакционного совета

Шляхто Евгений Владимирович



Главный редактор

Дупляков Дмитрий Викторович

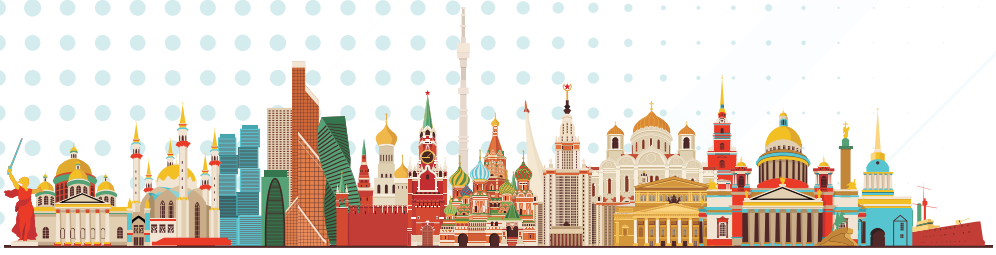






Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ