

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с ОКС (Combi-LLT ACS)

Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной АГ

Распространенность нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа

Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с ФП после электрической кардиоверсии

Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения

Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ

Дефицит железа у больных с ИБС

Комитет РКО по работе с ВУЗами страны

К вопросу о новом Федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования по специальности "Кардиология"



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

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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
РИНЦ (ядро), RSCI

Полнотекстовые версии

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

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

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

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

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

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

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

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 27 (S4) 2022, (4-2022)

издается с 1996 г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ И СОВЕТА

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

Павлова Т. В. (Самара) д.м.н., доцент

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

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

Муллова И. С. (Самара) к.м.н.

Намитокоев А. М. (Краснодар) к.м.н.

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Явелов И. С. (Москва) д.м.н.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:

111539, Москва,
ул. Вешняковская, д. 23,
Больница № 15, кафедра терапии
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белан И. А. (Краснодар)

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

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

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

Керчева М. А. (Томск) к.м.н.

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

Лебедев Д. И. (Томск) к.м.н.

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

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

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

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

Таран И. Н. (Кемерово) к.м.н.

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

Энгиноев С. Т. (Астрахань)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Riccardo Asteggiano (Италия) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Норвегия) MD, PhD

Paulus Kirchhof (Великобритания) MD, PhD

Ryotr Platonov (Швеция) MD, PhD

Elena Surkova (Великобритания) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Греция) MD, PhD

Cai Benzhi (Китайская Народная Республика) PhD,
Professor

Lemin Zheng (Китайская Народная Республика) PhD

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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 Science Citation Index**

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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 27 (S4) 2022, (4-2022)

founded in 1996

CHAIRMAN OF ADVISORY BOARD

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

EDITOR-IN-CHIEF

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Tatiana V. Pavlova (Samara) MScD

Naufal Zagidullin (Ufa) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Irina S. Mullova (Samara) PhD

Alim M. Namitokov (Krasnodar) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

ASSOCIATE EDITORS

Oleg V. Averkov (Moscow) Professor

Sergey R. Gilyarevsky (Moscow) Professor

Irina V. Gubareva (Samara) MScD

Igor V. Zhiron (Moscow) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) PhD

Anton R. Kiselev (Saratov) MScD

Lyudmila S. Korostovtseva (St. Petersburg) PhD

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) MScD

Maksim V. Menzorov (Ulyanovsk) MScD

Irina A. Starodubtseva (Voronezh) MScD

Raisa I. Stryuk (Moscow) Professor

Vasilii S. Chulkov (Chelyabinsk) MScD

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

Igor S. Yavelov (Moscow) MScD

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

Editorial office:

111539, Moscow,
23 Veshnyakovskaya str.,
Hospital № 15,
Department of Therapy
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

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

ADVISORY BOARD

Inna A. Belan (Krasnodar)

Tatiana V. Vavilova (St. Petersburg) Professor

Svetlana V. Garkina (St. Petersburg) PhD

Dmitry A. Zateyshchikov (Moscow) Professor

Maria A. Kercheva (Tomsk) PhD

Yulia V. Kotovskaya (Moscow) Professor

Denis I. Lebedev (Tomsk) PhD

Simon Matskeplishvili (Moscow) Professor,
Corresponding member of RAS

Daria V. Ryzhkova (St. Petersburg) Professor RAS

Igor V. Sergienko (Moscow) Professor

Anzhela E. Soloveva (St. Petersburg) PhD

Irina N. Taran (Kemerovo) PhD

Yury G. Shvarts (Saratov) Professor

Soslan T. Enginoyev (Astrahan)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Riccardo Asteggiano (Italy) MD, PhD, FESC

Dan Atar (Norway) MD, PhD

Paulus Kirchhof (United Kingdom) MD, PhD

Pyotr Platonov (Sweden) MD, PhD

Elena Surkova (United Kingdom) MBBS MD PhD

Panos Vardas (Greece) MD, PhD

Cai Benzhi (People's Republic of China) PhD, Professor

Lemin Zheng (People's Republic of China) PhD

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

7 Address to the readers

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В.
Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования

8 *Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V.*
Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol

Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В.
Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

15 *Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V.*
Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension

Лихачев-Мищенко О. В., Корниенко А. А., Корниенко Н. А., Кадян Э. Г., Хаишева Л. А., Шлык С. В.
Распространенность нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа

23 *Likhachev-Mishchenko O. V., Kornienko A. A., Kornienko N. A., Kadyan E. G., Khaisheva L. A., Shlyk S. V.*
Prevalence of cardiac arrhythmias among patients undergoing chronic hemodialysis

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

CLINICAL CASES

Ситкова Е. С., Сморгон А. В., Баталов Р. Е., Андреев А. А., Попов С. В.
Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии

30 *Sitkova E. S., Smorgon A. V., Batalov R. E., Andreev A. A., Popov S. V.*
Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report

Гончарова Д. Ю., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Муллова И. С., Дупляков Д. В.
Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения

35 *Goncharova D. Yu., Bikbaeva G. R., Tuxhatova A. A., Mullova I. S., Duplyakov D. V.*
Apical hypertrophic cardiomyopathy as a mask of acute coronary syndrome: a case series

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Маратов Д. И., Васичкина Е. С.
Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ

42 *Alekseeva D. Yu., Kofeynikova O. A., Marapov D. I., Vasichkina E. S.*
Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis

Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р.
Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца

51 *Khastieva D. R., Khasanov N. R.*
Iron deficiency in patients with coronary artery disease

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Григорьева Н. Ю.
Комитет Российского кардиологического общества по работе с ВУЗами страны

58 *Grigorieva N. Yu.*
Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Russian Universities

Губарева Е. Ю.

Комитет Российского кардиологического общества по образовательной деятельности и молодежной политике

Барбараш О. Л., Кузнецова Т. Ю. от имени Комитета Российского кардиологического общества по работе с медицинскими высшими учебными заведениями Российской Федерации

Подготовка высокопрофессионального врача специалиста кардиолога в современных условиях: миф или реальность? К вопросу о новом Федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования по специальности "Кардиология"

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале. Образование в 2022 году

61 *Gubareva E. Yu.*
Committee of the Russian Society of Cardiology for Academic Activities and Youth Policy

63 *Barbarash O. L., Kuznetsova T. Yu. on behalf of the Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Medical Higher Educational Institutions of the Russian Federation*
Training of a highly professional cardiologist in modern conditions: myth or reality? On the issue of the updated Federal State Educational Standard of Higher Education in the Cardiology

69 Russian Journal of Cardiology. Education: contents for 2022

Глубокоуважаемые коллеги!

Представление 4-го номера "Российского кардиологического журнала. Образование" считаю важным начать с раздела, посвященного организационным вопросам кардиологической помощи в субъектах Российской Федерации и созданию при Российском кардиологическом обществе (РКО) двух комитетов по работе с ВУЗами страны и по образовательной деятельности и молодежной политике. В частности, приводится интересный анализ научных тенденций по кардиологии в ВУЗах страны, работа над контентом аккредитационных материалов по специальности "кардиология" в соответствии с новым профессиональным стандартом врача-кардиолога, подготовка материалов по усовершенствованию программ ординатуры и повышения квалификации по кардиологии. Ряд вопросов предлагается обсудить на сайте РКО. Комитетом организован конкурс на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках научных проектов ВУЗов, который предлагается проводить ежегодно. Комитетом по образовательной деятельности и молодежной политике подготовлен текст политики комитета с размещением на сайте РКО, создана рабочая группа по актуальному направлению "сестринское дело" с информированием региональных отделений о создании таких групп в регионах, проведен ряд образовательных мероприятий, реализуются новые проекты, в т.ч. на английском языке, пересмотрены критерии рейтинга молодых кардиологов для выделения им грантов на ведущих кардиоконгрессах.

Раздел оригинальных статей открывает опубликованный дизайн нового актуального научного рандомизированного исследования по оценке сравнительной комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки по данным мультиспиральной компьютерной томографии в не-инфарктсвязанных артериях у больных с острым коронарным синдромом. Через 52 недели будем ждать опубликованных материалов данного интересного исследования. Обращает на себя внимание работа по изучению выраженности гипертрофии миокарда у больных с резистентной артериальной гипертензией в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии. Авторами выявлены новые механизмы ремоделирования миокарда, связанные с фактором роста фибробластов-23 (FGF23). В работе по изучению распространенности нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа, установлено, что пожилой возраст, повышенная преднагрузка и более низкий сердечный выброс независимо определяют



возникновение таких клинически значимых аритмий, как фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца.

В разделе клинические случаи опубликованы две статьи, представляющие интересные наблюдения сложной диагностики все чаще встречающегося в нашей практике синдрома такоцубо, развившегося после электрической кардиоверсии, где только комплексный клиничко-инструментальный подход при динамическом наблюдении позволил верифицировать правильный диагноз, и два случая апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии, протекающих под маской острого коронарного синдрома с "чистыми" коронарными сосудами.

Безусловный интерес представляют опубликованные в обзоре литературы два системных анализа. В первом, посвященном клиническим особенностям фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции, приводится следующая информация: наследственность по аритмогенной кардиомиопатии установлена в 90% случаев, у каждого второго пациента регистрируются симптомы заболевания (сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, синкопальные состояния). Отмечена высокая частота случаев внезапной сердечной смерти и внезапной остановки сердца — 7,1% и 5,1%, соответственно, что диктует необходимость своевременной установки диагноза и имплантации кардиовертера-дефибриллятора. В другом системном анализе указывается, что большинство исследований, проведенных к сегодняшнему дню, свидетельствуют о негативном влиянии дефицита железа на структуру и функцию сердца, качество жизни и прогнозы пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таким образом, весь публикационный материал номера имеет большую научно-практическую значимость и будет по достоинству оценен нашими уважаемыми читателями.

Якушин Сергей Степанович,
д.м.н., профессор

Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования

Ковальская А. Н.¹, Бикбаева Г. Р.², Дупляков Д. В.^{1,2}

Цель. Изучить влияние высокодозной комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (iPCSK9)) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек, оцененных с помощью мультимодальной визуализации (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий и оптической когерентной томографии (ОКТ) коронарных артерий у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС)).

Материал и методы. В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование планируется включить 120 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС. Всем пациентам будет выполнено чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии, а также проведена интракоронарная визуализация с помощью оптической когерентной томографии одной-двух не-инфаркт-связанных артерий. В период госпитализации пациенты будут получать стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг в сут.

Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) ($\leq 1,4$ ммоль/л) спустя 1 мес. после развития инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии, на втором визите будут рандомизированы на две группы. Группа 1 — прием iPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг). Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов. Кроме этого, на втором визите пациентам будет проведена МСКТ коронарных артерий, оценка индекса CAVI и лабораторное исследование (общий анализ крови (нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR)), липидный профиль, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), Тропонин I, Galectin-3, высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL)). Общая длительность наблюдения составит 52 нед., согласно графику визитов. На финальном визите пациентам будет проводиться МСКТ коронарных артерий, оценка индекса CAVI и лабораторного статуса (NLR, липидный профиль, АЛТ, АСТ, Тропонин I, Galectin-3, всч-СРБ, MMP-9, TIMP-1, NGAL).

Первичная конечная точка: уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-инфаркт-связанных коронарных артериях.

Вторичные конечные точки: смерть, тромбоз/рестеноз стента, нефатальный инфаркт миокарда, повторные госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, повторная реваскуляризация; динамика липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды) на фоне максимальной комбинированной терапии статин + iPCSK9 или статин + эзетимиб; динамика биомаркеров миокардиального повреждения (Тропонин I), воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, Galectin-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

Заключение. Наше исследование позволит впервые сравнить и оценить влияние iPCSK9 и эзетимиба в комбинации с высокими дозами статинов на

уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-инфаркт-связанных коронарных артериях у пациентов с ОКС, подвергнувшихся чрескожному коронарному вмешательству, а также оценить диагностическую ценность биомаркеров воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, Galectin-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

Ключевые слова: уязвимость, атеросклеротическая бляшка, биомаркеры, индекс CAVI, PCSK9, эзетимиб, статины.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ковальская А. Н.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, всч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМ — инфаркт миокарда, ИСА — инфаркт-связанная артерия, iPCSK9 — ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, GAL-3 — галектин 3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

Рукопись получена 08.11.2022

Рецензия получена 12.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022



Для цитирования: Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В. Влияние комбинированной гиполипидемической терапии на уязвимость атеросклеротической бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом (Combi-LLT ACS): протокол рандомизированного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282. EDN GMEGHHS

Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol

Kovalskaya A. N.¹, Bikbaeva G. R.², Duplyakov D. V.^{1,2}

Aim. To study the effect of high-dose combined lipid-lowering therapy (statins + ezetimibe vs statins + PCSK9 inhibitors) on plaque vulnerability assessed using multimodal imaging (coronary computed tomography angiography (CCTA) and optical coherence tomography, as well as biomarkers in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This open, prospective, randomized, single-center study will include 120 patients admitted urgently with an ACS. All patients will undergo percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery, as well as intracoronary imaging using optical coherence tomography of one or two non-infarct-related arteries. During hospitalization, patients will receive standard therapy for ACS according to clinical guidelines, while statins will initially be prescribed at a maximum dosage of atorvastatin 80 mg/rosuvastatin 40 mg.

Patients who showed high compliance and did not reach the target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) values ($\leq 1,4$ mmol/l) 1 month after myocardial infarction/unstable angina at the second visit will be randomized into two groups. Patients of group 1 will receive PCSK9 inhibitors (alirocumab 150 mg by subcutaneous injection once every 2 weeks or evolocumab 140 mg by subcutaneous injection once every 2 weeks) in addition to maximum statin therapy (atorvastatin 80 mg/rosuvastatin 40 mg), while group 2 participants will take ezetimibe at a dose of 10 mg in combination with the maximum dose of statins. In addition, at the second visit, patients will undergo CCTA, assess the cardio-ankle vascular index (CAVI) index and laboratory tests (complete blood count (neutrophil-to-lymphocyte ratio NLR), lipid profile, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), Troponin I, Galectin-3, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Total follow-up will last 52 weeks. At the final visit, patients will undergo CCTA, assessment of the CAVI index and laboratory status (NLR, lipid profile, ALT, AST), Troponin I, Galectin-3, hs-CRP, MMP-9, TIMP-1, NGAL).

Primary endpoint: reduction in plaque vulnerability according CCTA in non-infarct-related coronary arteries

Secondary endpoints: death, stent thrombosis/restenosis, non-fatal myocardial infarction, readmissions with progressive angina, repeat revascularization; changes

of the lipid profile (total cholesterol, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) against the background of maximum combination therapy with statin + PCSK9 inhibitors or statin + ezetimibe; changes of the biomarkers of cardiac injury (Troponin I), inflammation (NLR, hs-CRP, NGAL, Galectin-3) and matrix remodeling (MMP-9, TIMP-1).

Conclusion. Our study will allow for the first time to compare and evaluate the effect of both PCSK9 inhibitors and ezetimibe in combination with high-dose statin therapy on reducing the plaque vulnerability according to CCTA in non-infarction-related coronary arteries in patients with ACS undergoing percutaneous coronary intervention, as well as to evaluate the diagnostic value of inflammatory biomarkers (NLR, hs-CRP, NGAL, Galectin-3) and matrix remodeling (MMP-9, TIMP-1).

Keywords: vulnerability, atherosclerotic plaque, biomarkers, CAVI index, PCSK-9, ezetimibe, statins.

Relationships and Activities: none.

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

Kovalskaya A. N.* ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
kovalskaya.an@gmail.com

Received: 08.11.2022 **Revision Received:** 12.11.2022 **Accepted:** 21.11.2022

For citation: Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V. Effect of combined lipid-lowering therapy on atherosclerotic plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome (Combi-LLT ACS): randomized trial protocol. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5282. doi:10.15829/1560-4071-2022-5282. EDN GMEGHS

Ключевые моменты

- Кроме различных способов визуализации предложены биомаркеры воспаления и матрично-ремоделирования для выявления уязвимых бляшек.
- Влияние высокодозной комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + ингибиторы PCSK9) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек может быть оценено с помощью мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий и оптической когерентной томографии, а также биомаркеров у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

В основе развития ишемической болезни сердца лежит, как правило, атеросклероз. Большой липидный пул, тонкая фиброзная покрывка и выраженная воспалительная клеточная инфильтрация — важ-

Key messages

- In addition to various imaging methods, biomarkers of inflammation and matrix remodeling have been proposed to identify vulnerable plaques.
- The impact of combined high-dose lipid-lowering therapy (statins + ezetimibe vs statins + PCSK9 inhibitors) on atherosclerotic plaque vulnerability characteristics can be assessed using computed tomography coronary angiography and optical coherence tomography, as well as biomarkers in patients with acute coronary syndrome.

ные характеристики атеросклеротических бляшек, указывающих на склонность к разрыву и высокий риск развития фатальных коронарных событий. За дестабилизацию бляшек отвечает не только изменение их липидного состава, но и инфильтрация иммуновоспалительными клетками и деградация внеклеточного матрикса сосудистой стенки, а также

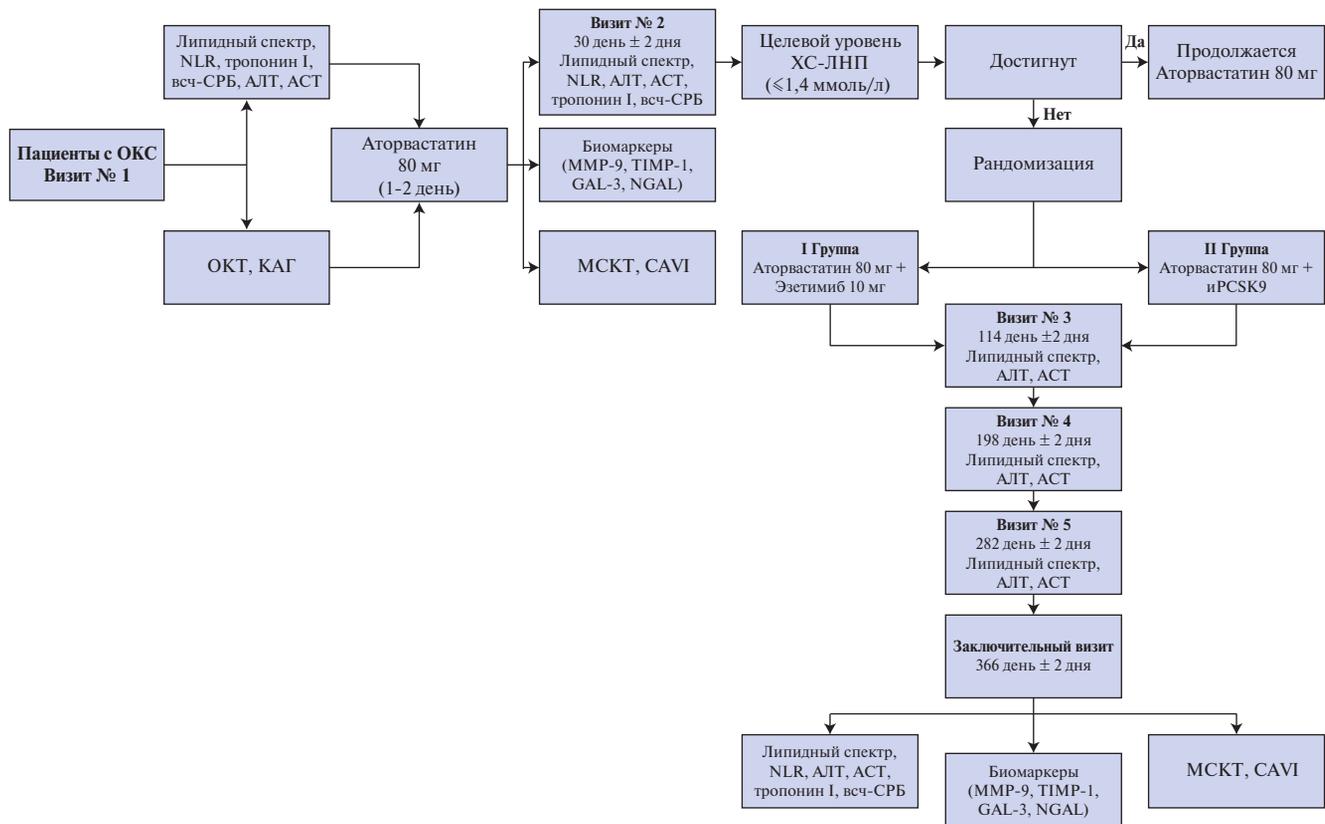


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, всч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, иPCSK9 — ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9, КАГ — коронарография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, САVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, GAL-3 — галектин 3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, TIMP-1 — тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа.

активная воспалительная реакция и неоваскуляризация бляшки [1, 2]. Немаловажна роль в этом процессе маркеров матриксного ремоделирования (матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (TIMP-1)), миокардиального фиброза и воспаления сосудистой стенки (галектин 3 (GAL-3), высокочувствительный С-реактивный белок (всч-СРБ), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL)) [3-14]. В последние годы активно развивается направление кардиоваскулярной визуализации — внутрисосудистый ультразвук, магнитный резонанс высокого разрешения, позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография, оптическая когерентная томография (ОКТ), которые позволяют получать представление об характеристиках уязвимых бляшек *in vivo* [15].

Лечение дислипидемии как основного фактора развития атеросклероза является ключевым компонентом первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний

день активно используются 3 группы препаратов для снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП): ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы (статины) как препараты первой линии, блокатор всасывания молекул холестерина в тонком кишечнике (эзетимиб) применяется в качестве терапии второй линии у пациентов, которые либо не переносят статины, либо не могут достичь желаемого снижения уровня ХС-ЛНП, несмотря на максимально переносимую терапию статинами. Если требуется дальнейшее снижение уровня ХС-ЛНП, рекомендуется поэтапный подход с использованием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (иPCSK9) — алирокумаба или эволокумаба на основании результатов исследований FOURIER и ODYSSEY OUTCOMES [16, 17].

Цель исследования — изучить влияние высокодозной комбинированной гиполипидемической терапии (статины + эзетимиб vs статины + иPCSK9) на характеристики уязвимости атеросклеротических бляшек, оцененных с помощью мультимодальной ви-

зуализации (мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий и ОКТ), а также биомаркеров у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).

Материал и методы

Дизайн исследования. В открытое проспективное рандомизированное одноцентровое исследование планируется включить 120 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (рис. 1). Всем пациентам будет выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-связанной артерии (ИСА), а также проведена интракоронарная визуализация с помощью ОКТ одной-двух не-ИСА. В период госпитализации пациенты будут получать стандартную терапию ОКС согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке, аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг. Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений ХС-ЛНП ($>1,4$ ммоль/л) спустя 1 мес. после развития инфаркта миокарда (ИМ)/нестабильной стенокардии, на 2 визите будут рандомизированы на 2 группы. Группа 1 — прием иPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке. Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и этическим аспектам Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации, п. 15 ст. 37 ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом, зарегистрирован на ClinicalTrials.gov.

Критерии включения. Пол (любой); возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия или ИМ) по крайней мере с одним стенозом коронарной артерии, требующим проведения ЧКВ; давность ИМ до 24 ч; одна-две не-ИСА (диаметр просвета коронарной артерии по данным коронарографии $<50\%$ и отсутствие необходимости в реваскуляризации в течение следующих 6 мес. по мнению исследователя); отсутствие приема статинов в течение не <3 (6) мес. до индексного ОКС; отсутствие целевого уровня ХС-ЛНП на первом визите; не достижение целевого уровня ХС-ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л на втором визите; подписанное информированное согласие

Критерии не включения: перенесенный ранее ИМ; реваскуляризация в анамнезе (ЧКВ/аортокоронарное шунтирование); наличие стенозов не-ИСА $\geq 50\%$; многососудистое поражение, в т.ч. значимый стеноз

ствола левой коронарной артерии, фракция выброса по Симпсону $<40\%$; Killip III-IV ст.; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA; значительная кальцификация или извитость коронарных артерий; ограничивающие проведение ОКТ; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества; непереносимость статинов, аспирина, блокаторов P2Y₁₂; пациенты, которые ранее получали ингибиторы PCSK9 и/или эзетимиб; лечение системными стероидами или системным циклоспорином в течение последних 3 мес.; коллагенозы и воспалительные заболевания; онкологические заболевания в течение последних 5 лет; запланированное оперативное вмешательство в течение 3 мес.; лица, страдающие психическими расстройствами; беременность; период грудного вскармливания.

Включение в исследование. Всем пациентам, поступившим в экстренном порядке с ОКС, в первые сутки будут выполнены общеклинические анализы крови, мочи, в т.ч. кровь на аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), тропонин I, всч-СРБ, липидный спектр, будет проведена коронарография с последующим ЧКВ-ИСА, а также возможно проведение интракоронарной визуализации с помощью ОКТ одной-двух не-ИСА. В период госпитализации и далее во время всего периода наблюдения пациенты будут получать стандартную терапию ИМ/нестабильной стенокардии согласно клиническим рекомендациям, при этом статины исходно будут назначены в максимальной дозировке аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг.

На этапе отбора в исследование пациенту, который соответствует критериям включения/исключения, описывается цель и задачи исследования, подробно разъясняются все риски и польза от участия. В случае согласия участвовать в исследовании, пациент подписывает 2 экземпляра информированного согласия и получает один из них на руки. Данные каждого участника исследования заносятся в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты пациента.

Рандомизация. Пациенты, показавшие высокую комплаентность и не достигшие целевых значений ХС-ЛНП ($\leq 1,4$ ммоль/л) спустя 1 мес. после развития ИМ/нестабильной стенокардии, на 2 визите будут рандомизированы методом случайных чисел на две группы по 50-60 пациентов каждая. Группа 1 — прием иPCSK9 (алирокумаб в дозе 150 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед. или эволокумаб 140 мг путем подкожной инъекции 1 раз в 2 нед.) в дополнение к статинотерапии в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/розувастатин 40 мг). Группа 2 — прием эзетимиба в дозе 10 мг в комбинации с максимальной дозой статинов. Кроме этого, на 2 визите

пациентам будет проведено МСКТ коронарных артерий, оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лабораторное исследование (кровь на липидный профиль, АЛТ, АСТ, тропонин I, GAL-3, MMP-9, TIMP-1, всч-СРБ, NGAL, NLR) [18, 19].

Конечные точки. Первичная конечная точка: уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-ИСА коронарных артериях. Вторичные конечные точки: смерть, тромбоз/рестеноз стента, нефатальный ИМ, повторные госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, повторная реваскуляризация; динамика липидного спектра (общий холестерин, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, триглицериды) на фоне максимальной комбинированной терапии статин + иPCSK9 или статин + эзетимиб; динамика биомаркеров миокардиального повреждения (Тропонин I), воспаления (NLR, всч-СРБ, NGAL, GAL-3) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

Наблюдение в отдалённом периоде. Общая длительность наблюдения — 52 нед., согласно графику визитов (каждый месяц с пациентом будет проводиться телемедицинская консультация, визит с целью контроля эффективности и безопасности запланирован каждые 3 мес., где будет проводиться анализ крови на липидный спектр, АЛТ, АСТ, ОАК (NLR); у пациентов, получающих иPCSK9 промежуточный контроль — каждые 2 нед. во время инъекции препарата). На финальном визите спустя 12 мес. пациентам будет проводиться МСКТ, оценка индекса CAVI и лабораторного статуса (липидный профиль, тропонин I, GAL-3, MMP-9, TIMP-1, всч-СРБ, NGAL, NLR).

Будут проанализированы следующие нежелательные явления при приеме препаратов: в группе эзетимиба — головная боль, боли в животе, диарея, запор, тошнота, миалгии, повышение АЛТ и/или АСТ >3 верхних границ нормы (ВГН), креатинфосфокиназа (>5 ВГН), тромбоцитопения; в группе иPCSK9 — реакции в месте инъекции (сухость, эритема, гематома, кровоизлияние, отек, боль), аллергические реакции — крапивница, нейрокогнитивные нарушения: нарушение внимания, ухудшение памяти, дезориентация, инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит), боли в спине, артралгия, миалгия, головная боль, головокружение, диарея, боли в животе, инфекции мочевыводящих путей, повышение АЛТ и/или АСТ >3 ВГН.

Статистический анализ. Предполагается оценка сопоставимого влияния двух подходов терапии в уменьшении проявлений уязвимости бляшек в не-ИСА. Для обработки полученных результатов планируется использование пакетов SPSS, Statistica. В анализе будут использованы параметрические и непараметрические методы статистики. Для оценки значимости независимых предикторов планируется использовать модель логистической регрессии.

Категориальные переменные будут указаны как абсолютные числа и проценты. Относительные риски и 95% доверительные интервалы будут вычисляться с помощью метода таблиц "два на два" с использованием логарифмического приближения. Непрерывные переменные будут отображаться как среднее \pm стандартное отклонение или медианный и межквартильный интервал. За уровень статистической достоверности будет принято $p < 0,05$.

Текущий статус исследования. В настоящее время идет набор пациентов в исследование. Протокол исследования зарегистрирован на ClinicalTrials.gov.

Обсуждение. Уязвимые бляшки являются основной причиной ОКС и внезапной смерти. К уязвимым бляшкам относятся любые типы бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым прогрессированием, которые характеризуются тонкой фиброзной покрывкой, большим липидным пулом, инфильтрацией воспалительных клеток (особенно макрофагов), ремоделированием внеклеточного матрикса, неоваскуляризацией и кровоизлиянием в бляшку [1].

Одним из вероятных механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация и/или регрессия существующих бляшек в коронарных сосудах. Оценить толщину фиброзной покрывки можно посредством ОКТ. Исследования Lipid Rich Plaque и PROSPECT II подтвердили взаимосвязь уязвимых атеросклеротических бляшек с будущими ишемическими сердечно-сосудистыми событиями. Помимо различных способов визуализации, были предложены биомаркеры воспаления (NLR, всч-СРБ, GAL-3, NGAL) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1) для выявления уязвимых бляшек.

Одной из наиболее изучаемых воспалительных молекул является С-реактивный белок, продуцируемый печенью в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Сывороточный уровень СРБ <1,0 мг/л в исходном состоянии повышается в 1 тыс. раз в острой фазе иммунного ответа. СРБ может связываться с окисленным или деградированным ЛНП, активирующим комплемент, и индуцировать экспрессию адгезионных молекул, поглощение ХС-ЛНП макрофагами и продукцию хемокинов, привлекающих моноциты и другие иммуновоспалительные клетки к артериальной стенке. Повышенный уровень всч-СРБ в сыворотке отражает тенденцию к разрыву бляшки и высокую атеросклеротическую нагрузку [2, 10].

NLR является воспалительным маркером, увеличение которого ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. В норме значение NLR, как правило, не превышает 3,0. NLR является важным маркером для оценки прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, потому что он мало подвержен вли-

янию физиологических состояний, вследствие чего предоставляет возможность проверить баланс или дисбаланс иммунных путей воспаления (количество нейтрофилов), а также реакцию организма на стресс (количество лимфоцитов). Одной из гипотез относительного механизма увеличения соотношения NLR является уменьшение количества лимфоцитов после запрограммированной гибели клеток (апоптоза) или перемещение лимфоцитов из периферической крови в сердечную ткань с последующей ее инфильтрацией, что было обнаружено у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца. Увеличение NLR связано с прогрессированием атеросклероза, поскольку нейтрофилы и макрофаги усиливают фагоцитоз и деградиацию ткани сосудов [8].

GAL-3 представляет собой плейотропный лектин, связывающийся с бета-галактозидами, высвобождаемый во внеклеточный матрикс активированными сердечными макрофагами и регулирующий апоптоз, пролиферацию, воспаление и фиброз. Была предложена потенциальная роль GAL-3 как медиатора атеросклероза. Многие исследования показали, что GAL-3 способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенных клеток, эндотелиальной дисфункции и пролиферации, и миграции гладкомышечных клеток сосудов при атерогенезе [5, 6].

ММР-9 секретируется различными клетками, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты и коррелирует с концентрациями интерлейкина-6, СРБ и фибриногена в плазме, что указывает на то, что ММР-9 может прогнозировать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы независимо от связи с воспалительными маркерами. ММР-9 играет роль в стабильности атеросклеротических бляшек, поскольку противодействует утолщению интимы. Также ММР приводят к разрушению основных компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает разрыв бляшки [3, 4].

ММР эндогенно ингибируются TIMP, которые состоят из четырех членов, TIMP-1, -2, -3 и -4. TIMP-1 ингибирует с высоким сродством ММР-9. TIMP продуцируются и секретируются фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и распределяются среди тканей. Активность ММР жестко регулируется эндогенными TIMP, а нарушение регуляции активности способствует ремоделированию внеклеточного матрикса. Дисбаланс между уровнями ММР и TIMP приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса и связан с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротических бляшек в коронарных артериях наряду с неблагоприятным постинфарктным фиброзом и последующей сердечной недостаточностью.

Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные данные о возможности использования

указанных биомаркеров с целью долгосрочного контроля за уязвимыми бляшками [3-14].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов целевым уровнем ХС-ЛНП группы пациентов очень высокого риска является показатель $\leq 1,4$ ммоль/л и его снижение на 50% от исходного значения. Однако на высокоинтенсивной монотерапии статинами только 32% пациентов достигают требуемого диапазона. В связи с этим крайне актуальным является внедрение в реальную клиническую практику эффективных медикаментозных технологий интенсификации липидснижающей терапии, обеспечивающих высокую приверженность пациентов к назначенному лечению. Назначение высокоинтенсивной терапии статинами при ОКС в максимально ранние сроки (1-4 день от начала заболевания) является доказанным обоснованным подходом для улучшения прогноза этих больных. У таких пациентов целесообразно в более ранние сроки обсуждать назначение двойной и тройной комбинированной терапии. Исследования IMPROVE-IT и PRECISEIVUS показали, что эзетимиб может быть использован в качестве препарата второй линии в комбинации со статинами [20-22].

Полученные в исследовании ODYSSEY OUTCOMES результаты свидетельствуют о пользе инициации терапии иPCSK9 в первые 3 мес. у пациентов после перенесенного ОКС. В исследовании PACMAN-AMI было показано, что интенсивная терапия статинами, а также иPCSK9 способствует замедлению прогрессирования коронарной атеромы и может благоприятно влиять на состав бляшки за счет снижения содержания липидов в бляшке и увеличения толщины ее фиброзной покрышки [10, 21, 23, 24].

Инициация терапии иPCSK9 согласно действующим клиническим рекомендациям является целесообразной при неэффективности двойной схемы липидснижающей терапии (высокодозовый статин в максимально переносимой дозе + эзетимиб) в течение 4-6 нед. приема, а также при исходно тяжелых нарушениях липидного обмена и очень высоком сердечно-сосудистом риске (ХС-ЛНП $>4,9$ ммоль/л) [24].

Поскольку отдельные биомаркеры не обладают достаточной дискриминирующей способностью, чтобы влиять на принятие клинических решений, необходим "многомаркерный подход" с целью улучшения диагностики уязвимости атеросклеротических бляшек. Проблема биомаркеров заключается в том, что они часто влияют друг на друга, т.е. если уровень одного из них повышается, то возможно повышение и других.

В оценке уязвимости бляшки по данным МСКТ могут быть использованы следующие показатели: увеличение объема бляшки, приводящее к относительному расширению диаметра коронарной артерии — положительное ремоделирование; наличие в бляшке участка низкой плотности (<30 НУ*); то-

чечные кальцинаты в составе бляшки; кольцевидное усиление рентгеновской плотности по периферии бляшки, не превышающее 130 НУ, или феномен "кругового свечения", неровный контур бляшки или наличие разрыва, но единой трактовки в настоящее время не предложено [15].

Сопоставление инструментальных методов исследования (ОКТ, МСКТ, индекс САVI) и биомаркерной панели позволит контролировать прогрессирование коронарного атеросклероза, оптимизировать методы профилактики сердечно-сосудистых рисков и корректировать оптимальную медикаментозную терапию у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца [18, 19].

Литература/References

- Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? *Biomolecules*. 2021;11:881. doi:10.3390/biom11060881.
- Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV, et al. Biomarkers of Carotid Stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):104-30. (In Russ.) Щербак С.Г., Камиллова Т.А., Лебедева С.В. и др. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):104-30. doi:10.36425/rehab64286.
- Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:3872367. doi:10.1155/2020/3872367.
- Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9739. doi:10.3390/ijms21249739.
- Hara A, Niwa M, Noguchi K, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020;10(3):389. doi:10.3390/biom10030389.
- Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. doi:10.3389/fcvm.2022.783707.
- Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells—New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014;40(3):295-302. doi:10.1002/biof.1157.
- Chaulin AM, Grigorieva YuV, Pavlova TV, Duplyakov DV. Diagnostic significance of complete blood count in cardiovascular patients; Samara State Medical University. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3923. (In Russ.) Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3923. doi:10.15829/1560-4071-2020-3923.
- Shalnev VI. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3720. (In Russ.) Шальнев В.И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3720. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720.
- Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Покровский С.Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiarì CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
- Kook H, Jang DH, Kim JH, et al. Identification of plaque ruptures using a novel discriminative model comprising biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Scientific Reports*. 2020;10:20228. doi:10.1038/s41598-020-77413-3.
- Cruz DN, Gaião S, Maisel A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of cardiovascular disease: a systematic review. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(9):1533-45. doi:10.1515/cclm-2012-0307.
- Olejarczyk W, Łacheta D, Kubiak-Tomaszewska G. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3946. doi:10.3390/ijms21113946.
- Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, et al. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2992. doi:10.3390/ijms21082992.
- Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Fedorova NV, Sedykh DYU, et al. PCSK9 inhibitors for in-hospital treatment of patients with acute coronary syndrome and severe lipid metabolism disorders. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):4010. (In Russ.) Барбараш О.Л., Федорова Н.В., Седых Д.Ю. и др. Применение ингибиторов PCSK9 на госпитальном этапе лечения пациентов с острым коронарным синдромом и тяжелыми нарушениями липидного обмена. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):4010. doi:10.15829/1560-4071-2020-4010.
- Birudaraju D, Cherukuri L, Kinninger A, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2020;31(6):550-5. doi:10.1097/MCA.0000000000000872.
- Matsumita K, Ding N, Kim ED, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. doi:10.1111/jch.13425.
- Nedogoda SV, Chumachek EV, Salasyuk AS. Rationale for the use of alirocumab in acute coronary syndrome from a clinical and economic point of view. *Klin farmakol ter*. 2019;28(2):99-104. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Саласюк А.С. Обоснование применения алирокумаба при остром коронарном синдроме с клиникоэкономической точки зрения. *Клин фармакол тер*. 2019;28(2):99-104. doi:10.32756/0869-5490-2019-2-99-104.
- Akhmedzhanov NM, Vezikova NN, Voevoda MI, et al. Improvement of outcomes in patients with recent acute coronary syndrome: the place of PCSK9 inhibitors. *The Resolution of National Advisory Board. Kardiologija*. 2019;59(5S):58-64. (In Russ.) Ахмеджанов Н.М., Везикова Н.Н., Воевода М.И. и др. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов. *Кардиология*. 2019;59(5S):58-64. doi:10.18087/cardio.n308.
- Sedykh DYU, Kashtalov VV, Khryachkova ON, et al. Intensification of lipid-lowering therapy in very high-risk patients: potential of combination with PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5030. (In Russ.) Седых Д.Ю., Кашталов В.В., Хрячкова О.Н. и др. Интенсификация липидснижающей терапии у пациентов очень высокого риска: возможности комбинации с ингибиторами PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5030. doi:10.15829/1560-4071-2022-5030. EDN YASTYM.
- Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(18):1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
- Kudina EV, Samkova IA, Larina VN. Hypolipidemic therapy: evidence-based effectiveness and new perspectives. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55-60. (In Russ.) Кудина Е.В., Самкова И.А., Ларина В.Н. Гиполипидемическая терапия: доказанная эффективность и новые перспективы. *Consilium Medicum*. 2020;22(10):55-60. doi:10.26442/20751753.2020.10.200292.

Заключение

Исследование позволит впервые сравнить и оценить влияние ингибиторов PCSK9 и эзетимиба в комбинации с высокими дозами статинов на уменьшение проявлений уязвимости атеросклеротической бляшки по данным МСКТ в не-ИСА коронарных артериях у пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, а также оценить диагностическую ценность биомаркеров воспаления (GAL-3, всч-СРБ, NLR, NGAL) и матриксного ремоделирования (MMP-9, TIMP-1).

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

Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Литвинова М. С.^{1,2}, Хаишева Л. А.¹, Шлык С. В.¹

Цель. Изучить частоту и выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), ее связь с фактором роста фибробластов-23 (FGF23) у лиц с резистентной артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от эффективности многокомпонентной антигипертензивной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 92 пациента с диагнозом резистентная АГ. Всем выполнено суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиография в 3 основных режимах, общеклиническое лабораторное обследование и определен сывороточный уровень FGF23.

Результаты. По результатам СМАД больные разделены на группы: 1 — контролируемой (n=44) и 2 — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основным клинико-антропометрическим показателям. Во 2 группе были выше основные параметры СМАД. Не было получено отличий по результатам общеклинического лабораторного обследования. В группе неконтролируемой резистентной АГ был выше уровень FGF23 — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл vs 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл в 1 группе (p=0,0036). По результатам эхокардиографии было обнаружено сопоставимое нарушение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров левого предсердия, масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс ММЛЖ. У пациентов 2 группы выявлены большие значения толщины межжелудочковой перегородки — 1,3 [1,2; 1,4] см vs 1,2 [1,1; 1,3] см в 1 группе (p=0,0043) и относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ — 0,50 [0,48; 0,53] vs 0,45 [0,43; 0,50] в 1 группе (p<0,0001). В 1 и 2 группах чаще встречались концентрическая ГЛЖ (18 (41%) пациентов в 1 и 26 (54,1%) во 2 (p=0,044) группах), реже эксцентрическая ГЛЖ (15 (34,1%) пациентов в 1 и 13 (27,1%) во 2 группах). Корреляционный анализ обнаружил положительную связь пульсового АД с длительностью АГ (r=48, p=0,02) и уровнем FGF23 (r=0,62, p=0,004). Индекс ММЛЖ был положительно связан с индексом времени для диастолического артериального давления (АД) (r=51, p=0,02). Обнаружена положительная связь ОТС ЛЖ с величиной пульсового АД (r=0,64, p=0,02) и отрицательная с длительностью регулярной антигипертензивной терапии (r=47, p=0,04). Сильная связь была обнаружена между ОТС ЛЖ и уровнем FGF23 (r=0,75, p=0,005).

Заключение. Для пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более характерно повышение пульсового АД и ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии. FGF23 статистически значимо выше при неконтролируемой резистентной АГ и положительно связан с величиной ПАД и ОТС ЛЖ.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, фактор роста фибробластов.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²МБУЗ Клинико-диагностический центр "Здоровье", Ростов-на-Дону, Россия.

Литвинова М. С.* — аспирант кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-2904-0914, Хаишева Л. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Шлык С. В. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3070-8424.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): litvinova.m.803@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИСАГ — изолированная систолическая гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МАУ — микроальбуминурия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ПАД — пульсовое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, FGF23 — фактор роста фибробластов-23.

Рукопись получена 14.05.2022

Рецензия получена 29.07.2022

Принята к публикации 23.11.2022



Для цитирования: Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S4):5056. doi:10.15829/1560-4071-2022-5056. EDN GOKFUF

Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension

Litvinova M. S.^{1,2}, Khaisheva L. A.¹, Shlyk S. V.¹

Aim. To study the prevalence and severity of left ventricular hypertrophy (LVH), its relationship with fibroblast growth factor (FGF23) in patients with resistant hypertension (RH) depending on the effectiveness of multiagent antihypertensive therapy.

Material and methods. The study included 92 patients diagnosed with RH. All patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), echocardiography, general laboratory tests, and the serum FGF23 level was determined.

Results. According to ABPM results, patients were divided into following groups: 1st — controlled RH (n=44) and 2nd — uncontrolled (n=48) RH. The groups were comparable in sex, age, main clinical and anthropometric parameters. In group 2, the main parameters of ABPM were higher. There were no differences in general laboratory tests. In the group of uncontrolled RH, the level of FGF23 was higher — 11,7 [8,5; 15,4] pmol/ml vs 9,2 [7,1; 11,6] pmol/ml in the 1st group (p=0,0036). According to echocardiography, a comparable

violation of left ventricular (LV) diastolic function, an increase in left atrial size, LV mass (LVM) and LVM index were found. In patients of the 2nd group, large values of interventricular septal thickness were revealed — 1,3 [1,2; 1,4] cm vs 1,2 [1,1; 1,3] cm in the 1st group (p=0,0043) and relative LV wall thickness (LVWT) — 0,50 [0,48; 0,53] vs 0,45 [0,43; 0,50] in the 1st group (p<0,0001). In the 1st and 2nd groups, concentric LVH was more common (18 (41%) patients in the 1st and 26 (54,1%) in the 2nd (p=0,044) groups) than eccentric LVH (15 (34,1%) and 13 (27,1%) patients in the 1st and 2nd groups, respectively). Correlation analysis revealed a positive relationship between pulse pressure and HTN duration (r=48, p=0,02) and FGF23 level (r=0,62, p=0,004). The LVM index was positively associated with the diastolic pressure-time index (BP) (r=51, p=0,02). A positive correlation was found between relative LVWT and pulse pressure (r=0,64, p=0,02) and a negative relationship with the duration of regular antihypertensive therapy (r=47, p=0,04). A strong relationship was found between LVEF and FGF23 levels (r=0,75, p=0,005).

Conclusion. For patients with uncontrolled resistant hypertension, an increase in pulse pressure and myocardial remodeling in the form of concentric hypertrophy are more characteristic. FGF23 is significantly higher in uncontrolled RH and is positively associated with pulse pressure and relative LWWT.

Keywords: resistant hypertension, left ventricular myocardial hypertrophy, fibroblast growth factor.

Relationships and Activities: none.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Clinical and Diagnostic Center "Health", Rostov-on-Don, Russia.

Litvinova M. S.* ORCID: 0000-0003-2904-0914, Khaisheva L. A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Shlyk S. V. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

*Corresponding author:
litvinova.m.803@mail.ru

Received: 14.05.2022 **Revision Received:** 29.07.2022 **Accepted:** 23.11.2022

For citation: Litvinova M. S., Khaisheva L. A., Shlyk S. V. Myocardial remodeling and fibroblast growth factor in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5056. doi:10.15829/1560-4071-2022-5056. EDN GOKFUF

Ключевые моменты

- Резистентная артериальная гипертензия даже при адекватном контроле артериального давления (АД) ассоциируется с более выраженным поражением органов мишеней, в т.ч. гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ).
- Помимо общепризнанных факторов, приводящих к развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, выявлены прямые медиаторы формирования гипертрофии миокарда, в частности фактор роста фибробластов-23 (FGF23).
- У пациентов с резистентной артериальной гипертензией FGF23 ассоциируется с плохим контролем АД, более высокими значениями пульсового давления и неблагоприятными вариантами ремоделирования миокарда ЛЖ.

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему лидирует среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Особое место занимает резистентная АГ, при которой артериальное давление (АД) остается >140/90 мм рт.ст., несмотря на одновременный прием 3 антигипертензивных препаратов, включая блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонист кальциевых каналов и диуретик в максимально переносимых дозах [2].

Резистентная АГ ассоциируется с более выраженным поражением органов мишеней, в т.ч. гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) [3]. Согласно метаанализу 11 исследований с участием 3325 пациентов с резистентной АГ распространенность ЛЖ варьирует от 55 до 75% [4], тогда как в популяции всех пациентов с АГ распространенность ЛЖ колеблется от 36 до 41%, в общей популяции составляет ~15-20% [5]. Многократно продемонстрировано, что ЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с АГ [6] и в популяции в целом [7]. В настоящее время основными

Key messages

- Resistant hypertension, even with adequate blood pressure (BP) control, is associated with more pronounced target organ damage, including left ventricular (LV) myocardial hypertrophy.
- In addition to the generally accepted factors leading to LV myocardial hypertrophy, direct mediators of myocardial hypertrophy, in particular fibroblast growth factor 23 (FGF23), have been identified.
- In patients with resistant hypertension, FGF23 is associated with poor BP control, higher pulse pressure, and unfavorable LV remodeling.

причинами, приводящими к развитию и прогрессированию ЛЖ у больных АГ, признаны плохой контроль АД, возраст, пол, ожирение, гиперактивация симпатической нервной системы и РААС, низкая физическая активность и сопутствующие заболевания сердца [8].

Помимо этого, продолжается поиск новых механизмов развития ЛЖ с целью разработки современных терапевтических подходов, направленных на снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. В последние годы особое внимание привлекает фактор роста фибробластов-23 (FGF23) — фосфатурический белок, участвующий в регуляции минерального обмена, кальцификации сосудистой стенки и являющийся независимым фактором риска развития ССО. Уровень FGF23 возрастает по мере прогрессирования хронической болезни почек, достигая максимальных значений у лиц с терминальной почечной недостаточностью [9]. Менее выраженное увеличение концентрации FGF23 наблюдается с возрастом, даже у лиц с сохраненной или незначительно сниженной функциональной способностью почек [10]. Согласно экспериментальным данным FGF23 является прямым медиатором развития ЛЖ не только в когорте больных с хронической болезнью почек [11], но и в общей популяции [10]. На модели гипертензивных крыс также продемонстрирована связь прогрессирования ЛЖ с сы-

вороточным уровнем FGF23 [12]. FGF23 вызывает патологическую гипертрофию изолированных кардиомиоцитов через связывание с рецептором FGFR4 и активацию сигнального пути кальциневрин-NFAT [13]. Помимо запуска программ прогипертрофических генов, FGF23 может индуцировать ГЛЖ через повышение экспрессии профибротических факторов и воспалительных цитокинов в кардиомиоцитах [14]. FGF23 способен влиять на экспрессию ангиотензин-превращающего фермента-2 в почках, тем самым повышать активность РААС [15]. При этом в большинстве опубликованных работ выраженность гипертрофии миокарда зависела от плазменной концентрации FGF23 [10-14]. Однако в ряде исследований степень ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) была связана с длительностью воздействия FGF23 на миокард независимо от его уровня [16]. Хорошо известно, что современная антигипертензивная терапия способна влиять на регресс ГЛЖ и снижение сердечно-сосудистых событий и смертности независимо от достижения целевого уровня АД, в т.ч. и у лиц с резистентной АГ [17].

Мы предположили, что в указанной когорте пациентов на ремоделирование миокарда, кроме общепризнанных факторов, таких как уровень АД, могут влиять и другие факторы, например, ответственные за кальцификацию и жесткость сосудов. В доступной литературе нет исследований, посвященных изучению связи ГЛЖ с FGF23 у лиц с резистентной АГ. В связи с этим целью нашей работы было изучение частоты и выраженности ГЛЖ и ее связи с фактором роста фибробластов у лиц с резистентной АГ в зависимости от эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Выполнено открытое одномоментное сравнительное исследование на базе Ростовского государственного медицинского университета и МБУЗ КДЦ "Здоровье" г. Ростова-на-Дону в период с 2017 по 2021гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ. На этапе скрининга проведен ретроспективный анализ 4874 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с диагнозом "Эссенциальная (первичная) гипертензия", по результатам которого выявлена группа больных, нуждавшихся в приеме 3 и более антигипертензивных препаратов. Исключив пациентов с симптоматическими формами АГ, пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), оцененной по формуле СКД-EPI, <60 мл/мин/ $1,73$ м² и уровнем микроальбуминурии (МАУ) >30 мг/сут., лиц с тяжелыми эндокринными нарушениями (сахарным диабетом, дисфункцией щитовидной железы, диспаратиреозом, дефицитом витамина Д), ишемической болезнью сердца, гемодинамически

значимым атеросклеротическим поражением периферических артерий, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, нарушениями ритма, а также лиц с сопутствующей терапией, способной повлиять на уровень АД (оральные контрацептивы, симпатомиметики, нестероидные противовоспалительные средства) и уровень FGF23 (витамин Д, кальцимиметики, фосфатсвязывающие препараты), были отобраны 151 человек с вероятной резистентной АГ, которым далее в течение не <6 мес. проводилась оптимизация фармакотерапии. Приверженность к лечению оценивали с помощью краткого лекарственного опросника ВМQ (Brief Medication Questionnaire) и мониторинга количества принятых таблеток. Контроль эффективности терапии проводился с помощью домашнего измерения АД. В итоге в исследование включены 92 пациента с диагнозом резистентной АГ, установленным на основании рекомендаций Российского кардиологического общества (2020) [2] — не достигшие целевого уровня АД, несмотря на одновременный прием 3 антигипертензивных средств разных классов, включая блокатор РААС, блокатор кальциевых каналов и диуретик в максимально переносимых дозах или достигшие целевого АД на фоне приема ≥ 4 антигипертензивных препаратов.

Всем включенным в исследование пациентам определялось содержание в сыворотке крови креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), калия, натрия, фосфора, кальция свободного и ионизированного, мочевой кислоты, глюкозы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, липидный спектр, а также уровень суточной МАУ. Сывороточный уровень FGF23 определяли иммуноферментным методом с помощью набора Human FGF-23 ELISA Kit. Диапазон измерения 0,1-20 пмоль/л, чувствительность 0,08 пмоль/л.

Выполнены суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы Schiller BR-102 plus (Швеция) по общепринятой стандартной методике, эхокардиография (аппарат "Toshiba500", Япония) в 3 основных режимах. Диастолическую функцию ЛЖ определяли по параметрам трансмитрального кровотока: пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E), пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ (пик A) и их соотношения. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле Американского эхокардиографического общества (ASE), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [18]. Рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ как отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечнодиастолическому размеру ЛЖ. Определяли тип геометрии ЛЖ по классифика-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
Возраст, годы	61,0 [56,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	0,229
Пол (мужской, %)	13 (29,5)	15 (31,3)	0,172
Отягощенная наследственность, %	22 [50,0]	25 [51,0]	0,443
Длительность АГ, годы	14,0 [9,0; 17,0]	15,0 [8,0; 18,0]	0,213
Длительность терапии, годы	7,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	0,034
Количество принимаемых препаратов	4,4 [4,0; 4,6]	4,4 [4,1; 4,6]	0,673
ИМТ, кг/м ²	31,8 [30,0; 35,8]	29,9 [27,2; 34,3]	0,197
ОТ, см	90,0 [85,0; 98,0]	93,0 [87,0; 104,0]	0,256

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 2

Оценка поражения органов-мишеней у пациентов с резистентной АГ (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8; 10,7]	10,0 [6,9; 11,5]	0,238
ИММЛЖ, г/м ²	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ТКИМ	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,443

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

ции A. Ganau (1992): нормальная геометрия ЛЖ при ИММЛЖ <125 г/м² и ОТС <0,42; концентрическое ремоделирование ЛЖ при ИММЛЖ <125 г/м² и ОТС >0,42; концентрическая ГЛЖ при ИММЛЖ >125 г/м² и ОТС >0,42; эксцентрическая ГЛЖ при ИММЛЖ >125 г/м² и ОТС <0,42.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Исследование характера распределения изучаемых параметров выполнено с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Количественные признаки представлены в виде медианы интерквартильного интервала, Me [25%; 75%]. Для подтверждения статистической значимости применяли U-критерий Манна-Уитни при сравнении 2 независимых групп. Для оценки связи между рассматриваемыми признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при p<0,05.

Результаты

По результатам СМАД больные разделены на группы: 1 — контролируемой (n=44) и 2 — неконтролируемой (n=48) резистентной АГ. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы между

собой по основным факторам сердечно-сосудистого риска. Оценка поражения органов мишеней (табл. 2) по степени снижения функциональной активности почек, ИММЛЖ и толщине комплекса интима-медиа также не обнаружила различий между группами.

При сопоставимой длительности АГ мы обнаружили более длительный анамнез регулярного приема антигипертензивной терапии в группе контролируемой резистентной АГ (7,0 [4,0; 8,0] лет в 1 группе и 5,0 [4,0; 7,0] лет во 2, p=0,034). На момент включения в исследование 100% участников получали комбинированную антигипертензивную терапию ингибиторами РААС, диуретиками, антагонистами кальциевых каналов и антагонистом альдостероновых рецепторов. Кроме того, 20,5% пациентов в 1 группе и 25% во 2 принимали β-адреноблокаторы, 22,7% и 27,1% пациентов 1 и 2 групп, соответственно — агонист имидазолиновых рецепторов. Среднее количество лекарственных препаратов в 1 группе составило 4,4 [4,0; 4,6], во 2 — 4,4 [4,1; 4,6] (p=0,673). Таким образом, группы были сопоставимы по качественному и количественному составу терапии, что позволяет исключить непосредственное медикаментозное воздействие на изучаемые показатели.

Дизайн данного исследования предполагал разделение пациентов с резистентной АГ на группы в зависимости от достижения целевого уровня АД по результатам СМАД на фоне сопоставимой многокомпонентной терапии. В группе неконтролируемой резистентной АГ ожидаемо были выше основные па-

Таблица 3

Результаты СМАД (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
САД, мм рт.ст.	127,0 [123,0; 129,0]	141,0 [137,0; 144,0]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	77,0 [74,0; 80,0]	81,0 [77,0; 84,0]	0,043
ЧСС	74,0 [71,0; 80,0]	75,0 [71,0; 82,0]	0,572
ПАД	48,0 [46,0; 52,0]	59,0 [51,0; 65,0]	<0,0001
ИВ САД, день, %	21,0 [17,0; 26,0]	48,0 [36,0; 59,0]	<0,0001
ИВ ДАД, день, %	14,0 [8,0; 19,0]	35,0 [27,0; 59,0]	<0,0001
ИВ САД, ночь, %	20,0 [15,0; 29,0]	56,0 [44,0; 66,0]	<0,0001
ИВ ДАД, ночь, %	13,0 [4,0; 30,0]	40,0 [18,0; 60,0]	<0,0001
ВУП	15,0 [12,0; 18,0]	23,0 [20,0; 27,0]	<0,0001
СУП	15,0 [11,0; 22,0]	27,0 [25,0; 29,0]	<0,0001
СИ САД, %	9,0 [7,0; 12,0]	7,0 [3,0; 10,0]	0,020
СИ ДАД, %	11,0 [6,0; 12,0]	8,0 [6,0; 15,0]	0,624

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИВ — индекс времени, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4

Результаты лабораторного обследования больных с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
СКФ по формуле СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [74,0; 87,0]	80,0 [71,0; 86,0]	0,112
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,5; 5,5]	5,0 [4,5; 5,6]	0,217
МК, ммоль/л	345,0 [293,0; 387,0]	345,0 [312,0; 383,0]	0,737
МАУ, мг/мл	9,0 [6,8; 10,7]	10,0 [6,9; 11,5]	0,238
ОХС, ммоль/л	5,8 [4,8; 6,4]	5,9 [4,8; 6,6]	0,522
ЛНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,8; 4,3]	0,562
ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,315
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,8]	0,651
Кальций общий, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,1; 1,2]	0,121
Кальций ионизированный, ммоль/л	2,1 [2,1; 2,2]	2,2 [2,1; 2,2]	0,416
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,1]	1,5 [1,2; 1,7]	0,156
Калий, ммоль/л	4,1 [3,7; 4,6]	4,1 [3,7; 4,5]	0,321
FGF23, пмоль/мл	9,2 [7,1; 11,6]	11,7 [8,5; 15,4]	0,0036

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МАУ — микроальбуминурия, МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, FGF23 — фактор роста фибробластов-23.

раметры СМАД (табл. 3). Сопоставимы были частота сердечных сокращений и величина суточного индекса для диастолического АД [19-23].

Не было получено статистически значимой разницы между группами (табл. 4) по результатам общеклинического лабораторного исследования, в т.ч. по уровню СКФ, МАУ, мочевой кислоты, микроэлементов и липидограммы при том, что до включения в исследование ни один из пациентов не получал статинотерапию в течение 6 мес. В группе неконтролируемой резистентной АГ был значимо выше уровень FGF23 — 11,7 [8,5; 15,4] пмоль/мл vs 9,2 [7,1; 11,6] пмоль/мл в 1 группе (p=0,0036).

Результаты эхокардиографического исследования представлены в таблице 5. Средние значения конечно-диастолического размера, конечно-систолическо-

го размера, конечно-систолического объема, конечно-диастолического объема, фракции выброса были в пределах нормы и не отличались в обеих группах пациентов с резистентной АГ. Было обнаружено сопоставимое умеренное увеличение размеров левого предсердия и нарушение диастолической функции ЛЖ при исследовании трансмитрального кровотока независимо от достижения целевого уровня АД. Также в обеих исследуемых группах выявлено утолщение задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки. При этом наибольшие значения толщины межжелудочковой перегородки выявлены у пациентов 2 группы: 1,3 [1,2; 1,4] см vs 1,2 [1,1; 1,3] см в 1 группе (p=0,0043). Но более значимые отличия получены при расчете ОТС ЛЖ: в 1 группе ОТС ЛЖ составила 0,45 [0,43; 0,50], во 2 — 0,50 [0,48; 0,53],

Таблица 5

Результаты эхокардиографического исследования пациентов с резистентной АГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая АГ (n=44)	Неконтролируемая АГ (n=48)	Значения p
Размер ЛП, см	41,0 [38,0; 42,0]	42,0 [39,0; 44,0]	0,054
КДР, см	4,9 [4,7; 5,2]	5,0 [4,8; 5,2]	0,262
КДО, мл	105,0 [96,01; 113,0]	106,0 [93,0; 117,0]	0,318
КСР, см	3,1 [2,8; 3,2]	3,1 [2,8; 3,3]	0,177
КСО, мл	38,0 [27,0; 44,0]	40,0 [29,0; 44,0]	0,225
УО, мл	69,0 [60,0; 76,0]	69,0 [58,0; 77,0]	0,432
ТМЖП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,0043
ТЗС ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]	0,135
ОТС ЛЖ	0,45 [0,43; 0,50]	0,50 [0,48; 0,53]	<0,0001
ММЛЖ, г	219,0 [168,0; 251,0]	226,0 [180,0; 276,0]	0,213
ИММЛЖ, г/м ²	133,0 [115,0; 145,0]	134,0 [121,0; 150,0]	0,591
ФВ, %	60,0 [55,0; 67,0]	59,0 [54,0; 65,0]	0,682
Е/А	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]	0,298

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСР — конечно-систолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки, ТЗС — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

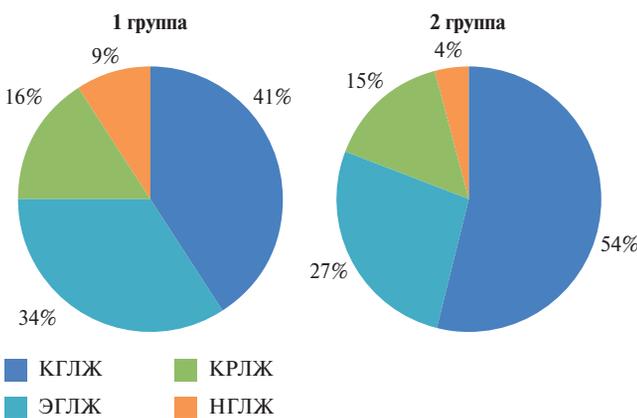


Рис. 1. Типы геометрии ЛЖ у пациентов с резистентной АГ.

Сокращения: КГЛЖ — концентрическая гипертрофия левого желудочка, КРЛЖ — концентрическое ремоделирование левого желудочка, НГЛЖ — нормальная геометрия левого желудочка, ЭГЛЖ — эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

$p < 0,0001$. При этом значения ММЛЖ и ИММЛЖ были сопоставимы.

При изучении показателей, отражающих тип геометрии ЛЖ (рис. 1), было обнаружено, что лидирующими паттернами в 1 и 2 группах были концентрическая ГЛЖ — у 18 пациентов 1 группы и 26 во 2 ($p = 0,044$), реже эксцентрическая ГЛЖ. Таким образом, у большинства пациентов с резистентной АГ нами выявлено изменение формы ЛЖ от физиологической эллипсоидной к гемодинамически неблагоприятной сферической, утолщение стенок ЛЖ с закономерным повышением массы миокарда и формированием преимущественно гипертрофических

вариантов ремоделирования ЛЖ, статистически значимо чаще приобретающих форму концентрической ГЛЖ при недостижении целевого уровня АД.

Для оценки связи между изучаемыми параметрами мы провели корреляционный анализ, который обнаружил положительную связь пульсового АД (ПАД) с длительностью АГ ($r = 0,48$, $p = 0,02$) и уровнем FGF23 ($r = 0,62$, $p = 0,004$). ИММЛЖ был положительно связан с индексом времени для диастолического АД ($r = 0,51$, $p = 0,02$). Также обнаружена положительная связь ОТС ЛЖ с величиной ПАД ($r = 0,64$, $p = 0,02$) и отрицательная с длительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r = 0,47$, $p = 0,04$). Но наиболее сильная связь была обнаружена между ОТС ЛЖ и уровнем FGF23 ($r = 0,75$, $p = 0,005$).

Обсуждение

Риск развития ГЛЖ у пациентов с резистентной АГ существенно выше, чем в общей популяции больных АГ (отношение шансов 2,1, доверительный интервал 1,2-3,6) [24]. Как известно, ГЛЖ является модифицируемым фактором риска, а снижение ММЛЖ, помимо снижения АД, является одним из существенных критериев эффективности антигипертензивной терапии. Известно, что интенсивное снижение АД сопровождается более выраженной регрессией ГЛЖ [25]. В настоящем исследовании у пациентов с резистентной АГ были повышены значения ММЛЖ и ИММЛЖ независимо от достижения целевого уровня АД. Данное наблюдение может объясняться тем фактом, что длительный прием антигипертензивных препаратов из группы блокаторов РААС и антагонистов кальциевых каналов приводит к регрессии ГЛЖ, независимо от

достижения целевого уровня АД [17]. При этом мы обнаружили у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ статистически значимо большие значения ОТС и более частое развитие концентрического варианта ГЛЖ.

Также мы выявили у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более высокие значения ПАД. Данное наблюдение согласуется с результатами когортного исследования Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD) [26], в котором у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ чаще обнаруживался паттерн изолированной систолической гипертензии (ИСАГ). Известно, что ИСАГ в настоящее время рассматривается как основной фактор риска развития ССО у лиц пожилого возраста. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали, что развитие ГЛЖ и ремоделирования ЛЖ при ИСАГ связано не только с уровнем систолического АД, а также величиной ПАД и связанной с ним жесткостью сосудистой стенки, что в настоящем исследовании подтверждается наличием связи между ОТС ЛЖ и ПАД.

Как было уже упомянуто, фактор роста фибробластов FGF23 является прямым медиатором развития ГЛЖ [10–12]. Выявлено, что у пациентов с резистентной АГ ММЛЖ и ИММЛЖ были статистически значимо больше при более высоком уровне FGF23 [17]. В данном исследовании уровень FGF23 был выше у пациентов с неконтролируемой резистентной АГ, но связи с ММЛЖ мы не обнаружили. При этом FGF23 был связан с величиной ПАД по данным СМАД и ОТС ЛЖ. Выявленные взаимосвязи могут объясняться тем, что FGF23 является одним из гуморальных регуляторов кальциноза сосудистой стенки [9]. При АГ уровень FGF23 коррелирует с кальцификацией аорты, которая, как известно, вносит существенный вклад в прогрессирование сосудистой жесткости, увеличение постнагрузки на миокард и развитие ГЛЖ [24]. Повышенная сосудистая жест-

кость является сильным независимым предиктором развития всех вариантов ССО у всех категорий больных с сердечно-сосудистой патологией, а наиболее выраженные изменения сосудистой стенки выявлены у больных с резистентными формами АГ даже при достижении целевого АД на фоне антигипертензивной терапии [24].

Ограничения исследования. Данное одномоментное одноцентровое исследование выполнено в отобранной когорте пациентов с резистентной АГ без ассоциированных клинических состояний и клинически значимой сопутствующей патологии, получавших тщательно подобранную антигипертензивную терапию и регулярно наблюдавшихся специалистами. В связи с этим выявленные нами особенности ремоделирования миокарда и связь их с уровнем FGF23 не могут отражать структурно-геометрические изменения миокарда в общей популяции пациентов с резистентной АГ. Для оценки изучаемых параметров у пациентов с резистентной АГ требуется проведение крупных многоцентровых исследований.

Заключение

Для пациентов с неконтролируемой резистентной АГ более характерно повышение ПАД и ремоделирование миокарда по типу концентрической гипертрофии. FGF23 статистически значимо выше при неконтролируемой резистентной АГ и положительно связан с величиной ПАД и ОТС. Хотя эти результаты должны быть подтверждены в более крупном проспективном исследовании, эти данные позволяют предположить, что FGF23 может играть важную роль в ремоделировании миокарда ЛЖ у пациентов с резистентной АГ.

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

Литература/References

- 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.
- 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.
- Cao G, Chen C, Lin Q, et al. Prevalence, clinical characteristics and echocardiography parameters of non-resistant, resistant and refractory hypertension in Chinese. *Postgrad Med*. 2017;129(2):187–92. doi:10.1080/00325481.2017.1272398.
- Cuspidi C, Vaccarella A, Negri F, Sala C. Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(6):319–24. doi:10.1016/j.jash.2010.10.003.
- Cuspidi C, Sala C, Negri F, et al. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–9. doi:10.1038/jhh.2011.104.
- Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(9):1647–58. doi:10.1111/jch.13991.
- Alsharari R, Oxborough D, Lip GYH, Shantsila A. Myocardial Strain Imaging in Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2021;23(5):24. doi:10.1007/s11906-021-01148-3.
- Koziolova NA, Shatunova IM, Lazarev IA. Incidence and features of left ventricular hypertrophy in highly compliant hypertensive patients. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2011;17(5):454–9. (In Russ.) Козиолова Н.А., Шатунова И.М., Лазарев И.А. Частота и особенности развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(5):454–9. doi:10.18705/1607-419X-2011-17-5-454-459.
- Mace ML, Olgaard K, Lewin E. New Aspects of the Kidney in the Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mineral Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8810. doi:10.3390/ijms21228810.
- Chua W, Purmah Y, Cardoso VR, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40:1268–76. doi:10.1093/eurheartj/ehy815.
- Navarro-García JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(4). doi:10.1111/eci.12902.
- Fujii H, Watanabe K, Kono K, et al. Changes in serum and intracardiac fibroblast growth factor 23 during the progression of left ventricular hypertrophy in hypertensive model rats. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(5):589–96. doi:10.1007/s10157-018-1680-1.

13. Grabner A, Schramm K, Silswal N, et al. FGF23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci Rep.* 2017;7:1993. doi:10.1038/s41598-017-02068-6.
14. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespör J, et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(10):1722-34. doi:10.1093/ndt/gfy006.
15. Böckmann I, Lischka J, Richter B, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4634. doi:10.3390/ijms20184634.
16. Neuburg S, Dussold C, Gerber C, et al. Genetic background influences cardiac phenotype in murine chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(7):1129-37. doi:10.1093/ndt/gfx332.
17. Chen JS, Pei Y, Li CE, et al. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(12):2175-83. doi:10.1111/jch.14047.
18. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014.
19. Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: modern aspects. Moscow: Logosphere, 2015 p. 240. (In Russ.) Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015. 240 с. ISBN: 978-5-98657-051-8.
20. Larina VN, Fedorova EV, Kulbachinskaya OM. Morning blood pressure: review of national and foreign literature. "Lechebnoyedelo" ("Medical business"). 2019;3:66-73. (In Russ.) Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Лечебное дело.* 2019;3:66-73. doi:10.24411/2071-5315-2019-12143.
21. Polonsky TS, Bakris GL. Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *JAMA.* 2018;320(17):1807-8. doi:10.1001/jama.2018.14856.
22. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension.* 2018;71(6):997-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
23. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, et al. HOPE Asia Network. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(2):324-34. doi:10.1111/jch.13451.
24. Cardoso CRL, Salles GF. Associations of the nocturnal blood pressure fall and morning surge with cardiovascular events and mortality in individuals with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2021;39(6):1177-87. doi:10.1097/HJH.0000000000002775.
25. Bourdillon MT, Vasan RS. A Contemporary Approach to Hypertensive Cardiomyopathy: Reversing Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(10):85. doi:10.1007/s11906-020-01092-8.
26. Holmqvist L, Boström KB, Kahan T, et al. Cardiovascular outcome in treatment-resistant hypertension: results from the Swedish Primary Care Cardiovascular Database (SPCCD). *J Hypertens.* 2018;36(2):402-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001561.

Распространенность нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа

Лихачев-Мищенко О. В.¹, Корниенко А. А.¹, Корниенко Н. А.², Кадян Э. Г.¹, Хаишева Л. А.², Шлык С. В.²

Цель. Целью данного исследования было оценить распространенность аритмий в группе пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа, охарактеризовать виды аритмических событий по отношению к процедуре диализа и определить их связь с клиническими данными и параметрами эхокардиографии.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 152 пациента с почечной недостаточностью, проходящих процедуру хронического гемодиализа. Всем пациентам проводились оценка параметров процедуры диализа, сбор анализа и клинических данных, 48 ч холтеровское мониторирование электрокардиограммы и 93 пациентам проводилось эхокардиографическое исследование с оценкой индекса массы левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса ЛЖ, индекса объема левого предсердия (ЛП), E/e', сердечного выброса и преднагрузки, которая определялась как повышенное давление наполнения ЛЖ (E/e' >12) и увеличение ЛП (индекс объема ЛП >30 мл/м²).

Результаты. Среди 152 обследованных пациентов наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы наблюдались почти у всех пациентов, у 41% наблюдалась пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Клинически значимые аритмии включали персистирующую фибрилляцию предсердий (ФП) у 8,6% пациентов, пароксизмальную ФП у 3,9%, неустойчивую желудочковую тахикардию у 19,7%, брадикардию у 4,6%, атриовентрикулярную блокаду второй степени у 1,3% и атриовентрикулярную блокаду третьей степени среди 2,6%. Желудочковые экстрасистолы чаще наблюдались в дни диализа, тогда как тахикардии чаще наблюдались во время диализа и в ближайшем постдиализитическом периоде. Пожилой возраст (отношение шансов на 10 лет старше, 1,53; 95% доверительный интервал: 1,15-2,03; P=0,003), более низкий сердечный выброс (отношение шансов на 1 л/мин больше, 0,66; 95% доверительный интервал: 0,44-1,00; P=0,05) были независимо связаны с клинически значимыми аритмиями.

Заключение. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, пожилой возраст, повышенная преднагрузка и более низкий сердечный выброс независимо связаны с клинически значимыми аритмиями; продемонстрирована положительная связь увеличения индекса массы ЛЖ и эпизодов ФП. Более низкий сердечный выброс положительно коррелировал с ФП, желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: аритмии, диализ, фибрилляция предсердий, мониторинг, эхокардиограмма.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУ Ростовской области Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону; ²ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Лихачев-Мищенко О. В.* — врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-6271-2711, Корниенко А. А. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением хирургического лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0001-8476-665X, Корниенко Н. А. — к.м.н., преподаватель кафедры анатомии, ORCID: 0000-0003-0485-5869, Кадян Э. Г. — врач-кардиолог отделения кардиологии № 2, ORCID: 0000-0003-2495-5365, Хаишева Л. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Шлык С. В. — д.м.н., профессор, ректор, ORCID: 0000-0003-3070-8424.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gelo2007@bk.ru

AB — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГД — гемодиализ, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковые тахикардии, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, НРС — нарушение ритма сердца, ОШ — отношение шансов, СВТ — суправентрикулярные тахикардии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 15.12.2021

Рецензия получена 17.01.2022

Принята к публикации 15.06.2022



Для цитирования: Лихачев-Мищенко О. В., Корниенко А. А., Корниенко Н. А., Кадян Э. Г., Хаишева Л. А., Шлык С. В. Распространенность нарушений ритма сердца среди пациентов, проходящих процедуру хронического гемодиализа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S4):4812. doi:10.15829/1560-4071-2022-4812. EDN GMB0XG

Prevalence of cardiac arrhythmias among patients undergoing chronic hemodialysis

Likhachev-Mishchenko O. V.¹, Kornienko A. A.¹, Kornienko N. A.², Kadyan E. G.¹, Khaisheva L. A.², Shlyk S. V.²

Aim. To evaluate the prevalence of arrhythmias in patients undergoing chronic hemodialysis, to characterize the arrhythmia types in relation to the dialysis procedure and to determine their relationship with clinical findings and echocardiographic characteristics.

Material and methods. The study involved 152 patients with kidney failure undergoing chronic hemodialysis. All patients underwent an assessment of dialysis parameters, collection of clinical data, and 48-hour Holter monitoring. In addition, 93 patients underwent an echocardiography with an assessment of left ventricular (LV) mass index, LV ejection fraction, left atrial (LA) volume index, E/e', cardiac output and preload, which was defined as increased LV filling pressure (E/e' >12) and LA enlargement (LA volume index >30 ml/m²).

Results. Among the 152 examined patients, premature supraventricular and ventricular contractions (PVCs) were observed in almost all patients, while 41%

had paroxysmal supraventricular tachycardia. Clinically significant arrhythmias included persistent atrial fibrillation (AF) in 8,6% of patients, paroxysmal AF in 3,9%, nonsustained ventricular tachycardia in 19,7%, bradycardia in 4,6%, second-degree atrioventricular block in 1,3% and third-degree atrioventricular block among 2,6%. PVCs were more common on dialysis days, while tachyarrhythmias were more common during dialysis and in the immediate post-dialysis period. Older age (odds ratio (OR) 10 years older, 1,53; 95% confidence interval (CI): 1,15-2,03; P=0,003), lower cardiac output (OR 1 L/min more, 0,66; 95% CI: 0,44-1,00; P=0,05) were independently associated with clinically relevant arrhythmias.

Conclusion. In patients on chronic hemodialysis, older age, increased preload and lower cardiac output are independently associated with clinically relevant arrhythmias. In addition, a positive association between increased LV mass index

and AF episodes has been demonstrated. Lower cardiac output had positive correlation with AF and ventricular arrhythmias.

Keywords: arrhythmias, dialysis, atrial fibrillation, monitoring, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don; ²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Likhachev-Mishchenko O.V.* ORCID: 0000-0002-6271-2711, Kornienko A.A. ORCID: 0000-0001-8476-665X, Kornienko N.A. ORCID: 0000-0003-0485-5869,

Kadyan E.G. ORCID: 0000-0003-2495-5365, Khaisheva L.A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Shlyk S.V. ORCID: 0000-0003-3070-8424.

*Corresponding author:
gelo2007@bk.ru

Received: 15.12.2021 **Revision Received:** 17.01.2022 **Accepted:** 15.06.2022

For citation: Likhachev-Mishchenko O.V., Kornienko A.A., Kornienko N.A., Kadyan E.G., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Prevalence of cardiac arrhythmias among patients undergoing chronic hemodialysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):4812. doi:10.15829/1560-4071-2022-4812. EDN GMB0XG

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов, проходящих процедуру гемодиализа (ГД), является серьезной проблемой, требующей внимания со стороны кардиологов. Установлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации связано с повышенной ССЗ и смертностью [1]. Эта связь настолько сильна и клинически значима, что, согласно современным руководствам, диагноз хронической болезни почек (ХБП) относит пациента к самому высокому уровню сердечно-сосудистого риска, независимо от стратификации в соответствии с традиционными факторами риска [2, 3]. Высокая смертность у пациентов на почечной заместительной терапии, которая может возрастать почти в 375 раз по сравнению с общей популяцией [4], почти наполовину обусловлена сердечно-сосудистыми причинами [5].

Термин "кардиоренальный синдром" относится к взаимодействию между сердцем и почками при заболевании и включает 5 различных типов в зависимости от исходного пораженного участка и острого или хронического характера повреждения [6]. Тип 4, или хронический ренокардиальный синдром, включает факторы, связанные с ХБП, которые приводят к кардиальной и сосудистой патологии. На нарушения ритма сердца (НРС) и внезапную сердечную смерть (ВСС) приходится 26,9% смертности у пациентов с ХБП 5 стадии на ГД [7].

Хотя пациенты с ХБП имеют повышенный риск развития аритмий, основные механизмы и их связь с ВСС до конца не изучены [8, 9]. Было предложено несколько объяснений, но они, вероятно, объясняются структурными изменениями сердца. Пациенты с ХБП 5 стадии на ГД часто имеют гистопатологию, называемую "уремической кардиомиопатией", которая включает гипертрофию и дилатацию левого желудочка (ЛЖ) различной степени, систолическую и диастолическую дисфункцию и фиброз, что располагает пациента к аритмиям [10].

Ранее изучение НРС среди гемодиализных больных проводилось в основном в относительно небольших группах, количеством, не превышающим 50-70 пациентов, что объясняет большой разброс

данных в сообщениях о распространенности аритмий у пациентов, проходящих хронический диализ. Большинство информации было получено из краткосрочных записей холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) в 1980-х и 1990-х годах [11, 12]. При этом сейчас мы наблюдаем, что популяция диализных больных заметно изменилась по сравнению с более ранними исследованиями — наши текущие пациенты старше, у них много коморбидной патологии, также растет доля пациентов с сахарным диабетом [13-15].

Основная цель нашего исследования состоит в том, чтобы оценить распространенность аритмий в группе пациентов, проходящих процедуру хронического ГД, охарактеризовать виды аритмических событий по отношению к процедуре диализа и определить их связь с клиническими данными и параметрами эхокардиографии.

Материал и методы

В исследование было набрано 152 человека в 2019-2021гг, с предоставлением письменного информированного согласия, одобренного локальным этическим комитетом при Ростовском государственном медицинском университете. Включенные пациенты находились на поддерживающем ГД не <6 мес. Критерии исключения: имплантированные кардиостимуляторы, пересадка сердца, пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, острое нарушение мозгового кровообращения, имеющие ишемическую болезнь сердца III-IV функционального класса или хроническую сердечную недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), терминальные злокачественные образования, остаточная почечная функция, неадекватная доза диализа и наличие центрального венозного катетера. Все пациенты были под наблюдением кардиолога на момент начала исследования, в период набора групп и во время наблюдения.

Процедура диализа проводилась по стандартной методике (модель 4008 или 5008; Fresenius Medical

Care) с использованием высокопоточных диализаторов размером от 1,4 до 2,5 м². Диализат содержал калий 2,0 ммоль/л и глюкозу 1 г/л. Концентрация натрия (в среднем 138±0,9 ммоль/л), ионизированного кальция (87%, 1% и 12% с 1,25, 1,50 и 1,75 ммоль/л, соответственно) и бикарбоната (35,3±2,4 ммоль/л).

Всем пациентам производился: сбор анамнеза, измерение параметров: вес, рост, измерение артериального давления (АД) (среднее из последних 2-х из 3-х показаний), оценка липидного статуса, биохимического анализа крови, электролитов плазмы, 48-часовое ХМ ЭКГ. ХМ начиналось перед сеансом диализа.

Критерием установления диагноза фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) было наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не <30 сек, при наличии эпизода наджелудочковой тахикардии длительностью >30 сек при ХМ ЭКГ с характерными ЭКГ-признаками ФП/ТП пациентам выставлялся соответствующий диагноз. Под термином "наджелудочковые тахикардии" понимали ≥3 последовательных сокращения сердца с частотой выше 100 уд./мин при условии участия в механизмах возникновения и самостоятельного поддержания аритмии клеток синусового узла, миокарда предсердий и/или атриовентрикулярного (АВ) соединения [16]. Суправентрикулярная тахикардия (СВТ), ≥5 эктопических наджелудочковых сокращений с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >100 уд./мин, без ФП [17].

Значения ЧСС во время ХМ ЭКГ, отнесенные к брадикардии, составляли <40 уд./мин продолжительностью ≥10 сек, основными критериями нарушения функции синусового узла при ХМ ЭКГ считали: представленную постоянно, в течение 24 ч синусовую брадикардию с ЧСС <50 уд./мин; паузы ритма >3 сек; постоянные или интермитирующие периоды симптомных выскальзывающих АВ ритмов; документированный синдром бради-тахикардии. Неустойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) устанавливалась при регистрации ≥3 желудочковых сокращений с ЧСС ≥100 уд./мин. Наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС) считалась патологической при количестве >200 в сут. или >30 в ч. Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) классифицировались согласно классификации Lown и Wolf [18].

Аритмии были обобщены следующим образом: брадиаритмии — брадикардия, синоатриальная и АВ-блокада второй или третьей степени; тахитаритмии: пароксизмальная ФП, пароксизмальная СВТ и неустойчивая ЖТ.

Мониторирование ЭКГ проводилось при помощи аппаратов Cardiomonitor — ХМ ЭКГ (PADSY — Германия). Запись производилась в течение 48 ч.

Эхокардиографические исследования были выполнены у 93 пациентов перед сеансом диализа на

аппаратах экспертного класса Phillips с использованием конвексного датчика врачом функциональной диагностики и были записаны для последующего просмотра и проверки. При ультразвуковом исследовании проводилось измерение индекса массы ЛЖ, фракции выброса ЛЖ по методике Симпсона, индекса объема левого предсердия (ЛП), E/e', сердечного выброса и преднагрузки. Также повышенная преднагрузка определялась как повышенное давление

Таблица 1

Характеристики пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, годы	62,2±13,8
Мужской пол	103 (67,8%)
ИМТ, кг/м ²	27,0±6,2
Артериальная гипертензия	137 (90,1%)
Диабет 1 тип	16 (10,5%)
Диабет 2 тип	33 (21,7%)
ХСН	44 (28,9%)
ИБС	38 (25%)
Прием бета-блокаторов	98 (64,5%)
Амиодарон	1 (0,7%)
Недигидропиридоновые блокады Са каналов	2 (1,3%)
Ингибиторы АПФ	29 (19,1%)
Блокаторы рецепторов АТ	39 (25,7%)
Антикоагулянты	35 (23,0%)
Аспирин	71 (46,7%)
Клопидогрель (включая пласугрель)	11 (7,2%)
Гиполипидимическая терапия	56 (36,8%)
Причины ХПН	
Диабет	38 (25%)
Гломерулонефрит	27 (17,8%)
Обструктивная нефропатия, хронический пиелонефрит	23 (15,1%)
Поликистозная болезнь почек	17 (11,2%)
Гипертензия или ишемическая нефропатия	14 (9,2%)
Другие или неизвестные причины	33 (21,7%)
Длительность сессии ГД	224,1±27,0
Объем ультрафильтрата, л	1,8 [0-2,6]
Пациентов с ЭхоКГ, n	93
ФВ ЛЖ	49,7±12,3%
• <40%	19 (20,4%)
• 40-50%	33 (35,5%)
• >50%	41 (44,1%)
Индекс массы ЛЖ г/м ²	118,9±51,3
ЛП индекс >30 мл/м ²	32 (34,4%)
E/e' отношение >12	32 (34,4%)
Увеличенная преднагрузка	25 (26,8%)

Примечание: n=152. Значения для непрерывных переменных даны как среднее ± стандартное отклонение или медиана [межквартильный диапазон]; для категориальных переменных как количество пациентов (процентов).

Сокращения: АТ — ангиотензин, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГД — гемодиализ, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиограмма.

Таблица 2

Зарегистрированные НРС за время 48-часового ХМ

Параметр	День 1	День 2	Все 48 ч записи	P
Длительность записи ХМ ЭКГ, мин	1,441±0,3	1,434±28,7	2,875±28,7	0,005
Среднее количество сокращений сердца в мин	73,8±11,4	74,8±11,2	74,3±11,1	0,004
Количество проанализированных пациентов с НЖЭС	139	139	139	
Количество пациентов с НЖЭС	139 (100%)	139 (100%)	139 (100%)	
Медиана НЖЭС	52 [14-277]	47 [20-252]	149 [62-1021]	0,6
>200 НЖЭС/день	73 (52,5%)	68 (48,9%)	81 (58,3%)	0,3
Количество проанализированных пациентов с ЖЭС	152	152	152	
Количество пациентов с ЖЭС	135 (88,8%)	132 (86,8%)	144 (94,7%)	0,5
Медиана ЖЭС	25 [4-162]	12 [2-196]	47 [6-381]	0,001
>30 ЖЭС/час	23 (15,1%)	16 (10,5%)	24 (15,8%)	0,02
Эпизоды бигеминии	32 (21,1%)	20 (13,2%)	32 (21,1%)	0,01
Эпизоды тригеминии	31 (20,4%)	16 (10,5%)	33 (21,7%)	0,001
Куплеты ЖЭС	56	46	68	0,09
Триплеты ЖЭС	17 (11,2%)	12 (7,9%)	24 (15,8%)	0,3
Желудочковые аритмии класса по Lawn 1-2	34 (22,4%)	38 (24,1%)	29 (19,1%)	0,2
Желудочковые аритмии класса по Lawn 3-4	108 (71,1%)	101 (66,5%)	119 (78,3%)	0,5
Пароксизмальная СВТ (без ФП)	52 (34,2%)	37 (24,3%)	62 (40,8%)	0,01
Эпизоды ФП	5 (3,3%)	3 (2,2%)	6 (3,9%)	0,6
Персистирующая ФП	13 (8,6%)	13 (8,6%)	13 (8,6%)	1,0
Неустойчивая ЖТ	22 (14,5%)	16 (10,5%)	30 (19,7%)	0,2
Брадикардия (<40 уд./мин)	4 (2,6%)	6 (4,0%)	7 (4,6%)	0,3
Пауза более 3 сек	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
АВ блокада 2 ст. А	2 (1,3%)	3 (2,0%)	3 (2,0%)	0,3
АВ блокада 2 ст. Б	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0
АВ блокада 2 ст., 2:1	1 (0,7%)	2 (1,3%)	2 (1,3%)	0,3
Интермиттирующая АВ-блокада 3 ст.	2 (1,3%)	2 (1,3%)	4 (2,6%)	1,0

Примечание: n=152. Значения для непрерывных переменных даны как среднее ± стандартное отклонение, или медиана [межквартильный диапазон]; для категориальных переменных как количество пациентов (процентов). В таблице представлено количество эпизодов нарушений ритма и в процентах указана доля пациентов от общей группы, у которых эти эпизоды были зарегистрированы.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковые экстрасистолы, НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы.

наполнения ЛЖ ($E/e' > 12$) и увеличение ЛП (индекс объема ЛП > 30 мл/м²).

Статистическая обработка данных. Данные были выражены как среднее ± стандартное отклонение для нормально распределенных данных и медиана с межквартильным диапазоном [IQR] для не нормально распределенных данных. Категориальные переменные выражались как частота и процент. Сравнение между группами проводилось с использованием t-критерия или одностороннего дисперсионного анализа для нормально распределенных данных и критерия суммы рангов Вилкоксона или критерия Краскела-Уоллиса для не нормально распределенных данных. Для категориальных переменных сравнения проводились с использованием χ^2 или точного критерия Фишера, когда это было необходимо. Сравнение парных данных проводилось с использованием парного t-критерия для нормально распределенных данных и знакового рангового критерия Вилкоксона для

не нормально распределенных данных. Записи были разделены на 6 периодов по 8 ч каждый. Первый период включал сеанс диализа и ближайший постдиалитический период. Модель многомерной логистической регрессии использовалась для субанализа эхокардиографических данных, связанных с аритмиями. $P < 0,05$ считалась статистически значимой. Все статистические исследования были выполнены с использованием Stata, версия 14 (StataCorp, 2015).

Результаты

Всего в исследование было включено 152 пациента, проходящих процедуру хронического ГД. Данные пациентов представлены в таблице 1. Исходно у 42 (27,6%) пациентов в анамнезе отмечалось чувство усиленного сердцебиения, во время записи только 5 (3,3%) пациентов ощутили сердцебиения, из которых только 1 случай был связан с клинически значимой аритмией (ФП с высокой частотой желудочковых

Таблица 3

Мультивариативный анализ ассоциаций между эхокардиографическими параметрами и аритмиями

Параметр	Количество пациентов с данными параметрами	ОШ (95% ДИ)	P
ЖЭС >30/ч	16		
— в ассоциации с увеличенной преднагрузкой		8,80 (1,60-48,4)	0,01
ФП	10		
— в ассоциации с индексом массы ЛЖ больше на 1 г/м ²		1,02 (1,00-1,04)	0,04
— в ассоциации с сердечным выбросом на 1 Л/мин больше		0,54 (0,28-1,04)	0,06
Неустойчивая ЖТ	18		
— в ассоциации с увеличенной преднагрузкой		5,46 (1,12-26,90)	0,04
— в ассоциации с сердечным выбросом на 1 Л/мин больше		0,51 (0,30-0,88)	0,02
Клинически значимые аритмии	26		
— в ассоциации с увеличенной преднагрузкой		4,02 (1,05-15,35)	0,04
— в ассоциации с сердечным выбросом на 1 Л/мин больше		0,66 (0,44-1,00)	0,05

Примечание: переменные были выбраны путем автоматического прямого выбора из следующих ковариат: фракция выброса ЛЖ, индекс массы ЛЖ, индекс объема ЛП, индекс объема ЛП >30, E/e' >12, повышенная преднагрузка и сердечный выброс.

Анализ атриовентрикулярной узловой и пароксизмальной СВТ проводился у пациентов без постоянной ФП (n=90). Все переменные, включенные в окончательные модели, перечислены под каждым результатом в первом столбце. Повышенная преднагрузка определялась как: соотношение E/e' >12 и индекс объема ЛП >30 мл/м². Клинически значимыми аритмиями считались: ФП, неустойчивая ЖТ, брадикардия, паузы >3,0 сек и развитая атриовентрикулярная блокада 2 или 3 степени.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковые экстрасистолы, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы, ОШ — отношение шансов, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий.

сокращений). Также во время записи ХМ ЭКГ 5 (3,3%) пациентов испытывали чувство боли в груди и 2 (1,3%) имели эпизоды потери сознания не кардиального генеза, у 5 пациентов (3,3%) — наблюдалась симптоматическая интрадиализная гипотензия. При этом ни одно из указанных состояний не сопровождалось клинически значимой аритмией.

Распространенность аритмий

Данные о распространенности НРС в исследуемой группе предоставлены в таблице 2.

НЖЭС и ЖЭ наблюдались почти у всех пациентов. Среднее количество ЖЭ было выше у пациентов в день диализа (день 1) по сравнению с днем без диализа (25 [4-162] vs 12 [2-196], p<0,001). Сложные желудочковые нарушения ритма (Lowp класса III-V) наблюдались у 119 (78,3%) пациентов. Постоянная ФП присутствовала у 13 (8,6%) пациентов, а у 6 (3,9%) пациентов были обнаружены эпизоды ФП. Количество эпизодов ФП варьировалось от 1 до 14 в день с максимальной продолжительностью каждого эпизода от 37 до 861 мин у отдельных пациентов. У 5 пациентов первый зарегистрированный эпизод ФП случился во время сеанса диализа. Большее количество пароксизмов ЖТ было зарегистрировано в диализный день. Бессимптомные брадиаритмии наблюдались у 10 пациентов. У 2 пациентов были эпизоды АВ блокады третьей степени во время диализа и у 2 пациентов — в ночное время. В ходе исследования в связи с брадиаритмиями не было обнаружено показаний для имплантации кардиостимулятора ни у одного из пациентов. Всего у 65 пациентов было

549 эпизодов тахиаритмии и у 8 пациентов было 3204 эпизода брадиаритмии. Тахиаритмии значительно чаще встречались в 8-часовом интервале, включающем диализ и период сразу после диализа. Всего у 3 пациентов была замечена тенденция к усилению брадиаритмии в конце интердиализического интервала.

Факторами, связанными с аритмией, были: пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) на 10 лет, 1,53; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,15-2,03; P=0,003), более длительный период диализа (ОШ на 1 год, 1,11; 95% ДИ: 1,02-1,21; P=0,02), более низкое систолическое АД (ОШ на 1 мм рт.ст., 0,97; 95% ДИ: 0,95-0,99; P=0,01), ощущение сердцебиения в анамнезе (ОШ 2,45; 95% ДИ: 1,06-5,68; P=0,04). Кроме того, НЖЭС количеством >200 в день коррелировали с увеличенной частотой возникновения эпизодов ФП (7,4% vs 0%; P=0,04) и с наличием пароксизмальной ФП в анамнезе (34,6% vs 6,9%; P<0,001). Среди пациентов, находящихся на диализе, более низкий уровень ионизированного кальция в плазме после диализа (ОШ на 0,1 мэкв/л больше, 0,27; P=0,02) был ассоциирован с эпизодами ФП в день диализа в однофакторных анализах. Мы не выявили независимых предикторов брадиаритмий в моделях регрессии, но все пациенты с брадиаритмией были мужчинами (10,8% vs 0% (женщины); P=0,02);

Эхокардиографические данные и аритмии

Эхокардиографические предикторы аритмий были исследованы в отдельном анализе у пациентов с использованием мультивариативного анализа (табл. 3).

С наличием ФП в многомерных моделях были связаны более высокий индекс массы ЛЖ (ОШ с индексом массы ЛЖ больше на 1 г/м^2 , 1,02; (95% ДИ: 1,00-1,04; $P=0,04$) и низкий сердечный выброс (ОШ с сердечным выбросом на 1 л/мин больше, 0,54; (95% ДИ: 0,28-1,04; $P=0,06$). Была выявлена связь между желудочковыми нарушениями ритма — частой ЖЭС с пароксизмами ЖТ с уменьшенным сердечным выбросом и увеличенной преднагрузкой, определяемой как увеличенное давление наполнения ЛЖ и увеличение объема ЛП. Брадиаритмия, НЖЭС и пароксизмальная СВТ не поддавались прогнозу по эхокардиографическим данным в мультивариативных моделях.

Обсуждение

В исследовании 152 пациентов на хроническом диализе была продемонстрирована высокая частота как не жизнеугрожающих, так и клинически значимых аритмий. Тахиаритмии чаще наблюдались во время диализа и сразу после диализа. Все клинически значимые аритмии, кроме единственного эпизода, протекали бессимптомно. Была обнаружена связь НРС с такими переменными, как: пожилой возраст, более длительный период диализа, более низкое систолическое АД, сердцебиение в анамнезе, более низкий уровень ионизированного кальция плазмы перед диализом, более высокий индекс массы ЛЖ, повышенная преднагрузка и низкий сердечный выброс. Согласно литературным данным, распространенность ФП в данной группе пациентов составляет от 5% до 27% у пациентов, основываясь на данных регистров и исследований, использующих краткосрочные записи, также по этим данным ФП часто протекает бессимптомно, а распространенность, скорее всего, недооценивается [19]. По нашим данным у всех пациентов были обнаружены НЖЭС, но интересным было то, что пациенты с НЖЭС (>200 в день) имели более высокий риск появления эпизодов ФП, что совпадает с литературными данными. Мы выявили только 2 пациентов с впервые обнаруженной ФП. У 35 (81%) пациентов с ранее задокументированными пароксизмами ФП в ходе записи признаков ФП обнаружено не было. В исследованиях Vuiten MS, et al. сообщалось, что эпизоды ФП чаще встречались в дни диализа и особенно во время сеанса диализа, что совпало с нашими данными [20]. Согласно литературным данным, ЖЭС часто считаются доброкачественными, но наличие ЖЭС количеством >30 в час часто связано с более высоким риском смерти и ВСС среди населения в целом [21]. В нашем исследовании наблюдался более высокий риск неустойчивой ЖТ у пациентов с количеством ЖЭС >30 в час. По литературным данным ЖЭС (градации III-V по Lown и Wolf) наблюдались у 0-61% пациентов, что ниже, чем в полученных нами результатах (78,3%). Alfratih N, et al. сообщают о наличии эпизодов брадикардии у 30% пациентов, синатриаль-

ной блокаде у 28% и АВ-блокаде второй степени у 4% из 50 пациентов во время длительного наблюдения (18 ± 4 мес.) [22]. Кроме того, в исследованиях имплантируемых петлевых регистраторов брадиаритмия была наиболее частой терминальной аритмией в случаях ВСС [17]. Бессимптомные брадиаритмии встречались только у 10 (6,5%) пациентов, что может быть связано с коротким временем наблюдения. Мы наблюдали больше тахиаритмий во время диализа и сразу после диализа по сравнению с остальным периодом наблюдения. Также большее количество ЖЭС и большее количество эпизодов желудочковой бигеминии или тригеминии регистрировалось в день диализа, что сопоставимо с литературными данными, в которых во время диализа и в постдиалитические часы было обнаружено больше ЖЭС [23]. Эти данные подтверждают гипотезу о процедуре диализа как о триггере аритмий.

Нами было идентифицировано несколько клинических характеристик, независимо связанных с аритмиями. Пожилой возраст был положительно связан с более чем 200 НЖЭС в день, пароксизмальной над-ЖТ, >30 ЖЭС в час, а также наличием клинически значимых аритмий. Период процедуры диализа был положительно связан с наличием у больных >30 ЖЭС в час. Ощущение сердцебиения в анамнезе было независимо связано только с пароксизмами СВТ. Более низкое систолическое АД было связано с ФП, что можно объяснить наличием сердечной недостаточности у этих пациентов. Удивительно, но сахарный диабет был связан с менее частыми НЖЭС и меньшим количеством эпизодов пароксизмальной СВТ. Более низкий уровень ионизированного кальция в плазме перед диализом был единственной переменной, значимо связанной с неустойчивой ЖТ, что соответствует литературным данным о гипокальциемии, способствующей развитию желудочковых аритмий [24, 25].

При исследовании эхокардиографических данных, более низкая фракция выброса ЛЖ <40% была ассоциирована с увеличенной частотой пароксизмов ФП и более частыми желудочковыми аритмиями. В нашем исследовании была продемонстрирована положительная связь увеличения индекса массы ЛЖ и ФП. Необходимо отметить, что полученные результаты согласуются с литературными данными, в которых более низкий сердечный выброс положительно коррелировал с ФП, неустойчивой ЖТ и клинически значимыми аритмиями у больных, находящихся на программном диализе [26]. Эти результаты необходимо подтвердить на других диализных популяциях.

Заключение

У пациентов, находящихся на программном ГД, пожилой возраст, повышенная преднагрузка и более низкий сердечный выброс независимо связаны с клинически значимыми аритмиями, продемонстрирована положительная связь увеличения индекса

массы ЛЖ и эпизодов ФП. Более низкий сердечный выброс положительно коррелировал с ФП, желудочковыми НРС.

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

Литература/References

1. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, et al. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(suppl_3):iii28-iii34. doi:10.1093/ndt/gfy174.
2. Plantinga LC, King LM, Masud T, et al. Burden and correlates of readmissions related to pulmonary edema in US hemodialysis patients: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(7):1215-23. doi:10.1093/ndt/gfx335.
3. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814.
4. Samanta R, Chan C, Chauhan VS. Arrhythmias and sudden cardiac death in end stage renal disease: epidemiology, risk factors, and management. *Can J Cardiol*. 2019;35(9):1228-40. doi:10.1016/j.cjca.2019.05.005.
5. Kalra PA, Green D, Poulikakos D. Arrhythmia in hemodialysis patients and its relation to sudden death. *Kidney Int*. 2018;93(4):781-3. doi:10.1016/j.kint.2017.12.005.
6. El Hage N, Jaar BG, Cheng A, et al. Frequency of arrhythmia symptoms and acceptability of implantable cardiac monitors in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):309. doi:10.1186/s12882-017-0740-1.
7. Charytan DM, Foley R, McCullough PA, et al. Arrhythmia and sudden death in hemodialysis patients: protocol and baseline characteristics of the monitoring in dialysis study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):721-34. doi:10.2215/CJN.09350915.
8. Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part 2): prognosis, prevention and treatment. *Russian Archive of Internal Diseases*. 2019;9(2):93-106. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогноз, профилактика и лечение. *Российский архив внутренних болезней*. 2019;9(2):93-106. doi:10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106.
9. Medvedeva EA, Shilyaeva NV, Iskhakov EN, Schukin YuV. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):136-41. (In Russ.) Медведева Е.А., Шильяева Н.В., Исхаков Э.Н., Шукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):136-41. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.
10. Moiseev VS, Muhiin NA, Smirnov AV. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
11. Saran R, Robinson B., Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(3) (suppl 1):S1-S434. doi:10.1053/j.ajkd.2016.12.004.
12. Walraven C. Survival trends in ESRD patients compared with the general population in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(3):491-9. doi:10.1053/j.ajkd.2013.09.011.
13. Michael CG, Wong MBBS, Jonathan M, et al. Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1263-5. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.049.
14. Roy-Chaudhury P, Tumlin J, Koplan BA, et al. Primary outcomes of the monitoring in dialysis study. *Kidney Int*. 2018;93(4):941-51. doi:10.1016/j.kint.2017.11.019.
15. Sacher F, Jesel L, Borni-Duval C, et al. Cardiac rhythm disturbances in hemodialysis patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(3):397-408. doi:10.1016/j.jacep.2017.08.002.
16. Makarov LM, Komoliatova VN, Kupriyanova OO, et al. National Russian recommendations on the use of the Hotler monitoring technique in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6-71. (In Russ.) Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики хотлеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(2):6-71. doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
17. Bokeriya LA, Goluhova EZ, Popov SV, et al. Russian Society of Cardiology. Supraventricular tachycardia in adults. *Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4484. (In Russ.) Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Попов С.В. и др. Российское кардиологическое общество. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4484. doi:10.15829/1560-4071-2021-4484.
18. 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.
19. Roberts PR, Zachariah D, Morgan JM, et al. Monitoring of arrhythmia and sudden death in a hemodialysis population: The CRASH-ILR Study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188713. doi:10.1371/journal.pone.0188713.
20. Buiten MS, de Bie MK, Rotmans JI, et al. The dialysis procedure as a trigger for atrial fibrillation. *Heart*. 2014;100(9):685-90. doi:10.1136/heartjnl-2013-305417.
21. James B. Relation of Race, Apparent Disability, and Stroke Risk With Warfarin in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2019;15;123(4):598-604. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.020.
22. AlAwwa I, Al-Hindi R, Alfraihat N, et al. Prevalence and associated factors of undiagnosed atrial fibrillation among end-stage renal disease patients on maintenance haemodialysis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):186. doi:10.1186/s12872-020-01473-6.
23. Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHRS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Europace*. 2014;16(9):1257-83. doi:10.1093/europace/euu194.
24. Ataklte F. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*. 2013;112(8):1263-70. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.065.
25. Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. Temporal distribution of arrhythmic events in chronic kidney disease. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2047-55. doi:10.1016/j.hrthm.2015.06.033.
26. Vincenti A, Genovesi S. Recurrent intradialytic paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(3):396-404. doi:10.1093/europace/eut346.



Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии

Ситкова Е. С., Сморгон А. В., Баталов Р. Е., Андреев А. А., Попов С. В.

В материале представлено описание диагностики и лечения клинического случая синдрома такоцубо у пациента с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии. Клинический случай наглядно отражает необходимость комплексного диагностического подхода в верификации диагноза с использованием динамической эхокардиографии, электрокардиографии, ангиографических и томографических возможностей центра. Сложность дифференциальной диагностики в данном случае заключалась в нетипичном варианте нарушения миокардиальной функции. Динамическое наблюдение позволило отследить положительную клиническую динамику пациента и практически полную нормализацию сократимости миокарда в свойственные синдрому такоцубо сроки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром такоцубо, систолическая дисфункция, электрическая кардиоверсия.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ситкова Е. С.* — к.м.н., н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Сморгон А. В. — м.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца

и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Андреев А. А. — клинический ординатор отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-6997-9646, Попов С. В. — академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493.

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

КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 03.08.2022

Рецензия получена 04.10.2022

Принята к публикации 20.10.2022



Для цитирования: Ситкова Е. С., Сморгон А. В., Баталов Р. Е., Андреев А. А., Попов С. В. Клинический случай синдрома такоцубо у пациента с фибрилляцией предсердий после электрической кардиоверсии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5179. doi:10.15829/1560-4071-2022-5179. EDN GAACEM

Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report

Sitkova E. S., Smorgon A. V., Batalov R. E., Andreev A. A., Popov S. V.

The paper presents a description of the diagnosis and treatment of takotsubo syndrome in a patient with paroxysmal atrial fibrillation after electrical cardioversion. A case report clearly reflects the need for an integrated diagnostic approach to verify the diagnosis using dynamic echocardiography, electrocardiography, angiographic and tomographic investigations. The complexity of differential diagnosis in this case was an atypical variant of myocardial dysfunction. Follow-up made it possible to track the clinical improvement of the patient and the almost complete normalization of myocardial contractility in terms characteristic of takotsubo syndrome.

Keywords: atrial fibrillation, takotsubo syndrome, systolic dysfunction, electrical cardioversion.

Relationships and Activities: none.

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

Sitkova E. S.* ORCID: 0000-0002-0988-3642, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Andreev A. A. ORCID: 0000-0002-6997-9646, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493.

*Corresponding author:
chekruzhova@mail.ru

Received: 03.08.2022 **Revision Received:** 04.10.2022 **Accepted:** 20.10.2022

For citation: Sitkova E. S., Smorgon A. V., Batalov R. E., Andreev A. A., Popov S. V. Takotsubo syndrome in a patient with atrial fibrillation after electrical cardioversion: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5179. doi:10.15829/1560-4071-2022-5179. EDN GAACEM

Синдром такоцубо — состояние, характеризующееся обратимой стресс-индуцированной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Несмотря на доминирующую распространенность апикального варианта (81,7%), в последние годы появляется все больше данных о развитии среднежелу-

дочкового (14,6%), базального (2,2%) и крайне редко очагового типа (1,5%) [1]. Несмотря на тот факт, что синдром такоцубо встречается преимущественно у женщин постменопаузального периода, ~9% случаев описано у лиц мужского пола [2]. Истинная распространенность синдрома такоцубо неизвестна,

Ключевые моменты

- После проведения электрической кардиоверсии у мужчины с пароксизмом фибрилляции предсердий документировано обратимое выраженное нарушение систолической функции левого желудочка с практически полным ее восстановлением на 13 сут. клинического случая при исключении острого коронарного синдрома и миокардита.
- Сложность дифференциальной диагностики в данном случае заключалась в выявлении факторов, имеющих невысокий процент распространения при синдроме такоубо (мужской пол, вариант нарушения миокардиальной функции).
- Клинический случай наглядно отражает необходимость комплексного диагностического подхода в верификации диагноза и необходимость широкого применения диагностического алгоритма и шкалы InterTak и у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке для повышения настороженности и точности выявления синдрома такоубо.

Key messages

- After electrical cardioversion in a male patient with paroxysmal atrial fibrillation, a reversible severe left ventricular systolic impairment was documented with its almost complete recovery on the 13th without acute coronary syndrome and myocarditis.
- The complexity of differential diagnosis in this case was to identify factors that have a low prevalence in takotsubo syndrome (male, variant of myocardial dysfunction).
- The case report clearly reflects the need for an integrated diagnostic approach to verify the diagnosis and the need for widespread use of the diagnostic algorithm and the InterTAK Diagnostic Score in patients with chest pain to increase the accuracy of detecting takotsubo syndrome.

что связано со спецификой дифференциальной диагностики, зачастую недоступной для непрофильного учреждения. Вместе с тем в 1-2% всех случаев госпитализации с первичным диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) выявляется синдром такоубо [3]. Несмотря на обратимость функциональных нарушений миокарда, частота развития кардиогенного шока и смертельных исходов при синдроме такоубо в International takotsubo registry, включившем 1750 пациентов, была сопоставима с таковой при ОКС [4].

В настоящей работе представлен клинический случай синдрома такоубо у пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), подвергшегося электрической кардиоверсии.

Клинический случай

Мужчина 68 лет доставлен в кардиологический центр с пароксизмом ФП с жалобами на аритмичное сердцебиение с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 160 уд./мин, слабость, давящую боль за грудиной, одышку в течение последних 28 ч.

В анамнезе острый инфаркт миокарда, по данным коронароангиографии (КАГ) 3 года назад стенозов коронарных артерий не выявлено. Пароксизмы ФП беспокоят последние 3-5 лет и практически всегда клинически сопровождаются развитием болевого синдрома в грудной клетке. Регулярно принимал ривароксабан 20 мг, аторвастатин 20 мг, эгилекс 12,5 мг (малая доза ввиду тенденции к гипотонии), омегапра-

зол. Назначение антиаритмической терапии на догоспитальном этапе ограничивалось развитием синусовой брадикардии. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной 6 мес. назад на фоне синусового ритма, фракция выброса (ФВ) ЛЖ в В-режиме 69% без нарушений локальной сократимости, левое предсердие 48 мм, конечный диастолический объем 124 мл, конечный систолический объем 38 мл, масса миокарда ЛЖ 239 г, пролапс митрального клапана 5 мм с регургитацией 2 степени.

Данные обследования

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении — ФП с ЧСС 155 уд./мин, горизонтальная депрессия сегмента ST до 0,5 мм в V₃-V₆ (рис. 1 А).

С учетом болевого синдрома в грудной клетке, первично исключен ОКС. В связи с неэффективностью проводимой медикаментозной кардиоверсии, был госпитализирован для восстановления синусового ритма.

Данные объективного статуса и лабораторного тестирования при поступлении без клинически значимых отклонений.

В ходе госпитализации были дополнительно получены сведения о проведенной за 2 сут. до поступления в стационар ЭхоКГ в стороннем учреждении на фоне тахисистолии 125 уд./мин (что свидетельствовало о неуточненной продолжительности ФП при госпитализации, несмотря на остро возникшие жалобы, и послужило основанием для прекращения медикаментозной кардиоверсии), где ФВ была 55% с небольшим диффузным гипокинезом и гидроперикардом <100 мл.

В связи с неэффективностью проводимой медикаментозной кардиоверсии кордароном, продолжающейся в течение первых суток госпитализации,

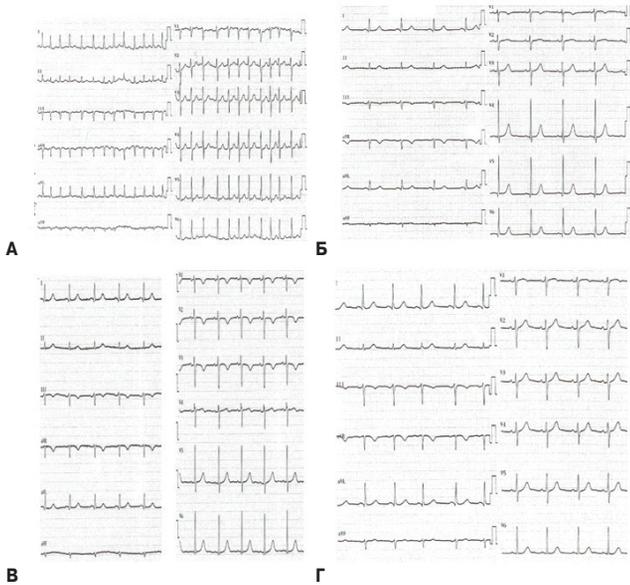


Рис. 1. ЭКГ в динамике наблюдения: А) при поступлении; Б) 3 сут., после проведения электрической кардиоверсии; В) на 5 сут.; Г) на 12 сут.

тахисистолией до 150 уд./мин, слабостью, болью в грудной клетке, на третьи сутки поступления после предварительного выполнения чреспищеводной ЭхоКГ и исключения наличия тромбов в полостях предсердий бифазным разрядом 200 Дж выполнена электрическая кардиоверсия, восстановлен синусовый ритм. ЧСС 54 уд./мин, сегмент ST на изолинии, инверсия зубца Т в III, QT 520 мс. QTc 493 мс (рис. 1 Б). Достигнуто клиническое улучшение, в лечении сохранен бета-блокатор для коррекции удлиненного интервала QT.

При выполнении трансторакальной ЭхоКГ после восстановления синусового ритма на третьи сутки госпитализации документировано значительное снижение сократимости ЛЖ, ФВ в В-режиме 32%, диффузный гипокинез, регургитация на митральном клапане 2 ст., дилатация левого предсердия до 52 мм (140,6 мл) в передне-заднем размере и ЛЖ (конечный систолический размер 49 мм, конечный диастолический размер 55 мм), умеренная легочная гипертензия (систолическое давление правого желудочка 47 мм рт.ст.), двусторонний гидроторакс до 150 мл слева и 170 мл справа, гидроперикард (55-60 мл) (рис. 2). Учитывая значительную отрицательную динамику за прошедшие 5 мес., на 4 сут. выполнена скинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом с нагрузочной пробой с выявлением легкого дефекта накопления радиофармпрепарата (<5%) в средних отделах передней и задней стенок ЛЖ. Вместе с тем при проведении велоэргометрического теста пациент отмечал развитие выраженного болевого синдрома за грудиной при отсутствии изменений на ЭКГ, что послужило причиной прекращения нагрузки.

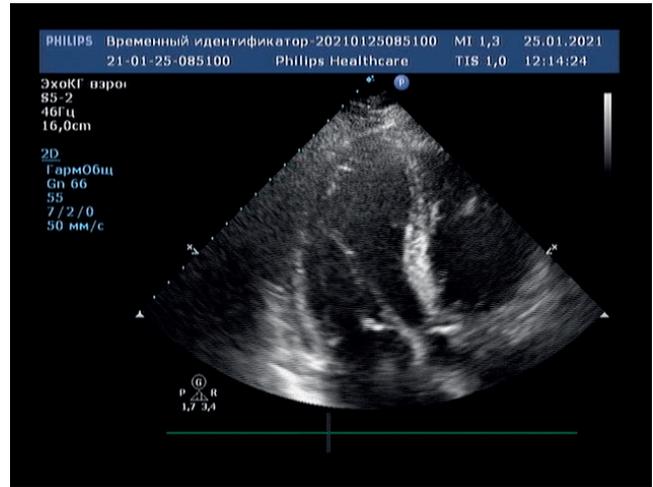


Рис. 2. Трансторакальная ЭхоКГ на 3 сут., апикальная 4-х камерная позиция.

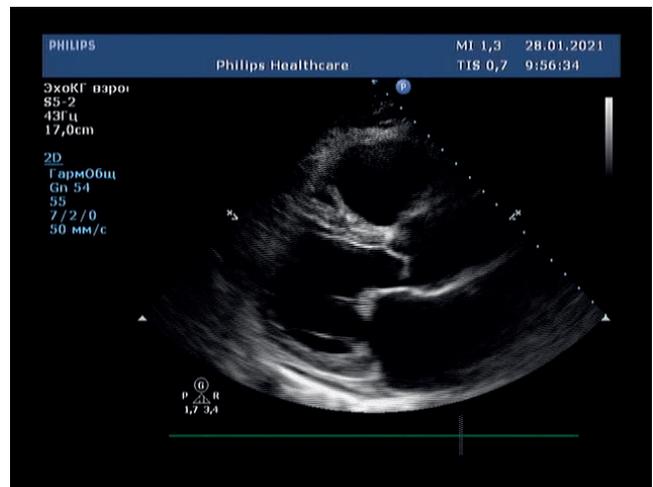


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ на 6 сут., в парастеральной позиции по длинной оси.

При регистрации плановой ЭКГ на 5 сут. — синусовый ритм, ЧСС 56 уд./мин, появление отрицательного зубца Т в V₁-V₃ с сохранением изменений в течение последующих 4 дней. QT 600 мс. QTc 589 мс (рис. 1 В).

Выполнена КАГ с выявлением стенозов до 25% в проксимальном и среднем сегментах правой коронарной артерии и ветви тупого края, коронарный кровоток замедлен. Ввиду отрицательной динамики ЭКГ вновь проводилась дифференциальная диагностика с ОКС, убедительных данных получено не было. Динамика уровней кардиоспецифических маркеров за период госпитализации приведена в таблице 1.

На 6 сут. выполнена трансторакальная ЭхоКГ. Отмечена положительная динамика в виде значительного улучшения глобальной сократимости до 48%, но сохранением локальных нарушений в виде акинеза передне-перегородочных сегментов базально-срединной локализации, гипокинеза верхушеч-

Таблица 1

Динамика уровней кардиоспецифических маркеров за период госпитализации

Показатель	КФК, ед./л (24-171)	КФК-МВ, ед./л (0-25)	Тропонин-I, нг/мл (0-0,02)
Сутки пребывания			
1 сут.			
— при поступлении	—	—	<0,01
— через 6 ч	72	18	<0,01
4 сут.	46	16	<0,5 (качественный тест)
7 сут.	44	15	0,01
11 сут.	29	14	<0,01
13 сут.	26	17	<0,01

Сокращение: КФК — креатинфосфокиназа.

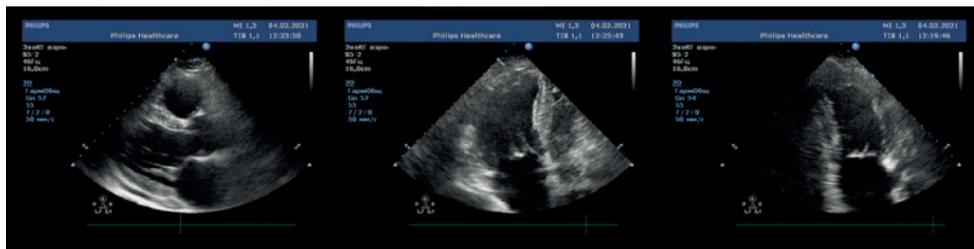


Рис. 4. Трансторакальная ЭхоКГ на 13 сут. слева направо: парастеральная позиция по длинной оси, апикальная 4-х камерная позиция, апикальная 2-х камерная позиция.

ных сегментов этой же локализации, двусторонний гидроторакс регрессировал до 110 мл, гидроперикард минимальный (рис. 3).

На ЭКГ на 12 сут. — синусовый ритм, ЧСС 54 уд./мин, сегмент ST на изолинии, инверсия зубца Т в III, QT 480 мс. QTс 463 мс (рис. 1 Г).

На фоне проводимого форсированного диуреза и устойчиво отрицательного гидробаланса достигнута компенсация сердечной недостаточности. На 13 сут. документирована практически полная нормализация сократимости ЛЖ с ФВ в В-режиме до 60% с небольшой диффузной гипокинезией (рис. 4).

По данным магнитно-резонансной томографии сердца, выполненной на 12 сут., с контрастным усилением, имеют место признаки умеренного регионального фиброза некоронарогенного характера в проекции межжелудочковой перегородки, нижней стенки ЛЖ без достоверных признаков активности воспалительного процесса.

Пациент был выписан с улучшением и приемом терапии: сартаны, антикоагулянты, бета-блокаторы, статины.

Дискуссия

Безусловно, рассуждая о возможных причинах преобладающей дисфункции миокарда, рассматривались, прежде всего, ОКС и миокардит.

В первом случае анамнез пациента, типичный болевой синдром и появление инверсии зубца Т на ЭКГ в динамике свидетельствовали в пользу ОКС. Вместе с тем отсутствие прироста кардиоспецифиче-

ских ферментов, значимых стенозов по данным КАГ и быстрое восстановление сократимости миокарда позволили исключить ОКС.

Дифференциальная диагностика с миокардитом была основана преимущественно на выявлении по данным ЭхоКГ гидроперикарда, нарушений сократимости. Однако, учитывая наличие в то же время и двустороннего гидроторакса, быструю положительную динамику на фоне диуретической терапии, данное состояние было расценено как декомпенсация хронической сердечной недостаточности, триггером для которой послужило развитие пароксизма ФП с устойчивой к лечению тахисистолией. Следует также уточнить отсутствие анамнестических указаний на связь с инфекционным процессом. За все время пребывания пациента в стационаре ни в одном из анализов не было зарегистрировано повышения острофазовых показателей крови. Окончательную ясность внесли результаты магнитно-резонансной томографии сердца, где данных за острый воспалительный процесс получено не было.

Говоря о декомпенсации сердечной недостаточности в этом случае следует учесть, что рассматривать ее как причину столь выраженных нарушений сократимости миокарда не представляется возможным, ввиду в т.ч. сочетания выявленных изменений с удлинением интервала QT и инверсии зубца Т на ЭКГ. Вместе с тем устранение застойных явлений при достижении синусового ритма на фоне малых доз диуретической терапии является именно проявлением компенсации состояния. Однако не стоит и отрицать вклада тахиси-

столии при ФП в развитие выявленной накануне госпитализации небольшой систолической дисфункции до проведения электрической кардиоверсии.

В данном клиническом случае, исключив вышеописанные состояния, в постановке окончательного диагноза мы обратились к диагностическому алгоритму синдрома такоцубо (2018г). Согласно шкале InterTak [5], учитывающей такие факторы, как женский пол, эмоциональные и физические триггеры, психические и неврологические нарушения, отсутствие депрессии сегмента ST и удлинённый интервал QT, вероятность синдрома такоцубо в данном случае средняя и низкая (55 баллов). Обращаясь к критериям InterTak 2018, нам удалось найти соответствие следующим:

1. Транзиторные нарушения локальной сократимости стенок ЛЖ или правого желудочка, которые обычно не соответствуют зоне кровоснабжения одной коронарной артерии.

2. Синдрому такоцубо часто (но не всегда) предшествует стрессовый триггерный механизм (эмоциональный и/или физический).

3. Появление новых обратимых ЭКГ-изменений (элевация/депрессия сегмента ST, блокада левой ножки пучка Гиса, инверсия зубца T и/или удлинение интервала QT) во время острой фазы.

4. Отсутствие признаков миокардита.

Такие критерии, как неврологические нарушения и феохромоцитомы (рассматриваемые как возможный триггер), прирост кардиоспецифических маркеров, а также доминирующее распространение среди женщин постменопаузального периода в нашем случае не нашли соответствия. Концентрация мозгового натрийуретического пептида не определялась. При этом определено отнести вариант нарушения сократимости к какому-либо из описанных ранее невозможно, поскольку систолическая дисфункция носила нетипичный характер, дебютируя с глобального снижения сократимости к локальным гипо-акинезам верхушечной и передне-перегородочной области, в т.ч. срединной локализации. Подобные нарушения могут возникать при типичном верхушечном варианте, не сопровождающемся повышением сократимости базальных сегментов. Важно, что столь выраженное снижение сократимости миокарда после кардиоверсии не нашло соответствия уровню тропонинов и изменениям на ЭКГ, что довольно часто сопутствует синдрому такоцубо [6].

Появление болевого синдрома в грудной клетке при проведении велоэргометрического теста в рамках нагрузочной сцинтиграфии миокарда при малых стенозах коронарного русла и замедлении коронарного кровотока, вероятнее всего, обусловлено микроциркуляторной дисфункцией, патогенетически имеющей значение в развитии стресс-индуцированного поражения миокарда, наряду с активацией симпатoadrenalовой системы посредством возникающего всплеска концентрации в крови катехоламинов.

Таким образом, имеются все основания полагать наличие у пациента синдрома такоцубо, обусловленного, вероятно, проведением электрической кардиоверсии. Данные систематического обзора случаев синдрома такоцубо, опубликованные в 2022г, убедительно демонстрируют риск развития данного состояния после электрической кардиоверсии, выполненной в подавляющем большинстве случаев по поводу ФП (8 случаев из 11), чаще в сроки от 10 часов. Данные, полученные в ходе анализа, не противоречат продемонстрированным нами в представленной работе. При этом роль в развитии синдрома такоцубо определена как для прямого повреждающего электрического воздействия на миокард, так и для катехоламин-опосредованного влияния [7].

Заключение

Сложность патофизиологических механизмов и преобладание роли психоэмоциональных и физических факторов в развитии синдрома такоцубо, повышает значимость своевременной диагностики данной патологии в наши дни, учитывая высокий и крайне напряженный ритм жизни современного поколения. Легкость использования шкалы InterTak на догоспитальном этапе и в условиях первичного осмотра должна способствовать более широкому ее применению в ранние сроки диагностики. Следует обращать внимание и на наименее встречаемые при этом синдроме факторы (мужской пол, атипичный вариант нарушения миокардиальной функции и т.д.), правильная оценка которых повысит частоту верификации синдрома такоцубо.

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

Литература/References

- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al.; International Takotsubo Registry. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 2016;1:335-40. doi:10.1093/eurheartj/ehy076.
- Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C, et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;166:584-8. doi:10.1016/j.ijcard.2011.11.027.
- Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2008;155(3):408-17. doi:10.1016/j.ahj.2007.11.008.
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373:929-38. doi:10.1056/NEJMoa1406761.
- Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, et al. InterTAK co-investigators. A novel clinical score (InterTAK Diagnostic Score) to differentiate Takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1036-42. doi:10.1002/ehfj.683.
- Citro R, Lyon AR, Meimoun P, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):57-74. doi:10.1016/j.echo.2014.08.020.
- Waheed TA, Nasir U, Aziz A, et al. Takotsubo syndrome associated with cardioversion: a systematic review. *Int J Arrhythm.* 2022;23:4. doi:10.1186/s42444-021-00055-7.



Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения

Гончарова Д. Ю.¹, Бикбаева Г. Р.², Тухбатова А. А.¹, Муллова И. С.^{1,2}, Дупляков Д. В.^{1,2}

Апикальная форма гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) или синдром Yamaguchi — относительно редкий подтип ГКМП, при котором гипертрофия локализуется в области верхушки левого желудочка. При этом боль в грудной клетке может быть ошибочно интерпретирована как проявление ишемической болезни сердца. В данной статье приводятся два клинических случая апикальной формы ГКМП у пациентов, поступивших с диагнозом острого коронарного синдрома. Пациенты имели выраженные нарушения реполяризации миокарда и глубокие (до 10 мм) отрицательные зубцы Т в грудных отведениях электрокардиограммы. Трансторакальная эхокардиография выявила локальную симметричную гипертрофию верхушечных отделов левого желудочка, что позволило поставить диагноз апикальной формы ГКМП. Коронарные артерии у обоих пациентов оказались интактными. Приведенные клинические наблюдения демонстрируют вариант течения апикальной формы ГКМП с ведущим клиническим синдромом — болью в грудной клетке, что зачастую может явиться причиной гипердиагностики острого коронарного синдрома.

Ключевые слова: синдром Yamaguchi, апикальная форма гипертрофической кардиомиопатии, острый коронарный синдром, визуализирующие методы диагностики.

Отношения и деятельность: нет.

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

Гончарова Д. Ю.* — клинический ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, ORCID: 0000-0001-6309-0881, Бикбаева Г.Р. — врач-

кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Тухбатова А. А. — к.м.н., врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением № 5, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Муллова И. С. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

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

АД — артериальное давление, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.10.2022

Рецензия получена 26.10.2022

Принята к публикации 21.11.2022



Для цитирования: Гончарова Д. Ю., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Муллова И. С., Дупляков Д. В. Апикальная гипертрофическая кардиомиопатия как маска острого коронарного синдрома. Клинические наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5262. doi:10.15829/1560-4071-2022-5262. EDN GOFPPS

Apical hypertrophic cardiomyopathy as a mask of acute coronary syndrome: a case series

Goncharova D. Yu.¹, Bikbaeva G. R.², Tuxhatova A. A.¹, Mullova I. S.^{1,2}, Duplyakov D. V.^{1,2}

Apical hypertrophic cardiomyopathy (HCM) or Yamaguchi syndrome is a relatively rare subtype of HCM characterized by a left ventricular apex localization of the hypertrophy. In this case, chest pain can be erroneously interpreted as a manifestation of coronary artery disease. This article presents two cases of apical HCM in patients admitted with a diagnosis of acute coronary syndrome. Electrocardiogram revealed repolarization disorder and giant T wave inversion (up to 10 mm) in the precordial leads. Transthoracic echocardiography revealed local symmetric hypertrophy of the left ventricular apex, which made it possible to diagnose apical HCM. The coronary arteries in both patients were intact. The presented cases demonstrate a variant of apical HCM with chest pain as the leading clinical syndrome, which can often be the cause of overdiagnosis of acute coronary syndrome.

Keywords: Yamaguchi syndrome, apical hypertrophic cardiomyopathy, acute coronary syndrome, diagnostic imaging.

Relationships and Activities: none.

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

Goncharova D. Yu.* ORCID: 0000-0001-6309-0881, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Tuxhatova A. A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Corresponding author:
goncharyaa@gmail.com

Received: 24.10.2022 **Revision Received:** 26.10.2022 **Accepted:** 21.11.2022

For citation: Goncharova D. Yu., Bikbaeva G. R., Tuxhatova A. A., Mullova I. S., Duplyakov D. V. Apical hypertrophic cardiomyopathy as a mask of acute coronary syndrome: a case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5262. doi:10.15829/1560-4071-2022-5262. EDN GOFPPS

В большинстве случаев причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС) является тромботическая окклюзия коронарной артерии. Однако под маской ОКС в стационар могут поступать пациенты

с различной патологией, в т.ч. с различными формами кардиомиопатий.

Апикальная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) или синдром Yamaguchi —

Ключевые моменты

- Апикальная необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) или синдром Yamaguchi — подтип ГКМП, основным признаком которого является концентрическая гипертрофия верхушки миокарда левого желудочка.
- Апикальная форма ГКМП с ведущим клиническим синдромом — болью в грудной клетке зачастую может явиться причиной гипердиагностики острого коронарного синдрома.
- Появляется больше данных, свидетельствующих о менее благоприятном прогнозе у пациентов с синдромом Yamaguchi, чем считалось ранее. Прогностически неблагоприятными факторами считаются возраст, женский пол и исходная фибрилляция предсердий.

Key messages

- Apical non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) or Yamaguchi syndrome is a subtype of HCM, the main feature of which is concentric left ventricular apical hypertrophy.
- The apical HCM with the leading clinical syndrome of chest pain can often be the cause of overdiagnosis of acute coronary syndrome.
- There is more evidence of a poorer prognosis in patients with Yamaguchi syndrome than previously thought. Age, female sex, and prior atrial fibrillation are considered unfavorable prognostic factors.

подтип ГКМП, основным признаком которого является концентрическая гипертрофия верхушки миокарда левого желудочка (ЛЖ), в результате чего его полость в конце диастолы приобретает своеобразную форму, напоминающую туз пик. В систолу происходит полная облитерация верхушки полости ЛЖ из-за соприкосновения сокращающихся частей гипертрофированного миокарда друг с другом. Данное заболевание было впервые описано японскими исследователями Sakamoto T, et al. в 1976г и Yamaguchi H, et al. в 1979г [1]. Редкая встречаемость данной формы ГКМП зачастую ошибочно приводит к гипердиагностике ОКС и отсроченной постановке диагноза. Ниже представлено два клинических случая пациентов с апикальной формой ГКМП, клинически дебютировавшей под маской ОКС.

Мужчина А., 43 года, поступил с подозрением на ОКС без подъема сегмента ST, жалобами на давящую боль за грудиной при минимальной физической нагрузке и в покое, длительностью до 30 мин, с иррадиацией в левую руку.

У пациента с 2008г отмечается повышение артериального давления (АД), максимально до 200 и 100 мм рт.ст., с его слов, перенес инфаркт миокарда (ИМ) в 2015г. Регулярно принимает только препараты ацетилсалициловой кислоты. Давящие боли за грудиной при физической нагрузке беспокоили пациента в течение месяца. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), выполненной за 2 дня до госпитализации, обнаружена гипокинезия среднего переднего, среднего переднебокового сегментов, акинезия среднего заднебокового, верхушечного перегородочного, верхушечного переднего, верхушечного бокового, верхушечного заднего сегментов, умеренная концентрическая ги-

пертрофия стенок ЛЖ, фракция выброса (ФВ) по Симпсону составила 45%, а индекс массы миокарда ЛЖ 125 г/м². Выполненная стресс- ЭхоКГ выявила снижение толерантности к физической нагрузке и углубление исходной косонисходящей депрессии ST в II, III, aVF, V₄-V₆ до 1,7 мм. В течение последних 10 дней ангинальная боль при ходьбе стала чаще, длительнее, иррадировала в левую руку, сопровождалась потливостью, одышкой. Ночью накануне поступления дважды возникла боль за грудиной давящего характера, длительностью до 30 мин.

На момент поступления состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы нормальной окраски, влажные, теплые. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Ритм правильный. Частота сердечных сокращений 65 уд./мин, АД 150 и 90 мм рт.ст. Индекс массы тела — 35 кг/м². Нет признаков застоя по обоим кругам кровообращения. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

Семейный анамнез не отягощен, случаи ИМ, смерти в молодом возрасте, ранней хронической сердечной недостаточности у близких родственников отрицает. Интересный факт — дед пациента по национальности был японец.

На электрокардиографии (ЭКГ) при поступлении регистрировалась депрессия сегмента ST в отведениях I, II, V₄-V₆, глубокие отрицательный зубцы T в I, II, AVL, V₂-V₆ отведениях, подъем ST в III, признаки гипертрофии ЛЖ (рис. 1). Тропонин I — 0,40 пг/мл (референсные значения 0-0,5 пг/мл). Шкала GRACE 90 баллов (риск низкий). Показатели общего и биохимических анализов крови в пределах референсных значений, без отрицательной динамики.

Пациенту была проведена коронарная ангиография для оценки степени поражения коронарного русла сердца и последующего решения вопро-

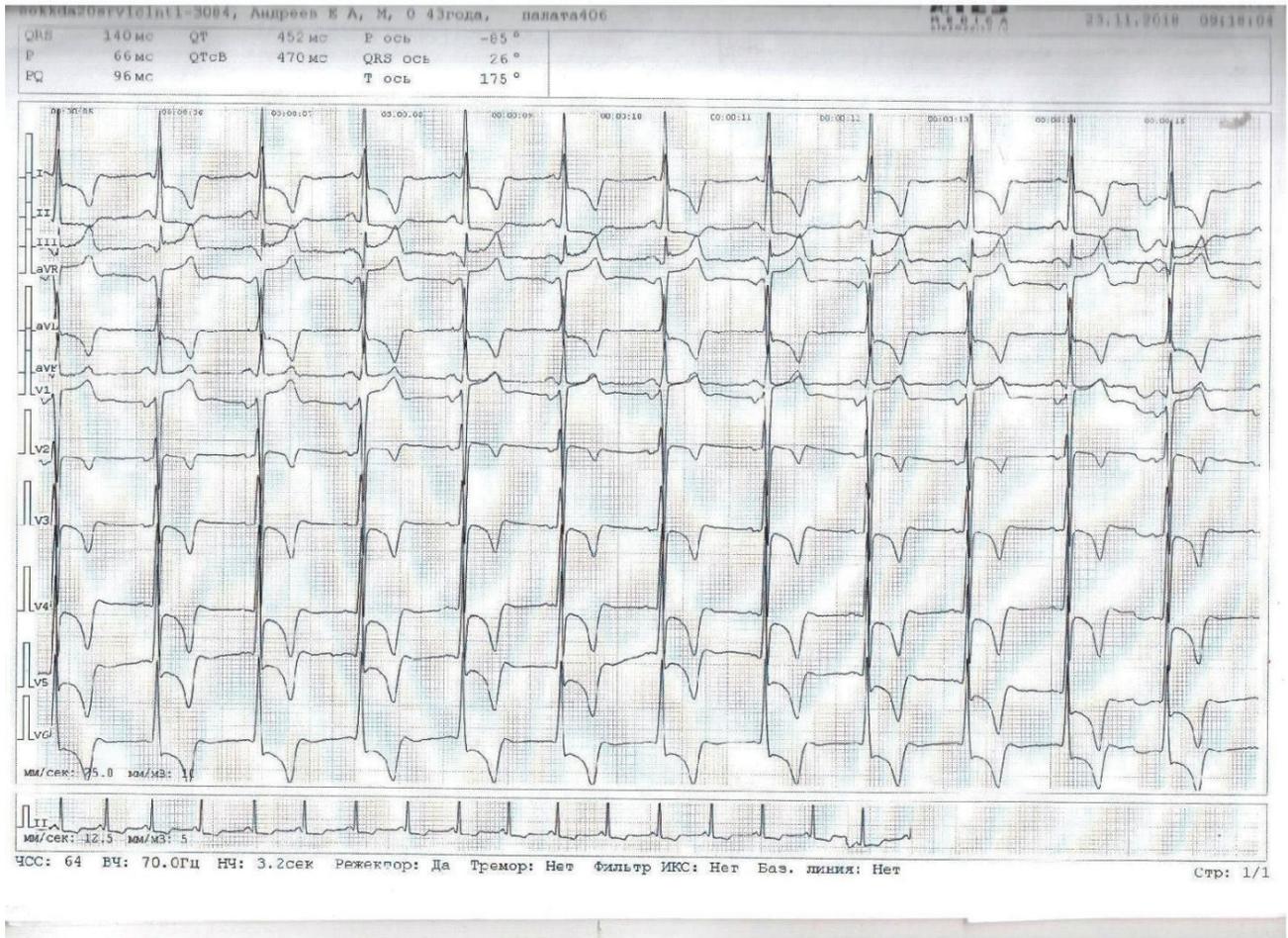


Рис. 1. Исходная ЭКГ пациента А. при поступлении в стационар.

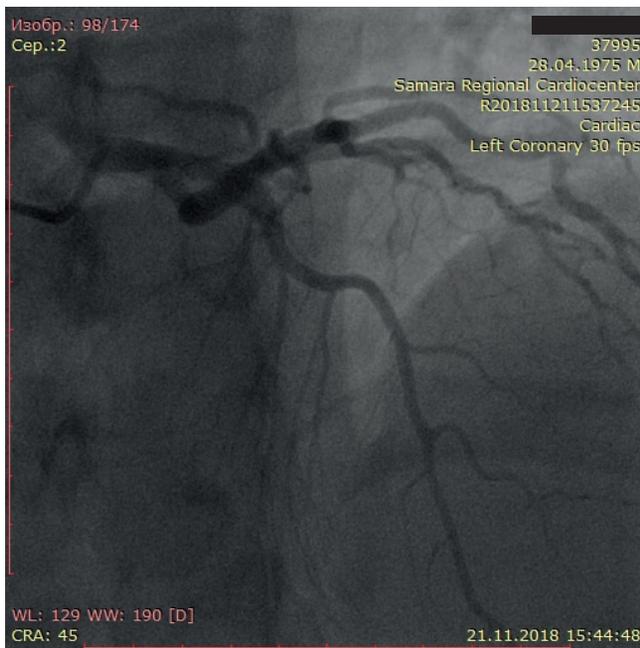


Рис. 2. Коронарная ангиография: левая коронарная артерия пациента А.

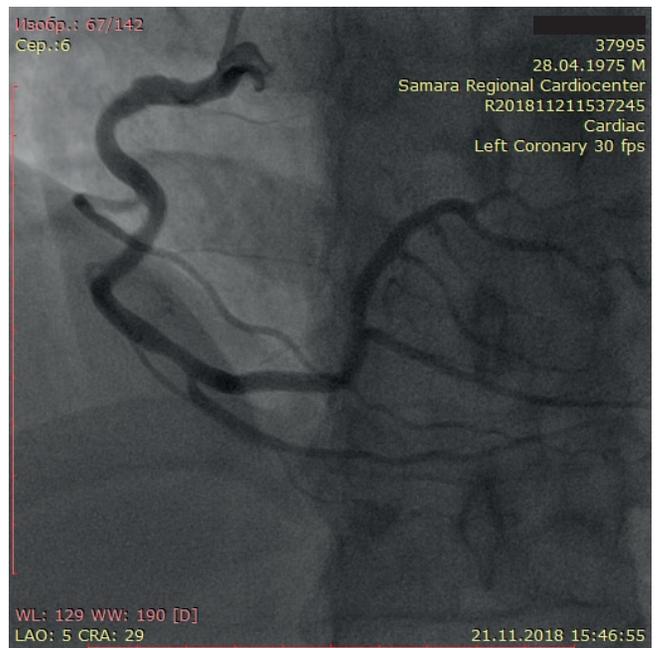


Рис. 3. Коронарная ангиография: правая коронарная артерия пациента А.

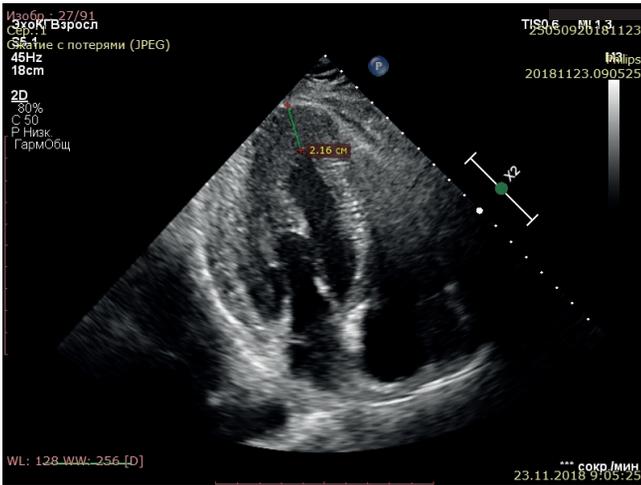


Рис. 4. ЭхоКГ пациента А. В режим, апикальная четырехкамерная позиция. Гипертрофия верхушки ЛЖ, нижних сегментов МЖП, передней, боковой стенок, папиллярных мышц.

са о необходимости проведения реваскуляризации миокарда. По результатам коронарографии выявлено: тип кровоснабжения сердца — правый. Ствол левой коронарной артерии: с неровными контурами. Передняя межжелудочковая ветвь: с неровными контурами, в средней трети 2 сегмента визуализируется "мышечный мостик" со стенозированием в систолу до 75%. Огибающая артерия: с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов (рис. 2). Правая коронарная артерия (рис. 3): с неровными контурами, в средней трети 1-го сегмента имеется незначительное аневризматическое расширение, стеноз 30% в средней трети 3-го сегмента. Задняя межжелудочковая ветвь представлена двумя ветвями, одна из которых отходит от средней трети 3-го сегмента, с устьевым стенозом 30%.

При проведении ЭхоКГ выявлена ассиметричная гипертрофия стенок ЛЖ, папиллярных мышц митрального клапана с незначительной внутрижелудочковой обструкцией на уровне основания папиллярных мышц митрального клапана (рис. 4) — вариант Yamaguchi. Масса ЛЖ составила 321 г, индекс массы 126 г/м². Выходной отдел ЛЖ 18,8 мм, пиковый градиент 7 мм рт.ст., межжелудочковая перегородка (МЖП) в апикальной части в диастолу 15 мм, верхушка в диастолу 22 мм, передняя стенка в апикальном сегменте в диастолу 17 мм, апикально-латеральный сегмент в диастолу 14 мм, внутрижелудочковый пиковый градиент на уровне основания папиллярных мышц 18 мм рт.ст. Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. ФВ по Симпсону 64%.

Таким образом, опираясь на данные проведенных исследований, пациенту был выставлен диагноз апикальной ГКМП (болезнь Yamaguchi) и была назначена следующая терапия: бисопролол 5 мг/сут., периндоприл 5 мг/сут.

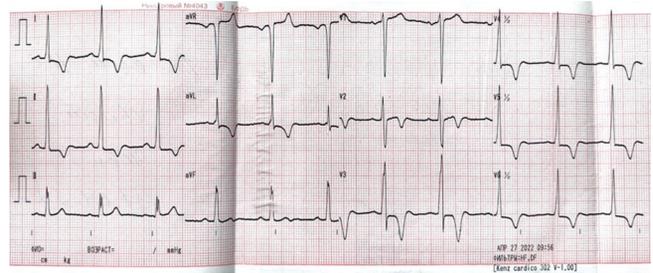


Рис. 5. ЭКГ пациента В. при поступлении в стационар.

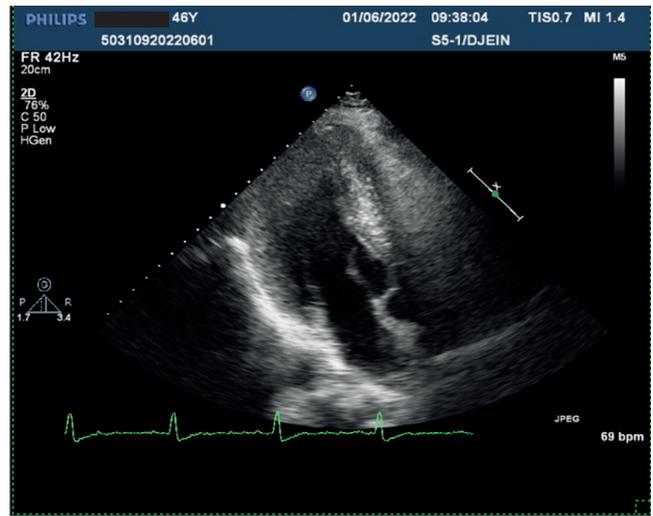


Рис. 6. ЭхоКГ пациента В. В режим, апикальная четырехкамерная позиция. Гипертрофия верхушки ЛЖ, МЖП, передней стенки.

Второй случай, мужчина, 46 лет обратился с жалобами на повышение АД до 220 и 120 мм рт.ст., сопровождающееся головной болью, дискомфортом за грудиной. Из анамнеза известно, что ухудшение состояния отмечается в течение двух дней, когда на фоне высоких цифр АД появился дискомфорт за грудиной. Пациент обратился в поликлинику по месту жительства, на ЭКГ обнаружена депрессия сегмента ST в I, II, V₄-V₆, отрицательные зубцы Т в I, II, AVL, V₂-V₆ отведениях, пациент направлен на госпитализацию с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST. Повышение АД пациент отмечает в течение 20 лет, максимальные цифры — 220 и 120 мм рт.ст. Гипотензивную терапию регулярно не получает. Ранее ангиальная боль не беспокоила. Госпитализирован в кардиологическое отделение в экстренном порядке.

Семейный анамнез не отягощен, случаи ИМ, смерти в молодом возрасте, раннего развития хронической сердечной недостаточности у близких родственников отрицает.

На момент поступления состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы нормальной окраски, влажные, теплые. Тоны сердца приглушены, шумов нет. Ритм правильный. Частота

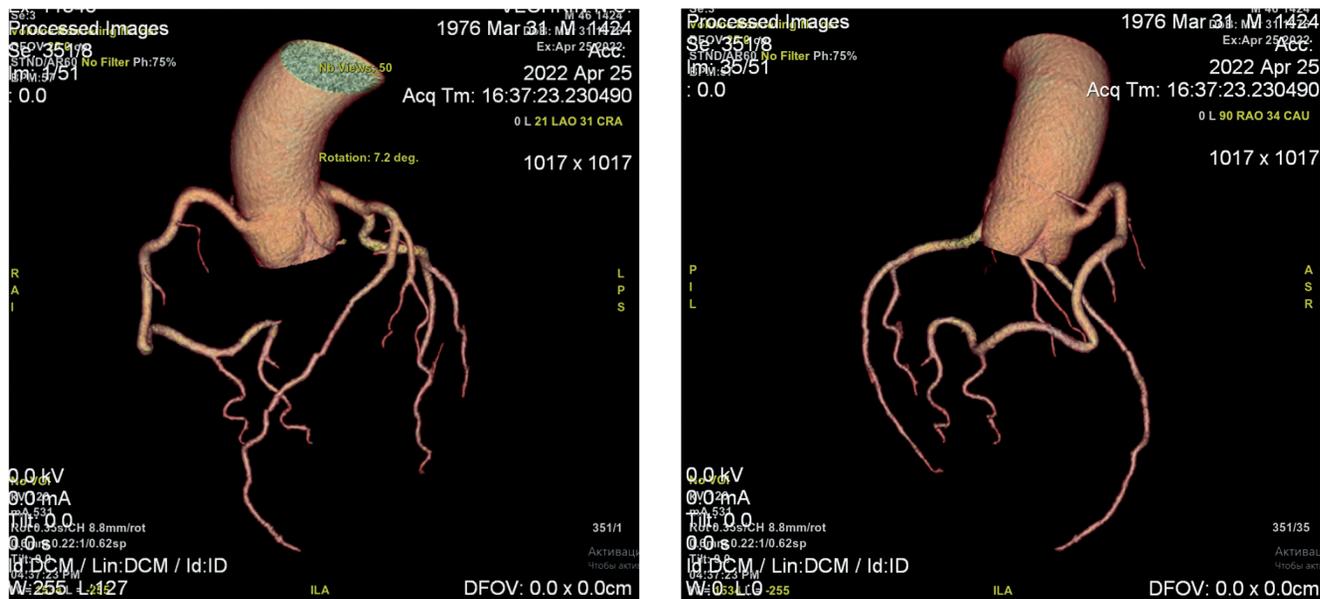


Рис. 7. 3D-реконструкция восходящего отдела аорты и коронарных артерий пациента В.

сердечных сокращений 81 уд./мин, АД 180 и 100 мм рт.ст. Индекс массы тела — 28,4 кг/м². Отсутствуют признаки застоя по обоим кругам кровообращения. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

ЭКГ при поступлении: депрессия сегмента ST до 1 мм в отведениях I, II, V₄-V₆, глубокие отрицательный зубцы T в I, II, AVL, V₂-V₆ отведениях, признаки гипертрофии ЛЖ (рис. 5).

Высокочувствительный тропонин I — 0,10 нг/мл (референсные значения 0-0,0175 нг/мл). Время взятия анализа от начала болевого синдрома составило приблизительно 48 ч. Показатели общего и биохимических анализов крови в пределах референсных значений, без отрицательной динамики.

ЭхоКГ при поступлении: выходной отдел ЛЖ 18 мм с пиковым градиентом в покое 32 мм рт.ст., при пробе Вальсальвы — 37 мм рт.ст. (рис. 6). В области верхушки толщина стенки в диастолу 23 мм, боковая стенка в нижней части средней трети 23 мм. МЖП на всем протяжении 23 мм. Дилатация левого предсердия (43 мм). Нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено. ФВ 68%. Заключение: асимметричная гипертрофия ЛЖ типа Yamaguchi с незначительной обструкцией ЛЖ на уровне средней трети МЖП и папиллярных мышц митрального клапана.

Учитывая жалобы, анамнестические данные и данные ЭхоКГ, было принято решение о выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий.

По данным МСКТ коронарных артерий индекс кальция по шкале Agatston 2 (RCA). КТ-признаков

сужения коронарных артерий не выявлено, CAD-RADS 0. "Мышечный мостик" передней межжелудочковой артерии (рис. 7). Учитывая данные МСКТ, диагноз ОКС без подъема сегмента ST был исключен, выставлен диагноз апикальной ГКМП (болезнь Yamaguchi). Повышение уровня тропонина было связано с гипертоническим кризом. В соответствии с диагнозом была назначена медикаментозная терапия: бисопролол 5 мг/сут., периндоприл 10 мг/сут., амлодипин 10 мг/сут., моксонидин 0,6 мг/сут.

Обсуждение

Распространенность апикальной формы неструктурной кардиомиопатии среди всех пациентов с ГКМП составляет в странах Азии до 25%, в других странах до 10%. Кардиомиопатия Yamaguchi чаще диагностируется у мужчин, дебют заболевания приходится на возраст 40-60 лет [1].

Жалобы пациентов с данной патологией разнообразны и неспецифичны, включают: кардиалгии, которые у части пациентов носят ангинозных характер; одышку при физической нагрузке, режесердцебиение, головокружение, чрезвычайно редко наблюдаются случаи выраженной сердечной недостаточности и внезапной смерти. У 33-43% клинические проявления заболевания отсутствуют [1, 2].

При физикальном исследовании можно обнаружить усиление верхушечного толчка и патологический IV или, реже, III тон; границы относительной тупости сердца, как правило, не расширены. Ввиду отсутствия патогномоничных признаков, а также скудной клинической симптоматики данного заболевания, поводом к его диагностике зачастую служит случайное обнаружение изменений ЭКГ:

наличие инвертированных зубцов Т большой амплитуды (>1 мВ) в грудных V_4 - V_6 и в стандартных (I, II, III, aVF, aVL) отведениях, отражающих усиление электрического потенциала верхушечных сегментов ЛЖ. Также наблюдаются депрессия сегмента ST, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ [3]. Из-за редкой встречаемости и низкой настороженности врачей в отношении апикальной формы ГКМП, подобные изменения ЭКГ зачастую ошибочно интерпретируются клиницистами, что приводит к гипердиагностике ИМ. Такой клинический случай был представлен отечественными авторами [4]. В этом случае помощь в постановке диагноза оказывает трансторакальная ЭхоКГ. Характерными ультразвуковыми признаками данной патологии являются: изолированная гипертрофия миокарда верхушечной области ЛЖ; "пикообразная" форма полости ЛЖ в конце диастолы с острием "пики" в области верхушки; исчезновение в конце систолы верхушечной части полости ЛЖ в связи с полным соприкосновением сегментов верхушки; отсутствие признаков субаортальной обструкции выходного тракта ЛЖ [3]. Глобальная систолическая функция ЛЖ, оцениваемая по параметрам сократимости, у пациентов с ГКМП сверхнормальная, что выражается высокой ФВ ЛЖ [5]. Однако в первом клиническом наблюдении у пациента по данным ЭхоКГ, выполненном до госпитализации, выявлена систолическая дисфункция ЛЖ: ФВ 45%, зоны гипо- и акинезии. Систолическая дисфункция могла быть связана как с синдромом ишемии миокарда ЛЖ вследствие выраженной гипертрофии, так и субъективной интерпретацией данных специалистом, выполнявшим исследование.

Во втором клиническом наблюдении по данным ЭхоКГ у пациента имеет место как асимметричная гипертрофия МЖП, так и области верхушки ЛЖ. Данный тип ГКМП классифицируется как смешанный тип апикальной ГКМП [3]. Также у пациента имеется обструкция на уровне средней трети МЖП с пиковым градиентом в покое 32 мм рт.ст., при пробе Вальсальвы — 37 мм рт.ст. Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по ГКМП, критериев градиента давления для среднежелудочковой обструкции не выработано [5]. Таким образом, мы расценивали данное клиническое наблюдение как апикальную форму ГКМП.

При визуализации коронарных артерий у пациентов был выявлен "мышечный мостик" в передней межжелудочковой ветви. В большинстве случаев при данной аномалии коронарных артерий клиническая симптоматика отсутствует, и патология остается не диагностированной. Однако в условиях гипертрофированного миокарда возникает относительная

недостаточность коронарного кровотока, и наличие мышечного мостика может усугубить несоответствие перфузии миокарда его потребностям.

В большинстве случаев ЭКГ и трансторакальная ЭхоКГ позволяют поставить правильный диагноз, однако иногда распознавание апикальной ГКМП по ЭхоКГ затруднено, т.к. миокард верхушки ЛЖ менее доступен для визуализации в связи с артефактами ближнего поля. В случае сомнений, для контрастирования эндокарда должны применяться внутривенные ультразвуковые контрастные вещества. Верифицировать апикальную форму ГКМП также можно с помощью вентрикулографии или магнитно-резонансной томографии сердца. При этом выявляется характерное сужение полости ЛЖ в нижней трети с заострением в области верхушки, что и подтверждает данные, полученные при ЭхоКГ [3].

В настоящее время не представлено четких рекомендаций по диагностике, семейному скринингу и стратификации риска пациентов с апикальной формой ГКМП. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по проблемам сердца совместно с Американской коллегией кардиологов по диагностике и лечению пациентов с ГКМП 2020г, для лечения синдрома стенокардии у пациентов с не-обструктивной ГКМП рекомендованы бета-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем при отсутствии обструктивной коронарной болезни сердца [6].

Кардиомиопатия Yamaguchi имеет менее благоприятный прогноз, чем считалось ранее. В исследовании Klarich KW, et al. было включено 193 пациента с апикальной формой ГКМП, которые сравнивались с пациентами соответствующего возраста и пола без ГКМП [1]. 20-летняя выживаемость у пациентов с апикальной формой ГКМП оказалась достоверно хуже — 47% vs 60%. Прогностически неблагоприятными факторами оказались возраст, женский пол и исходная фибрилляция предсердий.

Ограничения исследования. В данных клинических случаях не проводилось магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием, т.к. диагноз был установлен посредством трансторакальной ЭхоКГ при исключении патологии коронарных артерий.

Заключение

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют вариант течения апикальной формы ГКМП с ведущим клиническим синдромом — болью в грудной клетке, что зачастую может явиться причиной гипердиагностики ОКС.

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

Литература/References

1. Klarich KW, Attenhofer J, Christine H, et al. Risk of death in long-term follow-up of patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;111(12):1784-91. doi:10.1016/j.amjcard.2013.02.040.
2. Amosova EN. Кардиомиопатии. Книга плюс, 1999;150-52. (In Russ.) Амосова Е. Н. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс, 1999. 150-152. ISBN: 966-95036-5-5.
3. Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, et al. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known. *Journal of the American Heart Association.* 2020;9:e015294. doi:10.1161/JAHA.119.015294.
4. Gazizova LYu, Valeev IG. The problems of diagnosis of the apical form of hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology News, Opinions, Education.* 2016;8(1):29-34. (In Russ.) Газизова Л. Ю., Валеев И. Г. Проблемы диагностики апикальной формы гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.* 2016;8(1):29-34. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-48-53.
5. Gabrusenko SA, Gudkova AYа, Koziolova NA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
6. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:e200. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.045.

Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ

Алексеева Д. Ю.^{1,2}, Кофейникова О. А.¹, Марапов Д. И.³, Васичкина Е. С.¹

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — прогрессирующее заболевание с высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС), весьма редко встречающееся в педиатрической популяции.

Цель. Изучить особенности клинического течения, исходов и прогноза при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы. При первичном отборе было найдено 144 публикации в базе данных PubMed. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 7 работ.

Результаты. Наследственность по АКМП отягощена в 90% случаев. У каждого второго пациента регистрировались симптомы заболевания 49,2% (95% доверительный интервал (ДИ): 19,3-79,1). Частыми клиническими проявлениями АКМП были сердцебиение, признаки сердечной недостаточности, синкопальные состояния. Частота случаев ВСС и внезапной остановки сердца составила 7,1% (95% ДИ: 1,7-12,4) и 5,1% (95% ДИ: 1,5-8,7), соответственно. Имплантация имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора проводилась в 40% случаев.

Заключение. Нами не выявлена никакая-либо специфичность клинических признаков с учетом фенотипического варианта АКМП. Однако более ранний дебют и прогностически неблагоприятное течение характерно для "неклассических" форм заболевания. АКМП характеризуется высоким риском ВСС, поэтому крайне важно своевременно установить диагноз.

Ключевые слова: аритмогенная кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, клинические особенности, дети.

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

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г. И. Турнера Минздрава России, Пушкин; ³ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

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, 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, Марапов Д. И. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0003-2583-0599, Васичкина Е. С.* — д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ "Центр персонализированной медицины", профессор кафедры детских болезней Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7336-4102.

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

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковая, ПЖ — правый желудочек/правожелудочковая, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 02.07.2022

Рецензия получена 27.07.2022

Принята к публикации 22.10.2022



Для цитирования: Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С. Клинические особенности различных фенотипических форм аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S4):5146. doi:10.15829/1560-4071-2022-5146. EDN GFCRGW

Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis

Alekseeva D. Yu.^{1,2}, Kofeynikova O. A.¹, Marapov D. I.³, Vasichkina E. S.¹

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a progressive disease with a high risk of sudden cardiac death (SCD), which is very rare in the pediatric population.

Aim. To study the clinical course, outcomes and prognosis in various ACM phenotypes in pediatric patients.

Material and methods. During the initial selection, 144 publications were found in the PubMed database. From the initially identified results, an analysis of 7 works was carried out.

Results. Positive family history for ACM was revealed in 90% of cases. Every second patient had symptoms of the disease (49,2% (95% confidence interval (CI): 19,3-79,1)). Frequent clinical manifestations of ACM were palpitations, heart failure symptoms, and syncope. The incidence of SCD and sudden cardiac arrest was 7,1% (95% CI: 1,7-12,4) and 5,1% (95% CI: 1,5-8,7), respectively. Implantation of an implantable-cardioverter defibrillator was performed in 40% of cases.

Conclusion. We did not reveal any specificity of clinical signs depending on ACM phenotype. However, an earlier onset and an unfavorable course are characteristic of non-classical ACM types. ACM is characterized by a high risk of SCD, so it is extremely important to make a timely diagnosis.

Keywords: arrhythmogenic cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, clinical features, children.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Alekseeva D. Yu. ORCID: 0000-0003-1751-1424, Kofeynikova O. A. ORCID: 0000-0003-4720-9023, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Vasichkina E. S.* ORCID: 0000-0001-7336-4102.

*Corresponding author: vasichkina@mail.ru

Received: 02.07.2022 Revision Received: 27.07.2022 Accepted: 22.10.2022

For citation: Alekseeva D.Yu., Kofeynikova O.A., Marapov D.I., Vasichkina E.S. Clinical characteristics of various arrhythmogenic cardiomyopathy phenotypes

in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5146. doi:10.15829/1560-4071-2022-5146. EDN GFRCRW

Ключевые моменты

- Показано, что ни в критериях Task Force 2010г, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста.
- Проведен систематический обзор с метаанализом особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах аритмогенной кардиомиопатии у пациентов детского возраста.
- Представлены данные особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции.

Key messages

- It was shown that neither the 2010 Task Force nor the Padua criteria describes ACM diagnosis in pediatric patients.
- A systematic review with a meta-analysis of the clinical course, outcomes and prognosis features in various ACM forms in pediatric patients was carried out.
- Data on the clinical course, outcomes and prognosis characteristics in various ACM forms in the pediatric population are presented.

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) — наследственное заболевание, для которого характерно наличие желудочковых нарушений ритма с вовлечением и ухудшением функции желудочков в результате прогрессирующего фиброзно-жирового замещения нормальной сердечной ткани [1, 2]. В 1977г Fontaine G был предложен термин аритмогенная дисплазия правого желудочка (ПЖ), т.к. изначально считалось, что данное заболевание поражает лишь миокард ПЖ [3]. Однако уже в XXIв появились сведения о вовлечении в патологический процесс как левого желудочка (ЛЖ), так и ПЖ. И, если изначально такие формы рассматривались как атипичные варианты аритмогенной дисплазии ПЖ, то накопленные данные за последние десятилетия подтвердили существование трех вариантов данной нозологии: правожелудочковой, левожелудочковой, бивентрикулярной (БВ) [4-7]. И в 2019г рабочая группа Общества сердечного ритма приняла общий термин для этого заболевания вне зависимости от фенотипического варианта — АКМП [6].

В настоящее время по данным литературы распространенность ПЖ формы АКМП у взрослого населения варьирует от 1 на 2 тыс. до 5 тыс. человек [8]. Частота встречаемости этого заболевания в педиатрической популяции на сегодняшний день остается неизвестной. Вероятно, это обусловлено тем, что, как правило, для АКМП характерно постепенное развитие и манифестация заболевания в возрасте между 20 и 40 годами [9].

В течение данной патологии выделяют несколько фаз, и клиническая картина заболевания весьма многообразна — от бессимптомного течения до вне-

запной сердечной смерти (ВСС) [10]. Наибольшую настороженность представляет собой так называемая начальная фаза АКМП, которую также называют "скрытой". Она характеризуется отсутствием электрокардиографических и морфофункциональных признаков, но при этом крайне высоким риском ВСС [11, 12]. Известно, что у детей нередко именно внезапная остановка сердца и ВСС являются первыми признаками заболевания. Так, работа Corrado D, et al. показала, что в структуре ВСС среди подростков в регионе Венето в Италии 20% приходится на не диагностированную ранее АКМП [13].

На данный момент принят многопараметрический подход в диагностике этой нозологии, основанный на результатах лабораторно-инструментальных методов обследования, таких как электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография, холтеровское мониторирование, гистологическое и генетическое обследование, а также сведений о семейном анамнезе, согласно критериям Task Force 2010г [10]. Кроме того, в 2020г были разработаны Падуанские критерии с целью улучшения выявления "неклассических" форм АКМП.

Тем не менее, несмотря на такой многогранный подход к диагностике АКМП, выявление данной нозологии сложная задача, особенно в педиатрической популяции [14-16]. Это обусловлено особенностями физиологического развития детей и существующими различиями в клинической картине заболевания. Кроме того, ни в критериях Task Force 2010г, ни в Падуанских не были учтены возможности диагностического поиска у пациентов детского возраста.

Однако следует обратить внимание на важную, а порой и ключевую роль семейного анамнеза в выявлении АКМП у детей [17]. Так, наличие семейных случаев АКМП и/или ВСС является безусловным

поводом для углубленного медицинского обследования и динамического наблюдения. Также нарастание клинической симптоматики в виде появления/учащения жалоб на сердцебиение, синкопальные состояния, признаки сердечной недостаточности (СН) и др. свидетельствуют о прогрессировании заболевания и повышении риска ВСС [12, 18, 19]. Следует отметить и высокую озабоченность стратификацией риска ВСС, а также показаниями к имплантации имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью ее первичной профилактики у детей.

Таким образом, все вышеперечисленное делает актуальным изучение клинических особенностей течения АКМП, а также данных об исходах и прогнозе этой патологии у детей и послужило поводом проведения данного систематического обзора с метаанализом.

В связи с этим целью данного анализа было изучение особенностей клинического течения, исходов и прогноза при различных формах АКМП у пациентов детского возраста.

Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) в базе данных PubMed (144 статей) и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Три автора независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров или с привлечением четвертого автора. Исследования сначала проверялись путем чтения заголовков или аннотаций, чтобы исключить обзоры, отчеты о случаях или нерелевантные статьи, а затем исследования отбирались путем чтения полного текста. Исследования считались приемлемыми, если они представляли собой: 1) выборки пациентов детского возраста с подтвержденной АКМП, где были представлены их клинические характеристики, данные о прогнозе и исходах заболевания; и 2) исследования, сравнивающие клинические признаки у пациентов детского возраста с различными формами АКМП.

Ключевые слова в базе данных PubMed: "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "Padua criteria" and "children" or "Phenotype" and "arrhythmogenic cardiomyopathy" and "children" or "right ventricular arrhythmogenic dysplasia and pediatric population".

Последний поиск осуществлялся 08 марта 2022г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых были адекватно представлены исходные данные — полноценное описание клинической картины для различных фенотипических форм АКМП у пациентов детского возраста. Обязательным условием включения публикаций в метаанализ было наличие данных о клинических особенностях, исходах, прогнозе заболевания. Возраст до 18 лет (включительно) был отнесен к ограничениям данного обзора. Также были исключены исследования на животных, обзоры, клинические случаи и серии случаев. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось для нас определяющим фактором отбора.

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 144 публикаций (PubMed).

Для каждого исследования регистрировались следующие данные: первый автор, год публикации, исследуемая популяция, количество случаев, возраст дебюта АКМП, пол, симптомы заболевания, данные об исходах и лечении, а также фенотипические признаки на основе критериев международной рабочей группы Task Force 2010 и Падуанских критериев: семейный анамнез АКМП, ВСС. Любые разногласия разрешались путем обсуждения или с участием четвертого исследователя.

Статистический анализ. Метаанализ данных проводился с использованием свободного программного обеспечения Open Meta-Analyst. При обобщении данных отдельных исследований, учитывая значительную статистическую гетерогенность большинства показателей, использовалась модель случайных эффектов. Процентные доли с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывались с помощью метода DerSimonian-Laird [20]. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forest plot).

Сравнение данных ПЖ формы АКМП с ЛЖ и БВ формами выполнялось путем расчета обобщенной частоты патологических состояний с предварительным сложением числа случаев и числа исследуемых в отдельных публикациях. Далее проводилась оценка статистической значимости различий показателей с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, рассчитывалось отношение шансов с 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как показано на рисунке 1, первоначально мы получили 144 исследования. Далее с помощью электронного и ручного поиска после удаления дубликатов, обзорных статей, клинических случаев или исследований, не подходящих для нашего анализа, было оставлено 39 статей. Были просмотрены пол-



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращение: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия.

Таблица 1

Исследования, включенные в систематический обзор

Автор	Год	Количество пациентов (n)	Возраст, лет	SD (±)	Период наблюдения (лет)	Мальчики (n)	Девочки (n)	Форма АКМП		
								ПЖ (n)	ЛЖ (n)	БВ (n)
Cicenia	2021	21	13,9	2	5,46±3,17 (1,13-12,43)	6	15	8	1	12
DeWitt	2016	32	15,1	3,8	4,9±3,0	18	14	16	7	9
Surget	2022	61	11,5	2,5	33	51	10	41	13	7
Bauce	2011	53	12,3	3,9	9±7	31	22	53	–	–
Riele	2015	75	15,3	2,4	8,4±7,5	41	34	75	–	–
Etoom	2015	23	11,8	3,6	–	17	6	23	–	–
Daliento	1995	17	14,9	4,9	7±3,7	12	5	17	–	–

Сокращения: АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

ные тексты 39 оставшихся исследований, и 32 из них были исключены, поскольку они были: а) исследованиями, в которых были включены пациенты старше 18 лет (n=19); б) исследования, в которых не были представлены клинические особенности течения АКМП (n=11); и в) исследования, в которых были дублированные данные (n=2), при этом оба исследования были исключены из-за включения пациентов старше 18 лет. В итоге в систематический обзор и метаанализ было включено 7 исследований из 144 [9, 21-26] (табл. 1). В 5 из них представлены клинические особенности различных фенотипических вариантов АКМП: в 4 — течение ПЖ формы и в 1 [24] — всех трех вариантов заболевания. В 2 исследованиях [21, 26] дана общая характеристика течения различных форм АКМП. Эти 2 работы [21, 26] также были включены в анализ после обсуждения авторами.

В связи с тем, что информация о частоте симптомов и исходов при "неклассических" формах АКМП была представлена в единичных исследованиях, метаанализ в этом случае не проводился. Он выполнялся только для случаев ПЖ формы заболевания, а также для общей частоты симптомов и исходов.

Клиническая характеристика АКМП. Всего в анализ включено 282 ребенка среднего возраста 13,5±3,3 лет. Соотношение мальчиков/девочек по исследованиям составило 176/106 (62,4/37,6)%. Среди больных, вошедших в исследование, у 233 (82,6%) описана праводоминантная форма АКМП, у 21 (7,45%) — леводоминантная и у 28 (9,93%) — БВ. Во всех включенных статьях представлены клинические и/или электрокардиографические особенности течения АКМП у пациентов детского возраста.

Различные симптомы заболевания были описаны во всех включенных исследованиях и встречались практически у половины детей (96, 43,8%). К наиболее частым проявлениям заболевания относились сердцебиение и признаки СН, реже встречались синкопальные состояния и случаи ВСС. Так, о признаках СН сообщается во всех включенных исследованиях, однако количественная характеристика представлена лишь в 2 работах и наблюдалась у 29 (25,4%) человек. Сердцебиение, синкопе представлены в 4 исследованиях и встречались у 36 (27,5%) и 24 (18,3%) пациентов, соответственно. В 5 работах описаны случаи ВСС, которые были зарегистрированы у 18 (9,09%) пациентов.

Таблица 2

Общая частота изучаемых симптомов при АКМП любой локализации

Патологическое состояние	Общее число случаев/число исследуемых (%)	Результаты метаанализа		Гетерогенность	
		Доля случаев (95% ДИ), %	I ² , %	p	
Симптомы	96/219 (43,8)	49,2 (19,3-79,1)	97,3		<0,001
Внезапная остановка сердца	18/261 (6,9)	5,1 (1,5-8,7)	47,8		0,088
Внезапная сердечная смерть	18/198 (9,1)	7,1 (1,7-12,4)	57,92		0,05

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Клиническая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

Исследование		Cicenia, 2021	DeWitt, 2016	Surget, 2022	Bauce, 2011	Riele, 2015	Etoom, 2015	Daliento, 1995	Общее, n/абс., %
Внезапная сердечная смерть, n/общ., %	Общ.	1/21, 4,76	0/32, 0		4/53, 7,55	11/75, 14,7		2/17, 11,8	18/198, 9,09
	БВ		0/9, 0						0/9, 0
	ЛЖ		0/7, 0						0/7, 0
	ПЖ		0/16, 0		4/53, 7,55	11/75, 14,7		2/17, 11,8	17/161, 10,6
Внезапная остановка сердца, n/общ., %	Общ.		5/32, 15,6	2/61, 3	1/53, 1,89	8/75, 11	0/23, 0	2/17, 11,8	18/261, 6,9
	БВ		1/9, 11,1						1/9, 11,1
	ЛЖ		1/7, 14,3						1/7, 14,3
	ПЖ		3/16, 18,8		1/53, 1,89	8/75, 11	0/23, 0	2/17, 11,8	14/184, 7,6
Синкопе, n/общ., %	Общ.	2/21, 9,52	2/32, 6,25	16/61, 26				4/17, 23,5	24/131, 18,3
	БВ	–		–	–	–	–	–	
	ЛЖ	–		–	–	–	–	–	
	ПЖ	–	2/16, 12,5	–				4/17, 23,5	6/33, 18,2
Сердечная недостаточность, n/общ., %	Общ.			13/61, 2,1	16/53, 30,2				29/114, 25,4
	БВ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ЛЖ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ПЖ	–	–	–	16/53, 30,2				16/53, 30,2
Сердцебиение, n/общ., %	Общ.	1/21, 4,76	1/32, 3,13	24/61, 40				10/17, 58,8	36/131, 27,5
	БВ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ЛЖ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ПЖ	–	1/16, 6,25	–				10/17, 58,8	11/33, 33,3
Симптомы, n/общ., %	Общ.	4/21, 19	27/32, 84,4	–	14/53, 26,4	28/75, 37,3	6/21, 26	17/17, 100	96/219, 43,8
	БВ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ЛЖ	–	–	–	–	–	–	–	–
	ПЖ	–	–	–	14/53, 26,4	28/75, 37,3	6/21, 26	17/17, 100	65/166, 39,2

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

В результате метаанализа общей частоты изучаемых клинических состояний при любых формах АКМП были получены данные, представленные в таблице 2.

По данным проведенного метаанализа частоты различных патологических состояний при АКМП любой формы почти в половине случаев отмечались различные симптомы (49,2%), частота внезапной остановки сердца и ВСС была несколько ниже, чем при простом объединении данных исследований, и составляла 5,1 и 7,1%, соответственно.

Описание клинической характеристики пациентов с учетом фенотипических вариантов АКМП представлено в таблице 3.

При оценке частоты симптомов у пациентов с ПЖ формой АКМП были получены следующие данные (рис. 2).

В соответствии с представленной блобограммой, симптомы отмечались у 65 из 166 исследуемых с ПЖ формой АКМП, описанных в 4 публикациях. Частота случаев выявления симптомов по данным метаанализа составила 47,7% (95% ДИ: 7,8-87,6%). Значительный размах границ 95% ДИ обусловлен высокой статистической гетерогенностью показателя (I²=98,0%, p<0,001): частота симптомов в проанализированных исследованиях составляла от 26,4% (Bauce, 2011) до 97,2% (Daliento, 1995).

Результаты метаанализа доли случаев внезапной остановки сердца представлены на следующей блобограмме (рис. 3).

Согласно данным, представленным в 5 публикациях, внезапная остановка сердца отмечалась у 14 из 184 исследуемых. Частота случаев внезапной останов-

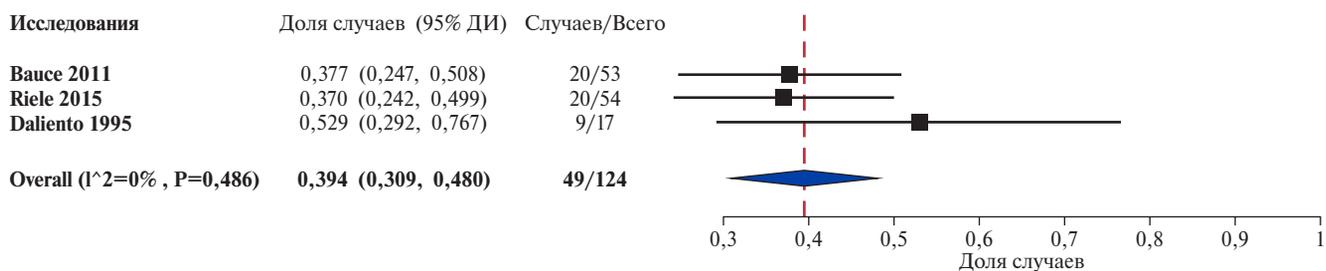


Рис. 2. Метаанализ частоты симптомов у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

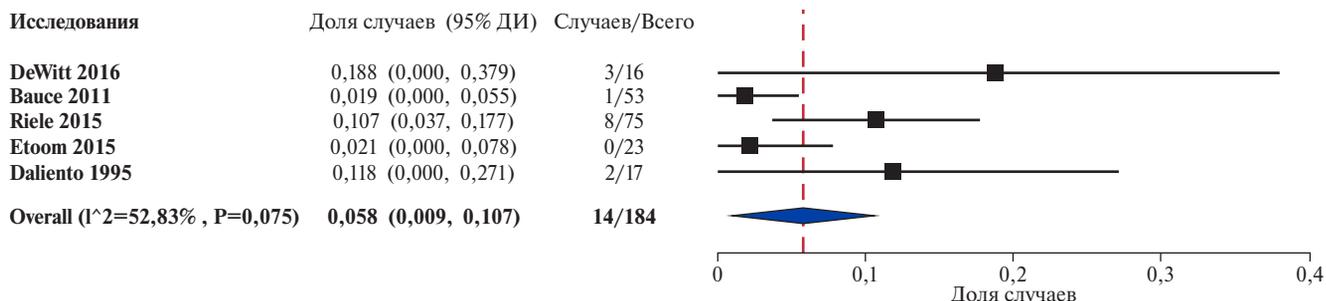


Рис. 3. Метаанализ частоты внезапной остановки сердца у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

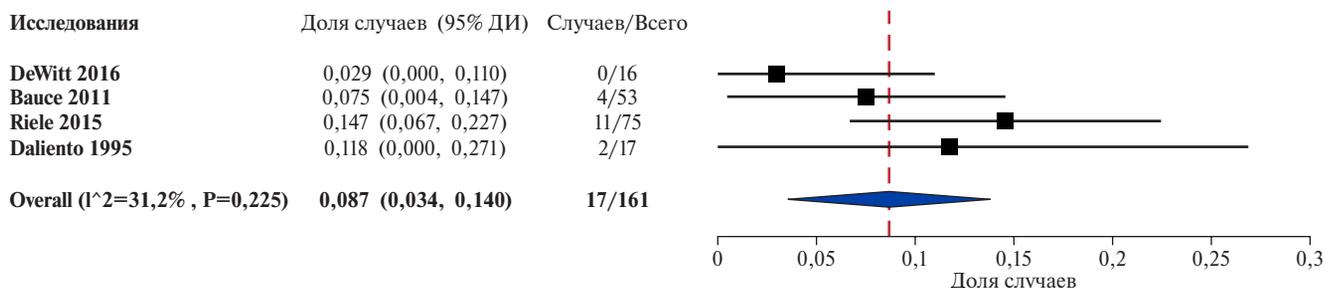


Рис. 4. Метаанализ частоты ВСС у пациентов с ПЖ формой АКМП.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Результаты сравнения частоты внезапной остановки сердца при различных формах АКМП

Патологическое состояние	1) ПЖ		2) ЛЖ		3) БВ		p
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	
Внезапная остановка сердца	14/184	7,6	1/7	14,3	1/9	11,1	$p_{1-2}=0,441$ $p_{1-3}=0,525$

Сокращения: БВ — бивентрикулярная, ЛЖ — левожелудочковая, ПЖ — правожелудочковая.

ки сердца по данным метаанализа составляла 5,8% (95% ДИ: 0,9-10,7%). Статистическая гетерогенность показателя была существенно ниже, чем для частоты симптомов ($I^2=52,8\%$, $p=0,075$), данные варьировали от 1,9% (Bauce, 2011) до 18,8% (DeWitt, 2016).

Аналогичным образом был проведен метаанализ данных о частоте ВСС. Результаты представлены на рисунке 4.

Данное осложнение встречалось у 17 из 161 проанализированного пациента, частота ВСС была изучена в 4 публикациях. Метаанализ показал, что сводная частота ВСС составляла 8,7% (95% ДИ: 3,4-14,0%) при незначительной статистической гетерогенности данных ($I^2=31,2\%$, $p=0,225$). Показатель варьировал в диапазоне от 2,9% (DeWitt, 2016) до 14,7% (Riele, 2015).

Таким образом, следует отметить в достаточной мере определенные данные о частоте внезапной остановки сердца и ВСС, характеризующиеся умеренной и незначительной гетерогенностью, соответственно. При этом данные о частоте различных клинических симптомов, представленные в проанализированных работах, варьировали в широком диапазоне (табл. 2).

Используя данные работы DeWitt (2016), где клиническая картина заболевания была проанализирована в разрезе морфологических форм АКМП, было проведено сравнение общей частоты внезапной остановки сердца при ПЖ форме АКМП с показателем при ЛЖ или БВ формах АКМП (табл. 4).

Согласно полученным данным, частота внезапной остановки сердца при ПЖ форме АКМП составляла по данным 5 исследований 7,6%, при ЛЖ и БВ формах АКМП по данным исследования DeWitt (2016) — 14,3 и 11,1%, соответственно. Статистически значимые различия показателей отсутствовали как при сравнении ПЖ и ЛЖ форм ($p=0,441$), так и при сравнении ПЖ и БВ форм АКМП ($p=0,525$).

Средний возраст постановки диагноза был представлен в трех исследованиях и составил в среднем $14,14 \pm 2,83$ лет.

Семейный анамнез АКМП. О случаях АКМП в семье сообщено во всех включенных в анализ работах. Однако количественная характеристика представлена лишь в 4 исследованиях, по данным которых семейный анамнез отягощен у 149 (88,2%) пациентов. Стоит отметить, что описание наследственной отягощенности по заболеванию с учетом формы АКМП представлено лишь в 2 работах, проведенных на пациентах с поражением ПЖ, и встречалась у 54 (71,1%) больных.

Лечение ИКД и прогноз АКМП. Мы провели описательный характер выбранных признаков. Трансплантация сердца по данным систематического обзора была проведена и/или показана 22 (11,6%) пациентам, что отражено в 5 исследованиях. При этом в 3 исследованиях возможен подсчет с учетом формы АКМП. Так, у подавляющего большинства пациентов (89%), направленных на трансплантацию, была диагностирована БВ, у трети пациентов (29%) — ЛЖ и крайне редко в 0,9% случаев — ПЖ формы АКМП.

Имплантация ИКД была проведена у 79 (39,7%) пациентов по данным 4 исследований. Лишь в 2 работах подробно изложены показания к ИКД у детей. Так, в половине случаев имплантация ИКД была проведена с целью первичной и у трети пациентов с целью вторичной профилактики ВСС, 39 (45,9%) и 30 (35,3%) детей, соответственно. Оценка данного вида лечения с учетом фенотипического варианта АКМП представлена в 2 работах, включавших только пациентов с ПЖ поражением, и была описана практически у половины пациентов 57 (48,7%).

Обсуждение

АКМП весьма редко встречается в педиатрической популяции. В первую очередь это связано с трудностями диагностики этого опасного заболевания. К сожалению, не редко ВСС является первым симптомом при данной патологии и встречается значительно чаще, чем у взрослых [27, 28].

В данный систематический обзор было включено 7 исследований. В 5 из них описаны клинические особенности различных фенотипических вариантов АКМП. Следует отметить, что лишь в 1 исследовании представлены клинические особенности леводоминантной и БВ форм [24], в 4 — ПЖ. Авторами коллегиально было принято решение о включении 2 работ [21, 26], в которых показана общая характеристика течения различных вариантов АКМП. Данное решение обусловлено недостаточностью литературных данных о клиническом течении, прогнозе и исходах этого заболевания в педиатрической популяции.

Результаты работы Vause B, et al. от 2011г [22] были отнесены к ПЖ форме. Несмотря на наличие информации о вовлечении, в т.ч. и ЛЖ в патологический процесс по данным магнитно-резонансной томографии (накопление гадолиния) у 10 пациентов, предоставленных данных недостаточно для диагностических критериев "неклассических" форм АКМП.

Таким образом, у большинства пациентов описано поражение ПЖ, что, вероятно, связано с отсутствием до недавнего времени разработанных критериев для диагностики "неклассических" форм патологии. Так, увидевшие свет в 2020г Падуанские критерии, разработанные для диагностики АКМП с учетом различных вариантов, к сожалению, в настоящее время еще не апробированы на достаточном количестве пациентов, в т.ч. и в педиатрической популяции.

По данным нашего систематического обзора с метаанализом средний возраст детей, включенных в исследование, составил $13,5 \pm 3,3$ лет. Следует отметить, что материалы работ DeWitt ES, et al. и Surget E, et al. продемонстрировали более ранний дебют и быстрое прогрессирование заболевания при леводоминантной и БВ формах, что характеризуется более ранним появлением симптоматики и нарастанием признаков СН. Так, работа Chungsomprasong P, et al. демонстрирует вовлечение в патогенез АКМП у детей и подростков ЛЖ как предиктора неблагоприятного исхода, включая необходимость трансплантации сердца в более раннем возрасте [29].

Количество мальчиков по результатам нашего систематического обзора было в 1,66 раз больше, чем девочек (1,7:1), что соответствует литературным данным [18]. Следует подчеркнуть, что мужской пол у пациентов с АКМП ассоциирован с более высоким риском ВСС и худшим прогнозом [18, 30]. Однако в нашем систематическом обзоре мы не смогли оце-

нить эту связь, т.к. данные исследования не были предоставлены в полном объеме.

Наследственность по АКМП отягощена практически в 90% случаев, что свидетельствует о необходимости тщательного сбора семейного анамнеза и обследования ближайших родственников.

Наиболее частым симптомом заболевания у детей по нашим данным были сердцебиение, признаки СН и синкопальные состояния. Частота случаев ВСС практически не отличалась во включенных в анализ исследованиях и составила в среднем 6%. Согласно полученным нами результатам, отсутствовали статистически значимые различия в частоте встречаемости внезапной остановки сердца у пациентов с праводоминантной формой по сравнению леводоминантной и БВ. Тем не менее в недавней работе Roudijk RW, et al. была показана связь аритмических событий с наличием БВ дисфункции при АКМП [19]. Также исследование Aquaro GD, et al. продемонстрировало, что оценка 5-летнего риска ВСС АКМП была значительно выше у пациентов с поражением ЛЖ. Таким образом, поражение ЛЖ можно рассматривать как маркер худшего прогноза [31]. Однако важно помнить, что риск ВСС при АКМП всегда присутствует с течением времени независимо от фенотипа [16].

Помимо клинической симптоматики мы оценивали исход заболевания. Трансплантация сердца была проведена практически у четверти пациентов. При этом значительно превалировало количество детей с БВ формой АКМП, что объясняется вовлечением в патологический процесс обоих желудочков и быстрым нарастанием признаков СН.

Данный систематический обзор не подразумевал изучение особенностей терапии у детей с различными вариантами АКМП, поскольку она в основном включает препараты для коррекции симптомов СН и антиаритмическую терапию. Тем не менее мы оценивали частоту имплантации ИКД в качестве первичной и вторичной профилактики ВСС. Так, имплантация ИКД была проведена с целью первичной профилактики ВСС фактически в половине случаев при данном виде лечения и чуть более трети с целью вторичной. Это свидетельствует о высоком риске ВСС при АКМП.

Таким образом, по данным проведенного нами систематического обзора с метаанализом, несмотря на высокую гетерогенность симптомов в представленных работах, у каждого второго пациента наблюдались

какие-либо клинические проявления заболевания. Нами не была выявлена какая-либо специфичность клинических признаков с учетом фенотипического варианта АКМП. Стоит отметить, что более ранний дебют и прогностически неблагоприятное течение характерно для "неклассических" форм заболевания. АКМП характеризуется высоким риском ВСС, что требует проведения соответствующего лечения.

Ограничения исследования. Данный систематический обзор имеет ряд ограничений. АКМП относительно редкое заболевание, и мы встретились с большими сложностями по сбору данных исследований по клиническим особенностям, исходам и прогнозу у детей. В отобранных нами статьях для анализа были существенные различия как в дизайне работ, так и описании результатов исследований. К сожалению, перечисленные различия не позволили установить более точные соотношения клинических особенностей при различных фенотипических вариантах АКМП в педиатрической популяции.

Безусловно, необходимо проведение крупных исследований с четким дизайном, разделением на фенотипические варианты заболевания, где изучаются клинические особенности, прогноз и исход различных форм АКМП у детей.

Заключение

Таким образом, в нашем систематическом обзоре с метаанализом были представлены клинические особенности течения различных форм АКМП, а также данные об исходах и прогнозе этого заболевания в педиатрической популяции. Учитывая, что это прогрессирующее заболевание с высоким риском ВСС, крайне важно своевременно установить диагноз. Несомненно, требуется проведение дальнейших исследований с целью изучения как клинических, так и электрокардиографических особенностей АКМП и разработке диагностических критериев в педиатрической популяции. Авторами в дальнейшем планируется проведение систематического обзора с метаанализом по электрокардиографическим особенностям различных фенотипических вариантов АКМП в педиатрической популяции.

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

Литература/References

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373:1289-300. doi:10.1016/S0140-6736(09)60256-7.
2. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376:611-72. doi:10.1056/NEJMra1509267.
3. Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98. doi:10.1161/01.cir.65.2.384.
4. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022;108(9):733-743. doi:10.1136/heartjnl-2020-316944.
5. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-14. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
6. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias: Executive summary. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):e155-e205. doi:10.1016/j.hrthm.2019.03.014.
7. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Kurushko TV, et al. A paradigm shift in the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy: expanding the clinical and genetic spectrum, new diagnostic criteria for left ventricular phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*.

- 2020;25(10):3863. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В. и др. Смена концепции аритмогенной кардиомиопатии: расширение клинико-генетического спектра, новые критерии диагностики левожелудочковых фенотипов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3863. doi:10.15829/1560-4071-2020-3863.
8. McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017;121(7):722-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
 9. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):987-95. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.041.
 10. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *European Heart Journal*. 2010;31(7):806-14. doi:10.1093/eurheartj/ehq025.
 11. Mazić S, Lazović B, Delić M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy as a cause of sudden death in young people—literature review. *Med Pregl*. 2012;65(9-10):396-404. Serbian. doi:10.2298/mpns1210396m.
 12. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, et al. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14(1):e008509. doi:10.1161/CIRCEP.120.008509.
 13. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318:129-33.
 14. Molitor N, Duru F. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Differential Diagnosis with Diseases Mimicking Its Phenotypes. *J Clin Med*. 2022;11(5):1230. doi:10.3390/jcm11051230.
 15. Altmayer S, Nazarian S, Han Y. Left Ventricular Dysfunction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC): Can We Separate ARVC from Other Arrhythmogenic Cardiomyopathies? *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(23):e018866. doi:10.1161/JAHA.120.018866.
 16. Cohen MI, Atkins MB. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the pediatric population. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(1):99-108. doi:10.1097/HCO.0000000000000937.
 17. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46. doi:10.1161/CIRCGENETICS.114.001003.
 18. Rootwelt-Norberg C, Lie ØH, Chivulescu M, et al. Sex differences in disease progression and arrhythmic risk in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace*. 2021;23(7):1084-91. doi:10.1093/europace/euab077.
 19. Roudijk RW, Verheul L, Bosman LP, et al. Clinical Characteristics and Follow-Up of Pediatric-Onset Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(3):306-18. doi:10.1016/j.jacep.2021.09.001.
 20. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2.
 21. Surget E, Maltret A, Raimondi F, et al. Clinical Presentation and Heart Failure in Children with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(2):e010346. doi:10.1161/CIRCEP.121.010346.
 22. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm*. 2011;8(11):1686-95. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.026.
 23. Te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison with Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):551-60. doi:10.1016/j.jacep.2015.08.004.
 24. DeWitt ES, Chandler SF, Hyland RJ, et al. Phenotypic Manifestations of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):346-58. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.022.
 25. Daliento L, Turrini P, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(3):655-64. doi:10.1016/0735-1097(94)00433-Q.
 26. Cicienia M, Cantarutti N, Adorisio R, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy in children according to "Padua criteria": Single pediatric center experience. *Int J Cardiol*. 2022;350:83-9. doi:10.1016/j.ijcard.2022.01.008.
 27. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med*. 1998;339(6):364-9. doi:10.1056/NEJM199808063390602.
 28. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-55. doi:10.1093/eurheartj/ehu509.
 29. Chungsomprasong P, Hamilton R, Luining W, et al. Left Ventricular Function in Children and Adolescents with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):778-84. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.020.
 30. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
 31. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2753-65. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.023.

Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца

Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р.

Ряд исследований продемонстрировали отрицательное влияние дефицита железа (ДЖ) на прогноз и течение хронической сердечной недостаточности. Распространённость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в этих исследованиях составляла 39,4-65%, доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда, достигала 60%. Влияние ДЖ на течение ИБС требуют дальнейшего изучения. Целью настоящего обзора является анализ имеющихся данных по влиянию ДЖ на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ИБС. В представленном обзоре литературы проанализировано 359 публикаций и систематизирована информация о распространённости ДЖ у пациентов с ИБС, патофизиологических эффектах ДЖ, оказываемых на функцию и структуру кардиомиоцитов, влиянии ДЖ на течение, прогноз и качество жизни пациентов с ИБС. Изучены вопросы влияния ДЖ и его коррекции на кардиомиоциты и систолическую функцию левого желудочка.

Ключевые слова: дефицит железа, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ферритин.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия.

Хастиева Д. Р.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-5501-2178, Хаса-

нов Н. Р. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. профессора С. С. Зимницкого, ORCID: 0000-0002-7760-0763.

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

ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ЖKM — железа карбоксимальтозат, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.03.2022

Рецензия получена 04.05.2022

Принята к публикации 22.10.2022



Для цитирования: Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(54):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. EDN GFVJMR

Iron deficiency in patients with coronary artery disease

Khastieva D. R., Khasanov N. R.

A number of studies have demonstrated the negative impact of iron deficiency (ID) on the prognosis and course of heart failure. The prevalence of patients with coronary artery disease (CAD) in these studies was 39.4-65%, while the proportion of patients who had myocardial infarction reached 60%. The effect of ID on CAD course requires further study. The aim of this review was to analyze the available data on the effect of ID on heart function, quality of life, and prognosis in patients with CAD. This literature review analyzed 359 publications and systematized information on ID prevalence in patients with CAD, pathophysiological effects of ID on the function and structure of cardiomyocytes, the impact of ID on the course, prognosis, and quality of life in patients with CAD. The influence of ID and its correction on cardiomyocytes and left ventricular systolic function were studied.

Keywords: iron deficiency, coronary artery disease, acute coronary syndrome, myocardial infarction, ferritin.

Relationships and Activities: none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Khastieva D. R.* ORCID: 0000-0002-5501-2178, Khasanov N. R. ORCID: 0000-0002-7760-0763.

*Corresponding author: dilyara_khastieva@mail.ru

Received: 22.03.2022 **Revision Received:** 04.05.2022 **Accepted:** 22.10.2022

For citation: Khastieva D. R., Khasanov N. R. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(54):4962. doi:10.15829/1560-4071-2022-4962. EDN GFVJMR

Ключевые моменты

- Дефицит железа является фактором, способным оказывать влияние на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца.

Key messages

- Iron deficiency is a factor that can affect cardiac function, quality of life and prognosis in patients with coronary artery disease.

Значение железа как микроэлемента, необходимого для жизнедеятельности организма, не вызывает сомнений. Ионы железа принимают участие в транс-

порте кислорода и его хранении, клеточном дыхании в скелетных и сердечной мышцах, синтезе и распаде белков, липидов, углеводов, рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот [1-3].

Таблица 1

Поиск и отбор публикаций



Ряд исследований продемонстрировали отрицательное влияние дефицита железа (ДЖ) на прогноз и течение хронической сердечной недостаточности (СН). Было показано, что коррекция ДЖ внутривенными препаратами железа улучшает прогноз, качество жизни и функциональную способность пациентов с ДЖ и СН, даже при отсутствии у них анемии [4-8]. Одной из наиболее частых причин развития СН является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Распространённость пациентов с ИБС в вышеуказанных исследованиях составляла 39,4-65%, доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), достигала 60% [4-8]. Несмотря на то, что ДЖ широко распространен у пациентов с ИБС [9-11], влияние ДЖ на течение ИБС, в частности у пациентов с ИМ, в полной мере не изучено, но можно предположить, что ДЖ способствует ухудшению течения ИБС и отрицательно влияет на прогноз данных пациентов. Однако для изучения данного вопроса требуются дальнейшие исследования. Целью настоящего обзора литературы является анализ опубликованных данных по влиянию ДЖ на функцию сердца, качество жизни и прогноз пациентов с ИБС.

Поиск и отбор публикаций

Поиск и отбор публикаций по исследованиям, касающихся ДЖ и ИБС, были проведены в двух базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>)

и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), а также путем введения поисковых запросов в поисковой системе Google Scholar с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Английский и русский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Последний поиск осуществлялся 22 мая 2022г. Ключевые слова в базе данных PubMed: ((Acute coronary syndrome) OR (myocardial infarction) OR (ischemic heart disease) AND (iron deficiency) OR (ferritin)). В поисковой системе Google Scholar выполнены поисковые запросы по следующим ключевым словам: ДЖ, ИБС, ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), ферритин, прогноз, ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), iron deficiency, myocardial infarction, acute coronary syndrome, ferritin. Проанализировано 359 статей, на основе которых был сформирован список из 29 репрезентативных публикаций, посвящённых теме данного обзора (табл. 1). Выделено 4 основных направления исследуемого вопроса: патофизиологические аспекты влияния ДЖ на сердце при ИБС, прогностическое значение ДЖ при ИБС, влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ИБС, влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ.



Рис. 1. Патофизиологические механизмы влияния ДЖ на сердце. Адаптировано из [7].

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Патофизиологические аспекты влияния ДЖ на сердце

Из множества источников, описывающих роль ионов железа в функционировании кардиомиоцитов, нами были отобраны 12 работ, непосредственно касающихся патофизиологического влияния снижения уровня железа на функцию и структуру кардиомиоцитов в условиях гипоксии. Миокард нуждается в большом количестве энергии, продуцируемой в основном в митохондриях. Ионы железа необходимы для нормальной работы митохондрий. Почти треть всего железа кардиомиоцитов распределена в митохондриях [12]. Наиболее подробно метаболизм железа, влияние перегрузки железа на структуру и функцию кардиомиоцитов описаны в обзоре Ravingerová T, et al. (2020) [13].

Мы не нашли исследований, свидетельствующих о положительном или нейтральном влиянии системного ДЖ на кардиомиоциты. Chang H-Ch, et al. (2016) на моделях мышей с ишемией миокарда *in vivo* с помощью гиперэкспрессии гена *ABC88* в кардиомиоците и использования хелатора железа (2,2'-бипиридина) снижали уровень митохондриального железа ниже исходного. Было продемонстрировано, что снижение железа в митохондриях защищает миокард от ишемического повреждения, уменьшая зону некроза, которая оценивалась с помощью эхокардиографии *in vivo* и проточной цитометрии *in vitro* [14].

В исследовании Hoes M, et al. (2018) было продемонстрировано снижение содержания железа в клетках сердца при системном ДЖ, даже в отсутствии анемии. Была показана неспособность кардиомиоцитов в условиях ДЖ в достаточном объеме транс-

портировать и использовать кислород, что приводит к митохондриальной дисфункции, снижению числа митохондрий, изменению их структуры, снижению синтеза аденозинтрифосфата, переключению с процессов окисления жирных кислот на анаэробный гликолиз. ДЖ в кардиомиоците приводит к серьезному повреждению эндоплазматического ретикулума с образованием крупных перинуклеарных вакуолей. Данные изменения наблюдались уже через 4 дня нахождения кардиомиоцитов в условиях низкого содержания железа. При восполнении запасов железа восстанавливались синтез аденозинтрифосфата, митохондриальное дыхание и структура эндоплазматического ретикулума. Таким образом, было показано, что клеточные эффекты ДЖ обратимы [15].

Снижение концентрации внутриклеточного железа ведет к ускорению апоптоза и снижению жизнеспособности кардиомиоцитов [16]. Два исследования, проведенных Dziegala M, et al. (2016) и Isoda M, et al. (2010) на моделях крыс, показали, что гипоксия ухудшает жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ДЖ сильнее, чем при избытке железа. В условиях острой ишемии и некроза миокарда уровень железа в кардиомиоците повышается как результат защитной реакции клетки [17, 18]. У пациентов с ДЖ не наблюдается такого резкого повышения кардиального железа, в связи с чем при ИМ в условиях ДЖ кардиомиоциты подвержены выраженной атрофии и апоптозу [19]. Кроме того, макрофаги, накапливающиеся в миокарде при ИМ, поглощают железо и, как следствие, смещают свой иммунологический профиль в сторону противовоспалительного фенотипа [20]. В связи с чем можно предположить, что

железо оказывает защитное иммуномодулирующее действие на макрофаги, приводящее к уменьшению зоны некроза и благотворному глобальному ремоделированию ЛЖ в случае ИМ [21] (рис. 1).

Наряду с изменениями в структуре клетки и функционировании органелл снижается и сократительная способность миокарда. В экспериментах *in vitro* установлено, что в условиях низкого содержания железа площадь и скорость сокращения кардиомиоцита снижается в 2 раза. После добавления трансферрин-связанного железа сократительная функция полностью восстанавливалась, однако релаксация кардиомиоцитов нормализовалась лишь частично. Эти данные свидетельствуют о том, что систолическая функция сердца может улучшаться при восполнении содержания железа, в то время как диастолическая функция имеет более продолжительные нарушения. Таким образом, низкие уровни внутриклеточного железа приводят к снижению систолической функции и стойкому нарушению диастолической функции, что продемонстрировано *in vitro* и подтверждено наблюдениями из клинической практики [22, 23].

Прогностическое значение ДЖ при ИБС

Несмотря на большую распространенность ДЖ у пациентов с ИБС, влияние ДЖ на данную группу пациентов изучено недостаточно. Это может быть связано с тем, что диагностика ДЖ не входит в стандартный перечень обследований пациентов без анемии, особенно в острый период заболевания. Нами было проанализировано 11 исследований, демонстрирующих влияние ДЖ на развитие ИБС и прогноз пациентов с диагностированной ИБС, в частности с ИМ. Согласно представленным исследованиям, распространенность ДЖ у пациентов с ИБС варьирует в пределах 20-60% [9, 11].

Данные двух ранее опубликованных работ показали связь повышенного уровня ферритина с риском возникновения ИМ. При изучении финской популяции в исследовании Salonen JT, et al. (1992), включающем 1931 пациента с ИБС в возрасте 42-60 лет, была продемонстрирована связь повышенного уровня ферритина плазмы с увеличением риска развития ИМ. Риск возникновения ИМ в группе пациентов с уровнем ферритина >200 мкг/л был в 2 раза выше, чем в группе с низким уровнем ферритина (отношение рисков (ОР) 2,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-4,0, $p < 0,01$) [24]. Haidari M, et al. (2001) выявили связь повышенной концентрации ферритина с риском преждевременного развития стенозов коронарных артерий (ОР 1,62, 95% ДИ 1,12-2,42, $p < 0,01$). У пациентов при включении в исследование не было диагностировано инфекционно-воспалительных заболеваний, а уровень С-реактивного белка был одинаково нормальным в обеих группах. Однако стоит отметить, что результаты были получены лишь

в группе мужчин и без учета сывороточного железа и сатурации трансферрина [25].

В исследовании Mohammadifard N, et al. (2017) было показано, что регулярная донация крови снижает риск развития ишемических событий у доноров. Однако этот факт может быть связан с тем, что доноры крови ведут более здоровый образ жизни [26].

Вместе с тем исследования последнего десятилетия, напротив, свидетельствуют об отрицательном влиянии ДЖ на развитие ИБС. Так, два метаанализа с участием >290 тыс. человек выявили обратную связь количества железа в организме с развитием ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. Нормальные показатели железа плазмы были ассоциированы со снижением риска развития ИБС на 20% и риском сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 15% по сравнению с ДЖ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,73-0,87 и ОР 0,85, 95% ДИ 0,73-0,99, соответственно) [27, 28].

ДЖ оказывает значительное влияние на прогноз пациентов с ИБС. Нами было проанализировано 5 исследований, оценивающих влияние ДЖ на риск общей и сердечно-сосудистой смертности, частоту возникновения ОКС, в частности нефатального ИМ, как во время госпитализации, так и при более длительном наблюдении [9, 11, 29-31]. В ходе наблюдения за пациентами с установленным диагнозом ИБС (по результатам коронароангиографии у 2162 человек) в течение 10 лет установлена связь ДЖ со смертностью. Пациенты с ДЖ, независимо от наличия анемии, были подвержены более высокому риску сердечно-сосудистой и общей смертности (ОР 1,27, 95% ДИ 1,02-1,58) [29].

Достаточно часто встречающейся формой ИБС является ИМ, в связи с этим вопросы влияния ДЖ на ИБС зачастую рассматриваются в рамках ИМ. По данным Cosentino N, et al. (2019), распространенность ДЖ у пациентов с ИМ достигает 56% [11]. ДЖ увеличивал риск летальных исходов за 4,7 лет наблюдения у пациентов с ИМ на 54% (ОР 1,54, ДИ 1,03-2,30, $p = 0,035$) [30]. По данным Zeller T, et al. (2018), включающим наблюдение за 836 пациентами в течение 4 лет после госпитализации по поводу ОКС, ДЖ влиял на прогноз пациентов с ИМ, увеличивая риск нефатального ИМ и сердечно-сосудистой смерти на 73% ($p = 0,04$) [9].

ДЖ также влияет на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений пациентов с ИМ во время госпитализации. По данным Fujinaga H, et al. (2013) у пациентов с ДЖ чаще фиксировалась смерть во время госпитализации по поводу ИМ, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем железа (6,5% vs 1,6%, $p = 0,03$; ОР не рассчитывался) [31]. При этом по данным Cosentino N, et al. (2019) у пациентов с ДЖ наблюдалось двукратное снижение риска отрицательных исходов во время госпитализации по поводу ИМ (ОР 0,50, ДИ 0,27-0,93) [11] (табл. 2,

Таблица 2

Влияние ДЖ на риск возникновения нефатального ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов с ИМ

Исследование	Год	Количество участников	Популяция	Возраст (лет)	Мужчины (%)	Критерии ДЖ	Доля пациентов с ДЖ (%)	Конечные точки	ОР	Период наблюдения
Cosentino N, et al. [11]	2019	429	ИМ	65±12	75,7	Ферритин <100 мкг/л или КНТЖ <20%	56	Сердечно-сосудистая смертность	0,50 (95% ДИ 0,27-0,93; p=0,19)	7 дней 30 дней
Zeller T, et al. [9]	2018	836	ОКС	63 [54,70]	76	Ферритин <100 мкг/л, или 100-299 мкг/л при КНТЖ <20%	29,1	Сердечно-сосудистая смертность + нефатальный ИМ	0,52 (95% ДИ 1,03-2,26; p=0,037)	4 года
González-D'Gregorio J, et al. [30]	2018	252	ОКС	78,7±12	55,5	Ферритин <100 мкг/л, или 100-299 мкг/л при КНТЖ <20%	59,9	Смерть от всех причин	1,54 (95% ДИ 1,03-3,03)	4,9 года
Fujinaga H, et al. [31]	2013	352	ИМ	68±12	-	Железо сыворотки <7 мг/дл	48	Смерть от всех причин	6,5% в группе ДЖ vs 1,6%, p=0,03	Во время госпитализации

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков.

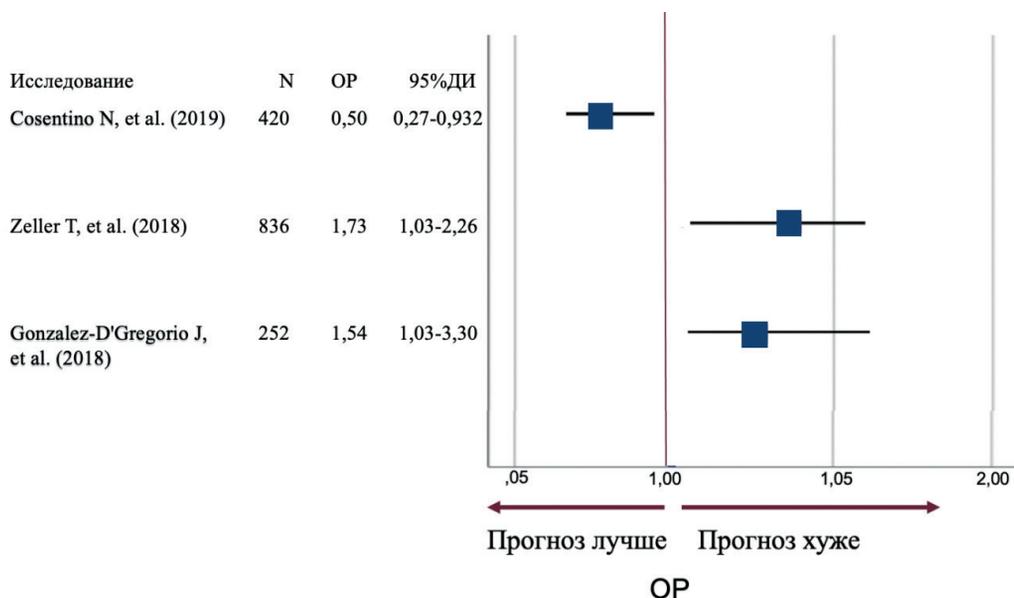


Рис. 2. Влияние ДЖ на риск возникновения нефатального ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность пациентов с ИМ.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

рис. 2). В связи с тем, что время наблюдения за пациентами, фиксируемые конечные точки и критерии ДЖ в представленных исследованиях различались, проведение метаанализа не представлялось возможным. Обобщённые данные представлены в таблице 2.

Влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность. В приводившемся ранее исследовании Могоño О, et al. (2017) у пациентов с ДЖ были за-

фиксированы меньшая дистанция в тесте 6 минутной ходьбы (277 vs 423 м, p=0,009), худшие результаты тридмил-теста (ОР 2,9, 95% ДИ 1,1-7,6, p=0,023) и выраженное снижение качества жизни через 30 дней после ОКС, по сравнению с пациентами без ДЖ (ОР 1,9, 95% ДИ 1,1-3,3, p<0,001) [10].

Влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ. Представленные ниже

4 исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии ДЖ на структурные изменения сердца у пациентов с ИБС.

По данным Paeres AE, et al. (2018) пациенты с ИМ и уровнем ферритина <100 нг/мл через 30 дней после госпитализации имели более низкую фракцию выброса ЛЖ, по сравнению с пациентами с уровнем ферритина >100 нг/мл (51,6% и 55,5%, соответственно, $p=0,04$) [32]. По данным Huang CH, et al. (2019) уровень сывороточного железа был ниже у пациентов, у которых не наблюдалось восстановление систолической функции ЛЖ через 6 мес. после чрескожного коронарного вмешательства, проведенного в связи с ИМ (52,7 мг/дл vs 80,8 мг/дл, $p=0,016$) [23]. В работе Inserte J, et al. (2021) изучалось влияние ДЖ на ремоделирование миокарда ЛЖ у 141 пациента с впервые возникшем острым ИМ. У пациентов с ДЖ по результатам магнитно-резонансной томографии изначально наблюдалась большая зона некроза (22,8% vs 16,8% от массы ЛЖ, $p=0,002$). Через 6 мес. увеличение ЛЖ и его ремоделирование наблюдалось у 37,8% пациентов с ДЖ и лишь у 14,1% пациентов с нормальным уровнем железа ($p=0,004$). Полученные результаты были подтверждены авторами на модели ИМ у крыс [33]. Однако о более длительном влиянии ДЖ на фракцию выброса ЛЖ у пациентов с ИМ не сообщалось.

Мы нашли лишь 4 исследования, которые были направлены на изучение коррекции ДЖ при ИБС. По данным Белоусовой Н. С. и др. (2011) применение препаратов железа на фоне базисной терапии ИБС при ДЖ влияло на процессы ремоделирования миокарда у пациентов после перенесенного ИМ, способствуя значимому уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ ($103,4 \pm 18,4$ г/м² до применения препаратов железа и $101,5 \pm 19,2$ г/м² после, $p < 0,0001$) и увеличению фракции выброса ЛЖ ($60,8 \pm 5,4\%$ и $67,5 \pm 5,2\%$, $p < 0,0001$) [34].

В исследовании Paterec A, et al. (2021) внутривенное введение железа карбоксималтозата (ЖКМ) через 30 мин после ИМ крысам с нормальным статусом железа не влияло на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование, на риск возникновения аритмий, на риск смерти после ИМ и оказалось абсолютно безопасным. Авторы отмечают, что все крысы имели одинаковый нормальный статус железа и влияние применения ЖКМ при наличии ДЖ требует дальнейшего изучения [35].

Литература/References

- Orlov YuP, Govorova NV, Lukach VN, et al. Iron metabolism in conditions of infection. Review. Annals of critical care. 2020;1:90-9. (In Russ.) Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Лукач В.Н. и др. Метаболизм железа в условиях инфекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;1:90-9. doi:10.21320/1818-474X-2020-1-90-99.
- Nisht IP, Niculicheva VI, Tsareva EG, et al. The significance of impaired lipid peroxidation and antioxidant protection in myocardial damage in iron deficiency anemia. Healthcare of Bashkortostan. 1999;2:90-9. (In Russ.) Ништ И.П., Никуличева В.И., Царева Е.Г.

В исследовании Wischmann P, et al. (2021) ЖКМ вводился мышам с железодефицитной анемией через 1 ч или 24 ч после острого миокардиального повреждения. Было установлено, что введение ЖКМ через 24 ч после ИМ значительно снижало ремоделирование ЛЖ, выражающегося в снижении конечного систолического объема, а также приводило к уменьшению площади поврежденного ишемией миокарда, линейные размеры которой определялись методами девитальной визуализации. Данные положительные эффекты не наблюдались в группе плацебо и в группе, которой ЖКМ вводился через 1 ч после ИМ. Таким образом, авторы делают вывод не только о необходимости введения ЖКМ при ИМ в условиях ДЖ, но и важности соблюдения временных интервалов [36].

В ранее упомянутой работе Inserte J, et al. (2021) применение диеты, насыщенной железом, или введение сахарата железа крысам с ДЖ снижали выраженность оксидативного стресса и приводили к уменьшению площади некроза [33].

Заключение

Проведен систематический анализ публикаций, касающихся влияния ДЖ на пациентов с ИБС. Выделены 4 основных направлений исследований:

1. Патологические аспекты влияния ДЖ на сердце в условиях ИБС;
2. Прогностическое значение ДЖ при ИБС;
3. Влияние ДЖ на качество жизни и функциональную способность пациентов с ИБС;
4. Влияние ДЖ и его коррекции на систолическую функцию и ремоделирование ЛЖ.

Большинство исследований, проведенных к сегодняшнему дню, свидетельствуют о негативном влиянии ДЖ на структуру и функцию сердца, качество жизни и прогнозы пациентов с ИБС. Коррекция ДЖ уменьшала объем повреждения и некроза при ишемии и ИМ, улучшала систолическую функцию миокарда и переносимость физических нагрузок после ИМ. Вместе с тем имеющиеся данные немногочисленны, и проблема ДЖ у пациентов с различными формами ИБС требует дальнейшего изучения.

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

- и др. Значение нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в повреждении миокарда при железодефицитной анемии. Здравоохранение Башкортостана. 1999;2:90-9.
- Shah S, Alam M. Role of iron in atherosclerosis. Am J Kidney Dis. 2003;41(3):80-3. doi:10.1053/ajkd.2003.50091.
- Enjuanes C, Bruguera J, Grau M, et al. Iron status in chronic heart failure: impact on symptoms, functional class and submaximal exercise capacity. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(3):247-55. doi:10.1016/j.rec.2015.08.018.

5. Martens P, Nijst P, Verbrugge F, et al. Impact of iron deficiency on exercise capacity and outcome in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2018;73(2):115-23. doi:10.1080/00015385.2017.1351239.
6. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure: Iron deficiency and rehospitalization. *European Journal of Heart Failure.* 2016;18(7):798-802. doi:10.1002/ehf.513.
7. Ponikowski P, van Veldhuisen D, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J.* 2015;36:657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
8. van Veldhuisen D, Ponikowski P, van der Meer P, et al. Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation.* 2017;136:1374-83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
9. Zeller T, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules.* 2018;8(3):60. doi:10.3390/biom8030060.
10. Meroño O, Cladellas M, Ribas-Barquet N, et al. Iron Deficiency Is a Determinant of Functional Capacity and Health-related Quality of Life 30 Days After an Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70:363-70. doi:10.1016/j.rec.2016.10.004.
11. Cosentino N, Campodonico J, Pontone G, et al. Iron deficiency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *International Journal of Cardiology.* 2020;300:14-9. doi:10.1016/j.ijcard.2019.07.083.
12. Wofford J, Chakrabarti M, Lindahl PA. Mössbauer spectra of mouse hearts reveal age-dependent changes in mitochondrial and ferritin iron levels. *J Biol Chem.* 2017;292:5546-54. doi:10.1074/jbc.M117777201.
13. Ravingerová T, Kindernay L, Kindernay L, et al. The molecular mechanisms of iron metabolism and its role in cardiac dysfunction and cardioprotection. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(21):1-24. doi:10.3390/ijms21217889.
14. Chang H, Wu R, Shang M, et al. Reduction in mitochondrial iron alleviates cardiac damage during injury. *EMBO Molecular Medicine.* 2016;8(3):247-26. doi:10.15252/emmm.201505748.
15. Hoes M, Grote B, Kijlstra J, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *European Journal of Heart Failure.* 2018;20(5):910-9. doi:10.1002/ehf.1154.
16. Kasztura M, Dziegala M, Kobak K, et al. Both iron excess and iron depletion impair viability of rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 myocytes. *Kardiol Pol.* 2017;75:267-75. doi:10.5603/KP.a2016.0155.
17. Dziegala M, Kasztura M, Kobak K, et al. Influence of the availability of iron during hypoxia on the genes associated with apoptotic activity and local iron metabolism in rat H9C2 cardiomyocytes and L6G8C5 skeletal myocytes. *Mol Med Rep.* 2016;14:3969-77. doi:10.3892/mmr.2016.5705.
18. Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, et al. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21:749-56. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.04.009.
19. Simonis G, Mueller K, Schwarz P, et al. The iron-regulatory peptide hepcidin is upregulated in the ischemic and in the remote myocardium after myocardial infarction. *Peptides.* 2010;31:1786-90. doi:10.1016/j.peptides.2010.05.013.
20. Florian A, Ludwig A, Rösch S, et al. Positive effect of intravenous iron-oxide administration on left ventricular remodelling in patients with acute ST-elevation myocardial infarction — A cardiovascular magnetic resonance (CMR) study. *Int. J. Cardiol.* 2014;173:184-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.016.
21. Siglienti I, Bendszus M, Kleinschmitz C, et al. Cytokine profile of iron-laden macrophages: Implications for cellular magnetic resonance imaging. *J. Neuroimmunol.* 2006;173:166-73. doi:10.1016/j.jneuroim.2005.11.011.
22. Núñez J, Dominguez E, Ramón JM, et al. Iron deficiency and functional capacity in patients with advanced heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2016;207:365-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.187.
23. Huang C, Chang C, Kuo C, et al. Serum Iron Concentration, but Not Hemoglobin, Correlates with TIMI Risk Score and 6-Month Left Ventricular Performance after Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *PLOS ONE.* 2014;9(8):e104495. doi:10.1371/journal.pone.0104495.
24. Salonen J, Nyyssonen K, Korpela H, et al. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation.* 1992;86(3):803-11. doi:10.1161/01.cir.86.3.803.
25. Haidari M, Javadi E, Sanati A, et al. Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. *Clin Chem.* 2001;47(9):1666-72.
26. Hunnicutt J, He K, Xun P. Dietary iron intake and body iron stores are associated with risk of coronary heart disease in a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Nutr.* 2014;144:359-66. doi:10.3945/jn.113.185124.
27. Mohammadifard N, Humphries K, Gotay C, et al. Trace minerals intake: risks and benefits for cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;13:1-13. doi:10.1080/10408398.2017.1406332.
28. Das De S, Krishna S, Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2015;238:296-303. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.018.
29. Grammer T, Scharnagl H, Dressel A, et al. Iron metabolism, hepcidin, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem.* 2019;65:849-61. doi:10.1373/clinchem.2018.297242.
30. Gonzalez-D'Gregorio J, Miñana G, Núñez J, et al. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomarkers in medicine.* 2018;12:987-99. doi:10.2217/bmm-2018-0021.
31. Fujinaga H, Okumura T, Harada K. Iron deficiency predicts poor outcomes after primary intervention in nonanemic patients with STEMI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61:E206-E206. doi:10.1016/s0735-1097(13)60207-7 (2013).
32. Paeres AE, Marcos-Alberca P, Rueda-Linares A, et al. Iron deficiency and heart failure go hand in hand, but what about iron deficiency and acute coronary syndrome in an ageing population? The iron paradox. *European heart journal.* 2018;39:704. doi:10.1093/eurheartj/ehy563.P3478.
33. Inserte J, Barrabés JA, Aluja D, et al. Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(7):567-80. doi:10.1016/j.jacbts.2021.05.004.
34. Belousova NS, Frolova LV, Chernogoryuk GE, Tyukalova LI. Effect of ferrotherapy on course of ischemic heart disease associated with mild iron deficiency in men. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2011;7(4):457-62. (In Russ.) Белоусова Н.С., Фролова Л.В., Черногорюк Г.Э., Тюкалова Л.И. Влияние ферротерапии на течение ишемической болезни сердца, сочетающейся с железодефицитом легкой степени у мужчин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2011;7(4):457-62. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-457-462.
35. Paterek A, Oknińska M, Leszek P, et al. Intravenous ferric carboxymaltose does not provide benefits in reperfused acute myocardial infarction in the rat with normal iron status. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111893. doi:10.1016/j.biopha.2021.111893.
36. Wischmann P, Chennupati R, Solga I, et al. Safety and efficacy of iron supplementation after myocardial infarction in mice with moderate blood loss anaemia. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):5445-55. doi:10.1002/ehf2.13639.



Комитет Российского кардиологического общества по работе с ВУЗами страны

Григорьева Н. Ю.

Решением пленума правления Российского кардиологического общества (РКО) от 20.12.2021 сформирован Комитет по организации работы РКО с Высшими медицинскими учебными заведениями страны, председателем которого назначен вице-президент РКО, член-корреспондент РАН, профессор Г. П. Арутюнов. В 2022г проведен I Всероссийский конкурс на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках ВУЗовских научно-исследовательских работ. По результатам конкурса лучшие три работы были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов 2022, который прошел в г. Казани с 29 сентября по 1 октября 2022г. Планируется проведение конкурса ежегодно.

Григорьева Наталья Юрьевна — ответственный секретарь комитета РКО по работе с ВУЗами страны, д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины ФГОУ ВО "Национальный исследовательский Нижегородский государ-

ственный университет им. Н. И. Лобачевского", ORCID: 0000-0001-6795-7884, e-mail: grigoreva28@mail.ru

Рукопись получена 10.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022



Для цитирования: Григорьева Н. Ю. Комитет Российского кардиологического общества по работе с ВУЗами страны. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5295. doi:10.15829/1560-4071-2022-5295. EDN GJXKJ

Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Russian Universities

Grigorieva N. Yu.

Received: 10.11.2022 Accepted: 21.11.2022

For citation: Grigorieva N. Yu. Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Russian Universities. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5295. doi:10.15829/1560-4071-2022-5295. EDN GJXKJ

Решением пленума правления Российского кардиологического общества (РКО) от 20.12.2021 сформирован **Комитет по организации работы РКО с Высшими медицинскими учебными заведениями страны**, председателем которого назначен вице-президент РКО, член-корреспондент РАН, профессор Арутюнов Г. П. Заместителем председателя назначена д.м.н., профессор Тарловская Е. И., ответственным секретарем д.м.н. Григорьева Н. Ю. Полный состав Комитета размещен на сайте РКО в разделе "Комитет по работе с ВУЗами". 17.01.2022 на совещании членов комитета РКО по работе с ВУЗами страны выступил президент РКО академик РАН Шляхто Е. В. Создана и постоянно пополняется страница Комитета на сайте РКО.

В соответствии с обозначенными основными направлениями работы Комитета, за период с 20.12.2021 по 01.10.2022 выполнено следующее:

1. **Работа над контентом аккредитационных материалов** (тесты, аккредитационные станции) по специальности "кардиология" в соответствии с новым профессиональным стандартом врача-кардиолога с последующим их внедрением через Национальную медицинскую палату.

2. **Анализ тенденций за последние 3 года в научных работах в ВУЗах по специальности "кардиология"** с последующим составлением аналитической записки.

Проведен анализ научной работы (докторские диссертации) в ВУЗах страны по научному направлению "кардиология" в 2017–2021гг. Всего за этот период времени было защищено 67 докторских диссертаций. Отмечены следующие тенденции: уменьшение числа защит докторских диссертаций по кардиологии за 5 лет практически в 2 раза; уменьшение количества диссертаций по проблемам ишемической болезни сердца (всего 17 диссертаций, динамика с 8 диссертаций до 1 диссертации в год), острого коронарного синдрома (4 диссертации); по проблеме артериальной гипертензии (12 диссертаций) с постепенным возрастанием работ по сердечной недостаточности, нарушениям ритма, состоянию сердечно-сосудистой системы при различных состояниях и заболеваниях.

3. **Подготовка материалов по усовершенствованию программ ординатуры и повышения квалификации по специальности "Кардиология"** в соответствии с новым профессиональным стандартом врача-кардиолога. Барбараш О. Л. и Хасановым Н. Р. проведен анализ существующих рабочих программ по ординатуре по специальности "Кардиология" — 17 рабочих программ подверглись анализу, проведено сравнение ФГОС "Кардиология" 2014 и 2021гг. Предложена анкета для оценки мнений по концепции формирования единой программы ординатуры по кардиологии.

4. **Проведение вебинаров** с целью освещения истории создания, популяризации основных научно-практических достижений кардиологических школ в ВУЗах страны и усиления их влияния на развитие кардиологической науки в РФ. Запланировано создание образовательных программ в пилотном режиме совместно с РНИМУ им Н. И. Пирогова (Саркопения в кардиологии. Вопросы диагностики и коррекции — 36 часов) и ПИМУ (ХСН — вопросы диагностики, лечения, ведения пациентов. Новые организационные подходы в лечении пациентов — 36 часов).

5. **Организован конкурс на лучшее инновационное исследование в области кардиология, выполненное в рамках ВУзовских научно-исследовательских работ**, который планируется проводить ежегодно. Первый конкурс проведен в 2022г с представлением лучших докладов на конгрессе РКО в г. Казани.

Во все медицинские ВУЗы страны были направлены письма с предложением принять участие в конкурсе на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках ВУзовских научно-исследовательских работ, отражающее прогресс в развитии традиционного научного направления, разрабатываемого сформировавшейся научной кардиологической школой (срок подачи работ до 15 апреля 2022г). Комитет разработал ПОЛОЖЕНИЕ о конкурсе, в соответствии с которым, целями проведения Конкурса являются:

- выявление инновационных исследований в области кардиологии, выполненных в рамках ВУзовских научно-исследовательских работ;
- знакомство с традициями и основными научными темами в области кардиологии ВУЗов страны;
- выявление научного потенциала, в т.ч. молодых ученых, продвигающих кардиологическую науку в регионе.

Участие в конкурсе является бесплатным, свободным и добровольным. Информация о конкурсе, порядке участия в нем, о победителях и лауреатах является открытой, публикуется на официальном сайте Российского кардиологического общества на странице Комитета по работе с ВУЗами страны https://scardio.ru/obschestvo/komitet_po_rabote_s_vuzami_strany/. Для участия в конкурсе необходимо отправить работу на адрес оргкомитета, оформленную в соответствии с правилами.

Правила предоставления работ на конкурс:

1. Наличие видеоролика, продолжительностью ~5 мин в произвольном формате, отражающего историю научной кардиологической школы ВУЗа. Видеоролик не должен носить рекламный характер. Все видеоролики, присланные в адрес комиссии, будут размещаются на сайте РКО в разделе "Российские кардиологические школы". При презентации работы-победителя конкурса (3 призовые места) видеоролик представляется в начале выступления.

2. От ВУЗа на конкурс может быть направлена только одна работа!

3. На конкурс принимаются законченные инновационные работы по клинической кардиологии, результаты которых были опубликованы в отечественной и зарубежной печати за последние 2 года, не выдвигающиеся ранее на другие конкурсы. Работа должна содержать новое решение важной клинической задачи и/или внедрение в клиническую практику новых фундаментальных теоретических разработок, или внедрение новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Работа может быть выполнена коллективом авторов-сотрудников направляющего работу ВУЗа, или в сотрудничестве с коллективом другого ВУЗа страны, или в сотрудничестве с зарубежными научными организациями.

Подведение итогов Конкурса осуществляет Конкурсная комиссия.

В состав Конкурсной комиссии входят:

Председатель: Арутюнов Григорий Павлович, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., вице-президент Российского кардиологического общества, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики ГБОУ ВО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ", президент Евразийской Ассоциации терапевтов, лауреат государственной премии РФ, Заслуженный врач РФ, г. Москва.

Ответственный секретарь: Григорьева Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород.

Члены конкурсной комиссии:

— Тарловская Екатерина Иосифовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ПИМУ, председатель Округного Приволжского отделения Евразийской Ассоциации терапевтов, член правления Российского кардиологического общества, г. Нижний Новгород;

— Козиолова Наталья Андреевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Пермской государственной медицинской академии им. академика Е. А. Вагнера, президент общественной организации "Пермское краевое кардиологическое общество", член правления Российского кардиологического общества;

— Карпов Ростислав Сергеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научного направления Томского НИМЦ, научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

— Шальнова Светлана Анатольевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, Руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России;

— Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, член центрального совета РНМОТ, полномочный представитель РНМОТ в Приволжском федеральном округе, член правления ассоциации ревматологов России, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Заслуженный врач России, г. Саратов.

Победители конкурса определяются мнением большинства членов конкурсной комиссии на основании объективной оценки работ и комментариев к ним. Работы, победившие в конкурсе и занявшие 3 призовых места, представляются в виде доклада на специальном симпозиуме РКО в рамках очередного Российского национального конгресса кардиологов, а также получают специальный грант от РКО. Все видеоролики, присланные в адрес комиссии, размещены на сайте РКО в разделе Российские кардиологические школы.

В I Всероссийском конкурсе на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках ВУЗовских научно-исследовательских работ, который прошел в 2022г, приняли участие 16 ВУЗов страны, а именно: Северо-Западный ГМУ, Пермский ГМУ, Казанский ГМУ, Рязанский ГМУ, Северный ГМУ, Самарский ГМУ, Северо-Осетинская ГМА, Дальневосточный ГМУ, Ивановская ГМА, Кемеровский ГМУ, Читинская ГМА, Смоленский ГМУ, Ростовский ГМУ, Приволжский исследовательский медицинский университет, Сибирский ГМУ, Тюменский ГМУ.

Победителями в 2022г стали:

1 место — "Мультифокальный атеросклероз: от молекулярно-генетических основ формирования до управления риском в реальной клинической практике (основные результаты по теме за 10-летний период исследований)". Авторы: Барбараш Ольга Леондовна, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, врач-кардиолог, главный кардиолог Сибирского федерального округа; Барбараш Леонид Семёнович, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., профессор, академик РАН, врач сердечно-сосудистый хирург; Каретникова Виктория Николаевна, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой

хирургии, д.м.н., профессор с соавторами. ФГБОУ ВО "Кемеровский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

2 место — "Предикторы тромбоза стента у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на фоне различной двойной антитромбоцитарной терапии". Авторы: Коротаева Елена Сергеевна, к.м.н., ассистент, Королева Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор. ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России, кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, г. Нижний Новгород.

3 место — "Функциональная поляризация сердечных макрофагов у больных инфарктом миокарда". Авторы: Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, руководитель отделения неотложной кардиологии Томского НИМЦ, зав. кафедрой кардиологии СибГМУ, г. Томск; Гомбожапова Александра Энхэевна, научный сотрудник, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ, ассистент кафедры кардиологии СибГМУ; Кжыковская Юлия Георгиевна, д.б.н., профессор, зав. отделом врожденного иммунитета и иммунологической толерантности Института иммунологии и трансфузионной медицины, Университет Гейдельберга, Гейдельберг, Германия, зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ, г. Томск.

Работы отмечены тревел-грантами РКО.

Комитет РКО по работе с ВУЗами страны **объявляет II Всероссийский конкурс на лучшее инновационное исследование в области кардиологии, выполненное в рамках ВУЗовских научно-исследовательских работ.** Сроки проведения конкурса — **прием работ с 15 февраля 2023 года по 15 апреля 2023 года.** Список участников, принявших участие в конкурсе с определением победителей, публикуется на официальном сайте РКО не позднее 15 мая 2023 года. Для участия в конкурсе необходимо отправить работу на адрес оргкомитета grigoreva28@mail.ru, оформленную в соответствии с правилами, приведенными на сайте РКО в разделе Комитет РКО по работе с ВУЗами страны https://scardio.ru/obschestvo/komitet_po_rabote_s_vuzami_strany/.



Комитет Российского кардиологического общества по образовательной деятельности и молодежной политике

Губарева Е. Ю.

Российское кардиологическое общество (РКО) считает приоритетным направлением работу с молодыми специалистами, интересующимися кардиологией, видя в них будущее отечественной медицины и науки. Решением пленума правления РКО от 02.02.2022 сформирован Комитет по образовательной деятельности и молодежной политике, председателем которой назначен вице-президент РКО, профессор Д. В. Дупляков.

Губарева Екатерина Юрьевна — ответственный секретарь комитета РКО по образовательной деятельности и молодежной политике, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" ORCID: 0000-0001-6824-3963, e-mail: e.yu.gubareva@samsmu.ru

Рукопись получена 10.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022



Для цитирования: Губарева Е. Ю. Комитет Российского кардиологического общества по образовательной деятельности и молодежной политике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5299. doi:10.15829/1560-4071-2022-5299. EDN GOYRKU

Committee of the Russian Society of Cardiology for Academic Activities and Youth Policy

Gubareva E. Yu.

Received: 10.11.2022 Accepted: 21.11.2022

For citation: Gubareva E. Yu. Committee of the Russian Society of Cardiology for Academic Activities and Youth Policy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5299. doi:10.15829/1560-4071-2022-5299. EDN GOYRKU

Решением пленума правления Российского кардиологического общества (РКО) от 02.02.2022 сформирован **Комитет РКО по образовательной деятельности и молодежной политике**, председателем которого назначен вице-президент РКО, профессор Дупляков Д. В., ответственным секретарем — к.м.н. Губарева Е. Ю. Полный состав Комитета размещен на сайте РКО в разделе "Комитет по образовательной деятельности и молодежной политике". Создана и постоянно пополняется страница Комитета на сайте РКО.

В соответствии с обозначенными основными направлениями работы Комитета, за период с 02.02.2022 по 22.11.2022 выполнено следующее:

1. Подготовлен и размещен на сайте РКО текст политики Комитета по образовательной деятельности и молодежной политике (<https://scardio.ru/content/sections/Politika.pdf>).

2. Рабочей группой "Сестринское дело в кардиологии" подготовлено и разослано в региональные отделения РКО информационное письмо, предлагающее региональным отделениям сформировать региональные секции рабочих групп "Сестринское дело". Курация региональных рабочих групп "Сестринского дела в кардиологии" поручена региональным группам молодых кардиологов. Президиуму РКО предложено

рекомендовать региональным отделениям включать во все региональные образовательные мероприятия симпозиумы/секции для специалистов среднего звена и активно приглашать их к участию. В рамках осуществления деятельности рабочей группы "Сестринское дело в кардиологии" и привлечения к работе специалистов среднего звена предложено создание на сайте РКО отдельной страницы и для ее наполнения — создание инициативной команды. Начата работа по созданию клинических рекомендаций РКО для специалистов со средним медицинским образованием.

3. В рамках профилактического направления в кардиологии и внедрения его программ в региональное здравоохранение заслушан доклад д.м.н., профессора Концевой А. В. "Лучшие практики профилактического направления в кардиологии с разработкой программы их внедрения в региональное здравоохранение". Презентация размещена на странице Комитета на сайте РКО, также вынесено предложение о формировании нормативно-правовой базы по профилактической кардиологии с размещением всех документов на сайте РКО. Стратегическим партнерам РКО предложено объявить конкурс о создании игрового приложения для пациентов.

4. В рамках молодежной политики и взаимодействия с рабочей группой "Молодые кардиологи":

- пересмотрены и обновлены критерии рейтинга молодых кардиологов, по результатам которого молодым кардиологам, занявшим места с первого по пятое, будут выделяться тревел-гранты для участия в Форуме молодых кардиологов, Российских днях сердца, Национальном конгрессе кардиологов;

- проведен ряд образовательных мероприятий: онлайн-стратегическая сессия по написанию социальных грантов в медицине в рамках реализации гранта "Инновационная образовательная площадка Врач Кузбасса 2030"; ежемесячно на онлайн-платформе "Webinar" проводятся занятия по медицинскому английскому языку "English Heart Club" с организацией подготовки докладчиков для выступлений на английском языке на конкурсах и конференциях; на платформе Академии коморбидности "NEXUS" реализуются проекты "Библиотека клинических случаев", "Дискуссионный клуб", научный клуб "Zero to hero" и "Статистический букварь";

- в рамках Национального конгресса кардиологов 2022г в г. Казань: впервые с участием ведущих специалистов РКО организована образовательная игра "КардиоШапка", направленная на сплочение и объединение научных идей региональных коллективов; проведены традиционные Конкурс молодых ученых (1 место — Муртазалиева П. М. (г. Санкт-Петербург) "Определение предикторов программирования аортального стеноза у пациентов с различным фенотипом аортального клапана с помощью ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой и 18F-фторидом натрия"; 2 место — Энгиноев С. Т. (г. Астрахань) "Сравнение непосредственных и среднесрочных результатов операции Росса и Озаки у взрослых пациентов: propensity score matching анализ"; 3 место — Моисеева А. Ю. (г. Москва) "Современный подход к анализу методов этиологической диагностики оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом в крови и тканях пораженных клапанов, прогностическая значимость нейтрофильных внеклеточных ловушек") и "Битва Эрудитов". Победителями "Битвы Эрудитов" стала команда "Вилизиев друг" (ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, г. Москва), второе место у команды "Дело сердца" (ФГБУ "НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова", г. Москва), третье — у команды "HeartCor" (ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, г. Санкт-Петербург).

- активными участниками рабочей группы "Молодые кардиологи" РКО предложена новая ежегодная премия "Наставник года". В 2022г премия вручена Барановой Елене Ивановне (г. Санкт-Петербург) за организацию молодежного движения Петербургского кардиологического общества и поддержку молодых кардиологов РКО, Елене Дмитриевне Космачевой (г. Краснодар) за создание среды для развития молодых кардиологов Краснодарского края и поддержку молодых кардиологов РКО в сфере геймификации научно-образовательного процесса, Оксане Михайловне Драпкиной (г. Москва) за создание молодежной среды для терапевтов и кардиологов, привлечение молодых кардиологов к международным сессиям РАН, поддержку специалистов нового поколения, Ольге Леонидовне Барбараш (г. Кемерово) за формирование школы молодых кардиологов Сибирского федерального округа, развитие и поддержку Кузбасского научного общества молодых кардиологов и кардиохирургов и Дмитрию Викторовичу Дуплякову (г. Самара) за руководство Молодежным комитетом по образованию и молодежной политике РКО, создание планеты "РКЖ. Образование".

- активно реализуются совместные мероприятия со специалистами среднего звена, (симпозиум "Роль медицинской сестры в реабилитации пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы" на Международном конгрессе по реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, г. Кемерово; симпозиум "Современная сестринская практика: принципы бережливого производства в практическом здравоохранении" на 11-й Всероссийской конференции "Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы" совместно с 9-й Всероссийской конференцией детских кардиохирургов и специалистов по врожденным порокам сердца — Академии В. В. Алексимесхишвили, г. Самара); сердечно-сосудистыми хирургами (Форум молодых кардиологов, г. Москва, XXVIII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, г. Москва), секцией "Специалисты нового поколения" Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (Форум молодых кардиологов, г. Москва, Ежегодная Всероссийская конференция "Новогодние встречи на Петроверигском", г. Москва).



Подготовка высокопрофессионального врача специалиста кардиолога в современных условиях: миф или реальность? К вопросу о новом Федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования по специальности "Кардиология"

Барбараш О. Л., Кузнецова Т. Ю. от имени Комитета Российского кардиологического общества по работе с медицинскими высшими учебными заведениями Российской Федерации

Рукопись получена 18.11.2022

Принята к публикации 21.11.2022



шими учебными заведениями Российской Федерации. Подготовка высокопрофессионального врача специалиста кардиолога в современных условиях: миф или реальность? К вопросу о новом Федеральном государственном образовательном стандарте высшего образования по специальности "Кардиология". *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4S):5296. doi:10.15829/1560-4071-2022-5296. EDN GLGZSC

Для цитирования: Барбараш О. Л., Кузнецова Т. Ю. от имени Комитета Российского кардиологического общества по работе с медицинскими выс-

Training of a highly professional cardiologist in modern conditions: myth or reality? On the issue of the updated Federal State Educational Standard of Higher Education in the Cardiology

Barbarash O. L., Kuznetsova T. Yu. on behalf of the Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Medical Higher Educational Institutions of the Russian Federation

Received: 18.11.2022 Accepted: 21.11.2022

For citation: Barbarash O. L., Kuznetsova T. Yu. on behalf of the Committee of the Russian Society of Cardiology for Coordination with Medical Higher Educational Institutions of the Russian Federation. Training of a highly professional cardiologist

in modern conditions: myth or reality? On the issue of the updated Federal State Educational Standard of Higher Education in the Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4S):5296. doi:10.15829/1560-4071-2022-5296. EDN GLGZSC

Подготовка врача-кардиолога по программе ординатуры в Российской Федерации (РФ) в настоящее время осуществляется в условиях меняющейся системы последипломного образования. При этом задача подготовки высококвалифицированного специалиста является одной из главных составляющих в Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025г¹. Согласно данной Стратегии за период с 2012 по 2017гг показатели заболеваемости болезнями системы кровообращений (БСК) выросли на 20,4%, при этом остаются нерешенными проблемы качества подготовки медицинских работников, ощущается дефицит врачей некоторых специальностей, а также врачей, работающих в амбулаторно-поликлинических организациях (при их избытке в стационарах).

Поставив одной из основных целей развития здравоохранения в РФ увеличение ожидаемой продолжительности жизни при рождении до 78 лет, а также снижение смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. человек (587,6 случая), в Стратегии прописана одна из задач, решение которой позволит достичь данной цели — совершенствование системы медицинского образования и кадрового обеспече-

ния системы здравоохранения, предусматривающее в т.ч.: постоянное повышение профессионального уровня и расширение квалификации медицинских работников. На первом этапе реализации настоящей Стратегии (2019–2020гг) поставлена задача формирования целостной системы подготовки и привлечения кадров для системы здравоохранения¹.

Для выполнения этих целей и задач представляется крайне важным обсуждение содержания и методов последипломного обучения врачей. Согласно ФЗ № 273-ФЗ "Об образовании в РФ" ординатура относится к виду образования — профессиональное образование, к уровню — высшее образование (подготовка кадров высшей квалификации)². До 2014г основная профессиональная образовательная программа подготовки ординаторов составлялась в соответствии с Федеральными государственными требованиями согласно действующему Положению о клинической ординатуре³.

С 2014–2015гг программы ординатуры стали реализовываться в соответствии с Федеральными го-

¹ Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254 "О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года".

² Закон об образовании ФЗ № 273 "Об образовании в РФ".

³ Приказ Минздрава РФ от 17.02.1993 № 23 "Об утверждении "Положения о клинической ординатуре". (Зарегистрировано в Минюсте РФ 26.02.1993 N 163).

сударственными образовательными стандартами (ФГОС). Подготовка врача-кардиолога — согласно Приказу Минобрнауки России от 25.08.2014 № 1078 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.36 "Кардиология" (уровень подготовки кадров высшей квалификации)"⁴. ФГОС разработаны с целью обеспечения единства образовательного пространства РФ и преемственности основных образовательных программ всех уровней. Ординатура перестала называться "клинической", и образовательный процесс стал реализовываться согласно Приказу Минобрнауки России от 19.11.2013 № 1258 "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры"⁵.

Структура программы подготовки врача-кардиолога включает обязательную часть (базовую) и часть, формируемую участниками образовательных отношений (вариативную). В структуре программы выделено три блока: блок 1 — дисциплины (объемом 42-48 зачетных единиц (з.е.), блок 2 — практики (объем 69-75 з.е.), блок 3 — государственная итоговая аттестация (ГИА) (3 з.е.). Таким образом, общий объем программы составляет 120 з.е., срок обучения 2 года. В блоке 1 перечислены обязательные для изучения дисциплины базовой части: общественное здоровье и здравоохранение, педагогика, медицина чрезвычайных ситуаций, патология.

Данным ФГОС закреплена компетентностно-ориентированный подход к подготовке ординатора. Такой подход предполагает развитие способности ординатора реализовывать определенные компетенции и правильно действовать в условиях реальной клинической практики. Компетентностная модель подготовки специалиста построена на зарубежном опыте. Набор компетенций отражает основные функции врача. Например, так определены основные функции врача Королевским колледжем врачей и хирургов Канады⁶. По мнению данной организации, медицинский эксперт является в то же время специалистом, коммуникатором, организатором сотрудничества, лидером, организатором информационно-разъясни-

тельной работы, научным работником. Российские программы ординатуры также ставят основную цель подготовки высококвалифицированного врача специалиста, который должен быть способен выполнять свои профессиональные обязанности в различных условиях [1].

По результатам освоения программы ординатуры у выпускника должны быть сформированы универсальные и профессиональные компетенции.

Образовательная организация сама разрабатывает основную профессиональную образовательную программу (ОПОП) согласно требованиям, установленным Приказом Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 № 1475н "Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования (ординатура)" (Зарегистрировано в Минюсте РФ 21.12.2011 № 22705). ОПОП включает в себя учебный план, рабочие программы дисциплин (модулей), программы практики, итоговой государственной аттестации. Программы практики разрабатываются согласно Приказу Министерства образования и науки РФ от 27 ноября 2015г № 1383 "Об утверждении Положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования" (с изменениями и дополнениями от 15 декабря 2017г). Программы включают в себя указание вида практики, перечень планируемых результатов обучения, место практики в структуре образовательного процесса, объема практики, ее содержание, форму отчетности, фонд оценочных средств, перечень рекомендуемой литературы и информационных технологий, а также описание материально-технической базы, необходимой для ее проведения. Также Приказом Министерства образования и науки РФ определен и порядок проведения ГИА⁷.

Комитетом Российского кардиологического общества (РКО) по работе с медицинскими ВУЗами в 2022г проведен анализ учебных планов подготовки в ординатуре по специальности "Кардиология" 18-ти медицинских ВУЗов страны. Все учебные планы построены согласно ФГОС и существующему порядку формирования основной образовательной программы. Был проанализирован объем часов, выделяемых ВУЗами для блока 1 — дисциплины. Согласно ФГОС, общий объем блока 1 должен составлять 42-48 з.е., из них 33-39 — базовая часть и 6-12 — вариативная часть. Средний объем дисциплин базовой части в ана-

⁴ Приказ Минобрнауки России от 25.08.2014 № 1078 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.36 Кардиология (уровень подготовки кадров высшей квалификации)" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.10.2014 N 34406).

⁵ Приказ Минобрнауки России от 19.11.2013 № 1258 "Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры" (Зарегистрировано в Минюсте России 28.01.2014 N 31136).

⁶ Frank JR, Snell L, Sherbino J, et al. Draft CanMEDS 2015 Physician Competency Framework — Series I. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2014 Feb. Frank JR, Snell L, Sherbino J, et al. Draft CanMEDS 2015 Physician Competency Framework — Series II. Ottawa: The Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2014 May.

⁷ Приказ Министерства образования и науки РФ от 18 марта 2016 г. № 227 "Об утверждении Порядка проведения государственной итоговой аттестации по образовательным программам высшего образования — программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре), программам ординатуры, программам ассистентуры-стажировки" (с изменениями и дополнениями от 27 марта 2020г).

лизируемых учебных планах составил 36 з.е., (от 33 до 39 в различных ВУЗах), при этом на дисциплину "Кардиология" выделяется в среднем 30 з.е. (от 24 до 35 з.е.), что составляет ~80% от общего объема часов дисциплин базовой части, и ~60% блока 1 в целом.

Помимо дисциплины "Кардиология" и обязательных четырех дисциплин, прописанных в ФГОС, ВУЗы включают в перечень дисциплин базовой части, например, такие дисциплины, как инфекционные болезни, медицинское право, медицинская информатика, ультразвуковая диагностика в кардиологии, здоровый образ жизни, правовые основы оборота наркотических и психотропных лекарственных средств, функциональная диагностика, острые и неотложные состояния, клиническая фармакология, эндокринные заболевания в кардиологической практике, клиническая лабораторная диагностика, клиническая электрокардиография и др.

Вариативная часть блока 1 должна составлять от 6 до 12 з.е., в проанализированных учебных планах она составляет в среднем 8 з.е. Примерный перечень включенных дисциплин: функциональная диагностика, медицинская психология, острое нарушение мозгового кровообращения, инфекционные болезни, клиническая трансфузиология, дерматовенерология, гастроэнтерология, эндокринология, современные методы диагностики и лечения вирусных инфекций, онкология, фтизиатрия, анестезиология и реанимация, организация лекарственного обеспечения населения РФ, лучевая диагностика, рентген-эндovasкулярные диагностика и лечение, неотложные состояния, неотложная помощь в клинической практике, профилактическая кардиология, сердечно-сосудистая хирургия и др. Наиболее часто в учебных планах встречаются дисциплины — клиническая фармакология (2-3 з.е.), неотложная кардиология (1-4 з.е.), функциональная диагностика (1-4 з.е.), сердечно-сосудистая хирургия (1-3 з.е.).

Обращаем внимание на то, что в учебные планы включены дисциплины, напрямую не относящиеся к основной специальности, например, андрагогика (3 з.е.), дерматовенерология (1 з.е.) гастроэнтерология (1 з.е.), инфекционные болезни (4 з.е.) и др.

За время обучения в ординатуре ординатор должен изучить теорию, приобрести умения и навыки осуществления самостоятельной профессиональной деятельности, общения с пациентом, ведения медицинской документации, прежде всего в освоении основной специальности. Возникает неизбежно вопрос — насколько реальна разработка ООП по специальности Кардиология согласно единым принципам, с включением в нее обязательного набора дисциплин, или дисциплин, рекомендованных, например, РКО, имеющих непосредственное отношение к основной специальности, позволяющих повысить качество подготовки будущего кардиолога.

Действительно, образовательной организации дано право самостоятельно разрабатывать ООП в рамках обозначенного объема нагрузки, выделяемого на дисциплины и практики. Понимая, что в каждом ВУЗе это право используется исходя из внутренних потребностей и возможностей, считаем целесообразным обсудить — необходимо ли создание типовой ООП по программе ординатуры по специальности Кардиология с сохранением за ВУЗом принятия решения об изменении данной программы.

Данный вопрос актуален именно сейчас, когда Министерством науки и высшего образования РФ утвержден новый ФГОС по программе ординатуры по специальности кардиология⁸. Новый ФГОС разработан уже с учетом профессионального стандарта врача-кардиолога⁹. Разработка новых ФГОС по программам ординатуры, в частности, предполагала, что сроки обучения в ординатуре будут варьироваться от 1 до 5 лет, в зависимости от выбранной специальности, обучение в ординатуре станет дискретным (поэтапным), что позволит специалисту проходить сначала определенный базовый курс, затем проходить аккредитацию и получать возможность начинать практическую деятельность по данной специальности, при этом продолжать обучение и углублять свои знания. Такой подход, с одной стороны, должен решить проблему нехватки квалифицированных кадров, а также повысить уровень их знаний по своей специальности. Поэтапное (дискретное) обучение в ординатуре предусматривалось первыми проектами ФГОС+ по некоторым специальностям. В свою очередь, рядом профессиональных стандартов также предусматривается поэтапное освоение ординатуры.

Профессиональный стандарт врача-кардиолога от 2018г предусматривает один вид профессиональной деятельности — врачебная практика в области кардиологии. Однако существует проект нового профессионального стандарта, предусматривающий несколько трудовых функций в рамках этого вида профессиональной деятельности, помимо оказания медицинской помощи взрослому населению (за исключением высокотехнологичной медицинской помощи) по профилю "кардиология", еще проведение диагностики заболеваний и/или состояний сердечно-сосудистой системы у взрослого населения с использованием методов функциональной диагностики; оказание специализированной медицинской помощи при заболеваниях и/или состояниях сердеч-

⁸ Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 105 от 2.02.2022 "Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры специальности 31.08.36. Кардиология" (зарегистрирован в МЮ РФ 11.03.2022 № 67704).

⁹ Профессиональный стандарт "Врач-кардиолог" утвержден приказом № 140н Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации 14 марта 2018 года.

но-сосудистой системы, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой и/или нарушением жизненно важных функций, в т.ч. угрожающих жизни; оказание высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца; оказание специализированной, в т.ч. высокотехнологичной, медицинской помощи с применением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения пациентам с заболеваниями и/или состояниями сердечно-сосудистой системы.

ФГОС по программе ординатуры по специальности кардиология от 2022г предусматривает подготовку врача-кардиолога по-прежнему с общим сроком обучения 2 года и объемом программы 120 з.е. По структуре ООП так же имеет три блока: дисциплины, практики и ГИА.

Однако новый ФГОС имеет и некоторые отличия. Изменились виды и типы профессиональной деятельности врача-кардиолога, теперь они формулируются как медицинский, научно-исследовательский, организационно-управленческий и педагогический. Таким образом, объединились ранее профилактическая, лечебная, диагностическая, реабилитационная виды деятельности в одну "медицинскую", и добавился новый тип деятельности — научно-исследовательский. В блоках программы отсутствует деление на базовую и вариативную части программы, нет перечня обязательных дисциплин. Изменились типы производственной практики. В блок 2 "Практика" входит не только производственная практика клиническая, но и научно-исследовательская. Организация вправе выбрать один или несколько типов практики и вправе установить дополнительный тип. Устанавливается объем контактной работы обучающихся с педагогическими работниками при проведении учебных занятий по программе ординатуры, который должен составлять не <50% общего объема времени, отводимого на реализацию дисциплин (модулей).

Особенностью является пересмотр перечня и формулировок компетенций. ФГОС определяет обязательными универсальные и общепрофессиональные компетенции и предусматривает, что образовательная организация самостоятельно формулирует профессиональные компетенции в соответствии с обобщенными трудовыми функциями профессионального стандарта по данной специальности. Организация самостоятельно должна определить также и индикаторы достижения компетенций. Итак, образовательным организациям в настоящее время предстоит разработка ООП по программе ординатуры по специальности Кардиология согласно новому ФГОС.

В связи с этим возникает возможность обсудить позицию широкого круга специалистов РКО по формированию ООП с учетом необходимости подготовки врача-кардиолога согласно профессиональному стандарту с определенным перечнем знаний, умений

и навыков, которому необходимо научить ординатора за 2 года обучения.

Профессиональный стандарт врача-кардиолога включает обобщенную трудовую функцию "Оказание медицинской помощи пациентам старше 18 лет при заболеваниях и (или) состояниях сердечно-сосудистой системы", и предполагает 7 трудовых функций — проведение обследования пациентов при заболеваниях и/или состояниях сердечно-сосудистой системы с целью постановки диагноза; назначение лечения пациентам при заболеваниях и/или состояниях сердечно-сосудистой системы, контроль его эффективности и безопасности; проведение и контроль эффективности мероприятий по медицинской реабилитации при заболеваниях и/или состояниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. при реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалидов; проведение медицинских экспертиз в отношении пациентов при заболеваниях и/или состояниях сердечно-сосудистой системы; проведение и контроль эффективности мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения; проведение анализа медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организация деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала; оказание медицинской помощи в экстренной форме. Все эти функции врач кардиолог должен выполнять в соответствии с уровнем квалификации "8".

Закрепленный профессиональным стандартом перечень трудовых действий, необходимых умений и знаний повышает и требования к разработке ООП по ординатуре. В то же время программа должна быть составлена согласно ФГОС, который определяет необходимость формирования 5 универсальных компетенций, 10 общепрофессиональных компетенций, а также профессиональных компетенций, которые образовательная организация определяет самостоятельно на основе профессионального стандарта. 5 универсальных компетенций предполагают обучение ординатора способностям системного и критического мышления, навыкам разработки и реализации проектов, командной работы и лидерства, коммуникации, саморазвития и самоорганизации. Формирование данных компетенций предполагает или включение в учебный план отдельных дисциплин по педагогике и психологии делового общения с привлечением соответствующих специалистов (педагогов, психологов и др.), или включение соответствующих модулей в программы клинических дисциплин с обязательным обучением преподавателей по соответствующим программам. Частично универсальные компетенции могут реализовываться и во время производственной клинической практики. В учебный план возможно включение и других практик — на-

учно-исследовательской или педагогической, при наличии руководителя практики, обладающего соответствующим образованием. Формирование общепрофессиональных компетенций — ОПК-1, ОПК-2, ОПК-3 также возвращает нас к необходимости включения в учебный план дисциплин "Педагогика" (ОПК-3), "Общественное здоровье и здравоохранение" (ОПК-2), а также "Медицинская информатика" (ОПК-1).

Не вызывает сомнения, что современный врач должен освоить знания и приобрести опыт в рамках, например, ОПК-1 — деятельность в сфере информационных технологий, для применения в своей профессиональной деятельности информационно-коммуникационных технологий и соблюдения правил информационной безопасности (ФГОС). В то же время базовые знания по данному предмету ординаторы получили в рамках додипломной подготовки, поэтому формирование данной компетенции может быть перенесено на производственную практику — клиническую, научно-исследовательскую, педагогическую. Именно во время практики ординатор получает навыки работы в медицинской информационной системе, изучает основы анализа данных, содержащихся в информационной системе, осваивает правила соблюдения информационной безопасности и пр. Применение этих навыков может быть основной для научного исследования. Данное переключение освоения медицинской информатики на практику может освободить объем нагрузки для внесения в учебный план дисциплин, наиболее близких к специальности Кардиология.

Включенная в ФГОС ОПК-3 (педагогическая деятельность) предполагает обучение будущего врача-кардиолога психолого-педагогическому взаимодействию с пациентами, с коллегами, что тоже является крайне важным навыком и может быть реализовано в виде включения в учебный план педагогической практики, обучению ординатора, например, навыкам ведения школ для больных [2].

Профессиональным стандартом врача-кардиолога закреплен перечень необходимых умений, который в т.ч. включает умение проводить определенный перечень лабораторных и инструментальных манипуляций и анализировать полученные результаты — проведение лабораторной диагностики экспресс-методами, в т.ч. анализ крови на тропонины; регистрацию электрокардиограммы; регистрацию электрокардиограммы с физической нагрузкой; установку, считывание, анализ с помощью холтеровского мониторирования сердечного ритма; установку, считывание, анализ суточного монитора артериального давления; трансторакальную эхокардиографию; ультразвуковое исследование сосудов; функциональное тестирование (велоэргометрическая проба (ВЭП), тредмил-тест). Такое требование, по-

видимо, предполагает включение в учебные планы дисциплины функциональная диагностика, а также выделение отдельно такого цикла и при проведении производственной практики. Полное освоение всех перечисленных манипуляций крайне сложная задача в рамках двухгодичного обучения в ординатуре.

Мы предлагаем учитывать уровни освоения практических навыков при составлении рабочих программ дисциплин и практик, выделять, например, 3 уровня. Первый (1) — базовый: знать теоретически, профессионально ориентироваться, знать показания и противопоказания к проведению манипуляции, процедуры, анализировать и интерпретировать ее результаты; второй (2) — самостоятельное владение: знать теоретически, профессионально ориентироваться, знать показания и противопоказания к проведению манипуляции, процедуры, уметь правильно выполнить самостоятельно, анализировать и интерпретировать ее результаты, и третий (3) — свободное владение: знать теоретически, профессионально ориентироваться, знать показания и противопоказания к проведению манипуляции, процедуры, уметь правильно выполнить самостоятельно на уровне эксперта, анализировать и интерпретировать ее результаты, способность обучить данному навыку.

Освоение полного набора знаний, умений и навыков, диктуемых профессиональным стандартом, возможно при разработке программ поэтапного (дискретного) образования, когда в течение 2 лет кардиолог обучается освоению обобщенной трудовой функции — оказание медицинской помощи пациентам старше 18 лет при заболеваниях и/или состояниях сердечно-сосудистой системы, далее проходит первичную специализированную аккредитацию, получает возможность работать врачом-кардиологом и далее углублять свои знания в рамках последующих этапов обучения и приобретать знания и навыки освоения методов функциональной диагностики, оказания специализированной помощи при жизнеугрожающих состояниях; высокотехнологичной медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма и проводимости сердца; применение рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения.

Таким образом, в настоящее время происходит процесс модернизации обучения по программам ординатуры, образовательным организациям предстоит большая работа по разработке новой ООП по подготовке врача-кардиолога в ординатуре, возможно, будет актуализирован профессиональный стандарт. Вынесенные для обсуждения вопросы позволят разработать единую концепцию создания такой программы подготовки врача-кардиолога согласно новому ФГОС. Комитет РКО по работе с медицинскими ВУзами Российской Федерации предлагает принять участие в обсуждении и высказать свое мнение на странице Комитета на сайте РКО.

Состав Комитета РКО по работе с медицинскими
ВУЗами Российской Федерации:

Председатель — Арутюнов Г. П.

Заместитель председателя — Тарловская Е. И.

Секретарь — Григорьева Н. Ю.

Члены комитета: Арутюнов А. Г., Барбараш О. Л.,
Васюк Ю. А., Карпов Р. С., Козиолова Н. А., Куз-
нецова Т. Ю., Ларева Н. В., Петрова М. М., Потеш-
кина Н. Г., Ребров А. П., Хасанов Н. Р., Чеснико-
ва А. И., Шапошник И. И., Шальнова С. А.

Литература/References

1. Kobalava Z. D., Rachina S. A., Shkolnikova E. E. Review of the European standard for postgraduate training of medical specialists in internal medicine and prospects for implementation in Russian Federation. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(1):100-111. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Рачина С. А., Школьникова Е. Э. Обзор европейского стандарта последипломного обучения медицинских специалистов по внутренним болезням и перспективы внедрения в России. *Качественная клиническая практика*. 2020;(1):100-111. doi:10.37489/2588-0519-2020-1-100-111.
2. Vanchakova N. P., Vatskel E. A., Denishenko V. A. Main vectors in the pedagogical training of residents and postgraduate students of a medical university. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1S):3155. (In Russ.) Ванчакова Н. П., Вацкель Е. А., Денишенко В. А. Основные векторы в педагогической подготовке ординаторов и аспирантов медицинского вуза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1S):3155. doi:10.15829/1728-8800-2022-3155.

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ. ОБРАЗОВАНИЕ В 2022 ГОДУ

ИНФОРМАЦИЯ

Барбараш О. Л., Кузнецова Т. Ю. от имени Комитета Российского кардиологического общества по работе с медицинскими высшими учебными заведениями Российской Федерации ПОДГОТОВКА ВЫСОКОПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ВРАЧА СПЕЦИАЛИСТА КАРДИОЛОГА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ? К ВОПРОСУ О НОВОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ СТАНДАРТЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ "КАРДИОЛОГИЯ"	2022;27(S4):63-68
Григорьева Н. Ю. КОМИТЕТ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПО РАБОТЕ С ВУЗАМИ СТРАНЫ	2022;27(S4):58-60
Губарева Е. Ю. КОМИТЕТ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКЕ	2022;27(S4):61-62

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Гончарова Д. Ю., Бикбаева Г. Р., Тухбатова А. А., Муллова И. С., Дупляков Д. В. АПИКАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК МАСКА ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	2022;27(S4):35-41
Кузнецов А. А., Намитокоев А. М., Сажнева А. В., Некрасов А. С., Космачёва Е. Д. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ	2022;27(S3):46-56
Кузнецова К. В., Сухина Е. М., Бенян А. С., Дупляков Д. В. ВЫСОКИЙ КАЛЬЦИЕВЫЙ ИНДЕКС У ПАЦИЕНТА 83 ЛЕТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И ОТСУТСТВИЕМ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2022;27(S3):42-45
Ситкова Е. С., Сморгон А. В., Баталов Р. Е., Андреев А. А., Попов С. В. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ТАКОЦУБО У ПАЦИЕНТА С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ КАРДИОВЕРСИИ	2022;27(S4):30-34
Скалецкий К. В., Намитокоев А. М., Донец Е. К., Кручинова С. В., Гагин В. А., Космачёва Е. Д. ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН "RAC-SIGN" ПРИ АНОМАЛЬНОМ ХОДЕ ОГИБАЮЩЕЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2022;27(S2):52-55
Чернов И. И., Магомедов Г. М., Козьмин Д. Ю., Энгиноев С. Т. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА, ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ И ДУГИ У БОЛЬНОГО С ДЕКСТРОКАРДИЕЙ ПРИ ТРАНСПОЗИЦИИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2022;27(S2):56-59

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вуклова Ю. Ю., Губарева И. В. ВЗАИМОСВЯЗЬ СОРТИЛИНА И ПРОПРЕТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 СЫВОРОТКИ КРОВИ С ТЯЖЕСТЬЮ КАРОТИДНОГО И КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	2022;27(S2):25-31
Гапонов Д. П., Хафизов Т. Н., Кочкина К. В., Чернов И. И., Энгиноев С. Т., Шапошникова Е. И. СРАВНЕНИЕ ОТКРЫТОГО И ПУНКЦИОННОГО ДОСТУПОВ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ: ДВУХЦЕНТРОВОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	2022;27(S3):27-32
Гаранин А. А., Муллова И. С., Шкаева О. В., Дуплякова П. Д., Дупляков Д. В. АМБУЛАТОРНЫЙ ДИСТАНЦИОННЫЙ МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ ОТДЕЛЕНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ	2022;27(S3):8-15
Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И., Павлова В. А., Ананьин А. М., Морозов А. Н., Баранова Е. И. ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН	2022;27(S3):16-26
Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В. ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ГИПОЛИПЕДИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УЯЗВИМОСТЬ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ (СОМБИ-LLT ACS): ПРОТОКОЛ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2022;27(S4):8-14
Литвинова М. С., Хаишева Л. А., Шлык С. В. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	2022;27(S4):15-22
Лихачев-Мищенко О. В., Корниенко А. А., Корниенко Н. А., Кадян Э. Г., Хаишева Л. А., Шлык С. В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПРОХОДЯЩИХ ПРОЦЕДУРУ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА	2022;27(S4):23-29
Мензоров М. В., Филимонова В. В., Эрлих А. Д., Барбараш О. Л., Бернс С. А., Шмидт Е. А., Дупляков Д. В. ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА СИРЕНА	2022;27(S1):7-16
Неплюева Г. А., Соловьева А. Е., Зайцев В. В., Авдоница Н. Г., Беспалов А. В., Ендубаева Г. В., Федоренко А. А., Яковлев А. Н., Звартау Н. Э., Конради А. О., Виллевалде С. В. СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ (БЕНЧМАРКИНГ) ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТАМИ, УЧАСТВУЮЩИМИ В ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕГИОНАХ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА	2022;27(S2):7-18
Толмачева А. А., Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Гуражева А. А., Рагино Ю. И. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2022;27(S2):19-24

Федорова Д. Н., Соловьева А. Е., Фудим М., Галенко В. Л., Козленок А. В., Березина А. В., Виллевалде С. В.
 ЧАСТОТА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА И СИМПТОМОВ В ОРТОСТАZE ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА, АССОЦИИ С КЛИНИЧЕСКИМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ 2022;27(S2):38-45

Хастиева Д. Р., Малкова М. И., Закирова Э. Б., Закирова И. И., Валеева И. Х., Хасанов Н. Р.
 ОБОСНОВАНИЕ И ДИЗАЙН ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ С ПРИЕМОМ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (OPERA-MI) 2022;27(S2):46-51

Черепанова Н. А., Эрлих А. Д., Павлова Т. В., Муллова И. С., Дупляков Д. В.
 ВАЛИДИЗАЦИЯ ШКАЛЫ SIGENA ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ГОСПИТАЛЬНОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ НА НЕЗАВИСИМОЙ ВЫБОРКЕ 2022;27(S2):32-37

Черкашин М. А., Николаев А. А., Березина Н. А., Березин Н. С., Большакова Т. В.
 ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ПРОГРАММЫ БАЗОВОЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ И ДОСТУПНОЙ АВТОМАТИЧЕСКОЙ ДЕФИБРИЛЛЯЦИИ В УСЛОВИЯХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА 2022;27(S3):33-41

ОБОЗРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С.
 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ФОРМ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2022;27(S4):42-50

Алексеева Д. Ю., Кофейникова О. А., Марапов Д. И., Васичкина Е. С.
 ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ФОРМАХ АРИТМОГЕННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2022;27(S3):91-100

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С.
 КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ. ЧАСТЬ II 2022;27(S3):120-128

Болдуева С. А., Евдокимов Д. С.
 КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОЦУБО. ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ: ПОНЯТИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. ЧАСТЬ I 2022;27(S3):108-119

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Антипова А. В.
 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ АРИТМИЧЕСКОГО ТИПА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ 2022;27(S3):101-107

Голухова Е. Э., Бердибеков Б. Ш., Рузина Е. В.
 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИЁМА АСПИРИНА В СОЧЕТАНИИ С ВАРФАРИНОМ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 2022;27(S3):57-69

Голухова Е. Э., Булаева Н. И., Мрикаев Д. В., Александрова С. А., Бердибеков Б. Ш.
 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ДИСПЕРСИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПО ДАННЫМ СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ И НЕИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2022;27(S3):79-90

Жиров И. В., Сафронова Н. В., Терещенко С. Н.
 КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ: НОВАЯ ЦЕЛЬ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 2022;27(S2):60-69

Муллова И. С., Чаулин А. М., Свечков Н. А., Павлова Т. В., Лимарева Л. В., Дупляков Д. В.
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2022;27(S1):40-48

Мустафина И. А., Ионин В. А., Долганов А. А., Ишметов В. Ш., Пушкарева А. Э., Ягудин Т. А., Данилко К. В., Загидуллин Н. Ш.
 РОЛЬ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 2022;27(S1):33-39

Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кривошапова К. Е., Цыганкова Д. П.
 НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2022;27(S2):70-76

Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Крылов К. Ю., Ерусланова К. А., Федин М. А.
 МАЛЬНУТРИЦИЯ КАК ФАКТОР, УСУГУБЛЯЮЩИЙ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ 2022;27(S1):25-32

Хастиева Д. Р., Хасанов Н. Р.
 ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 2022;27(S4):51-57

Черепанова Н. А., Подлипаева А. А., Андреева Е. С., Умярова Э. Н., Муллова И. С., Павлова Т. В., Дупляков Д. В.
 ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В СРАВНЕНИИ С НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫМ ГЕПАРИНОМ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ СТАБИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ 2022;27(S3):70-78

Энгиноев С. Т., Магомедов Г. М., Рашидова Т. К., Кондратьев Д. А., Абдрахманов Э. Н., Чернов И. И., Тарасов Д. Г.
 МОДИФИЦИРОВАННАЯ ОПЕРАЦИЯ РОССА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 2022;27(S1):17-24

ПРЕСС-РЕЛИЗ

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРИЕМА РИВАРОКСАБАНА И АПИКСАБАНА С БОЛЬШИМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИЛИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИМИ СОБЫТИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 2022;27(S1):49-51



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



ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ





Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



24–25 МАРТА 2023 | САРАТОВ

26–27 МАЯ 2023 | ТЮМЕНЬ

15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

3–4 НОЯБРЯ 2023 | КРАСНОДАР