



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Кальцификация грудного отдела аорты
у пациентов с резистентной АГ

Долгосрочная эффективность ренальной
денервации у больных резистентной АГ:
5 лет наблюдения

Влияние хронической болезни почек на течение,
прогноз и лечение ИМ (регистр РЕГИОН-ИМ)

Региональная динамика и госпитализация
по поводу хронической ИБС в РФ и ее субъектах

Коронарная микроваскулярная дисфункция:
значимость маркеров симпатической активности

Прогностическая роль биомаркеров при различных
вариантах развития ОКС у больных COVID-19

Хронический миокардит у пациентов с ФП
неясного генеза: сложности диагностики
и нерешенные вопросы

Клиническая характеристика ИМ
у ВИЧ-инфицированных: результаты
многоцентрового ретроспективного исследования

Наджелудочковые тахикардии. Клинические
рекомендации 2025

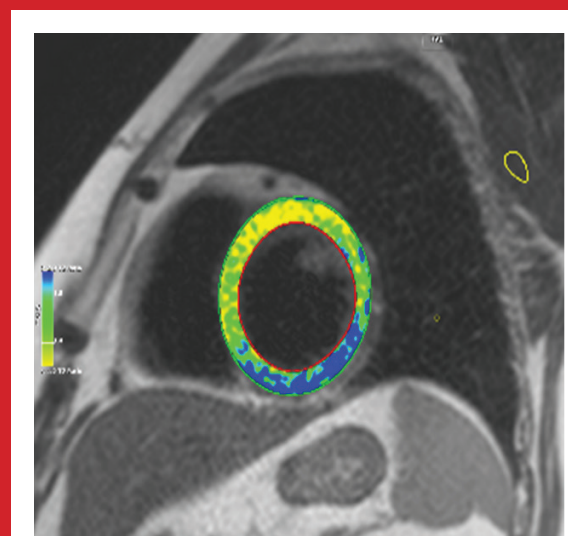


Рис. 1. Изображение по короткой оси ЛЖ в базальном отделе
с оценкой тканевых характеристик миокарда. См. на стр. 88.



В ФОКУСЕ:

Актуальные проблемы здравоохранения



Форсига

(Дапаглифлозин)

В классе инГЛТ-2

– единственный препарат, показавший снижение риска гСН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН¹⁻³

29%

CAP 6,0%
p < 0,001

Всего^a гСН²

ОР: 0,71
95 % ДИ: 0,65–0,78

**14%
COP**

CAP 1,5%
p = 0,01

Смерть
от ССЗ²

ОР: 0,86
95 % ДИ: 0,76–0,97

**10%
COP**

CAP 1,5%
p = 0,03

Смерть
по любой
причине²

ОР: 0,90
95 % ДИ: 0,82–0,99



Входит в рекомендации
и стандарты по ХСН^{4,5}



Доступна в льготе⁶



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен
в ЖНВЛП⁵**

инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН — сердечная недостаточность; гСН — госпитализация по поводу СН; ХСН — хроническая СН; СС — сердечно-сосудистый; COP — снижение относительного риска; CAP — снижение абсолютного риска; ЖНВЛП — перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

¹ Первичные и повторные.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переформировано 16.03.2022) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-see7-46c5-97d-09f652745a3a.

2. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956–1964.

3. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034> (дата обращения 29.08.2023).

4. Клинические рекомендации по ХСН (проект)-2023 https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_HSN_2023.pdf (дата обращения 29.08.2023).

5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) <http://government.ru/docs/44206/> (дата обращения 31.08.2023).

6. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства" (Зарегистрирован 27.10.2022 № 70725) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019> (дата обращения 29.08.2023).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига (дапаглифлозин).

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru

Номер одобрения: FOR- RU-18059. Дата согласования: 01-09-2023. Дата истечения: 31-08-2025.

Инструкция
по применению препарата





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, 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

Подписано в печать: 19.08.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (7) 2025

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

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

Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

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

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

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

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

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

Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

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

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Простов А. Е.*

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

**The Journal is included in Scopus,
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, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (7) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor, Academician RAS

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Alexey E. Prostov*

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

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Хаишева Л. А., Литвинова М. С., Умугванеза Дж. А.,
Хаишев К. А.

Кальцификация грудного отдела аорты у пациентов
с резистентной артериальной гипертензией

Хунхинова С. А., Зюбанова И. В., Личикаки В. А.,
Манукян М. А., Попова А. А., Кульчимаева Н. Б.,
Рябова Т. Р., Гергерт Е. С., Баев А. Е., Пекарский С. Е.,
Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю.

Долгосрочная эффективность ренальной денервации
у больных резистентной артериальной гипертензией:
результаты 5 лет наблюдения

Евсевьева М. Е., Коломойцева И. И., Сергеева О. В.,
Гачкова И. Н., Фурсова Е. Н., Овчинникова О. В.,
Заико Н. А.

Особенности сосудистой жесткости и центральной
гемодинамики у молодых женщин с избыточной
массой тела и ожирением в зависимости от фенотипа
артериальной гипертензии

ИНФАРКТ МИОКАРДА

Лунина А. В., Попова Л. Л., Константинов Д. Ю.
Характеристика отдельных биомаркеров и их
прогностическая роль при различных вариантах развития
острого коронарного синдрома у больных новой
коронавирусной инфекцией

Протасов К. В., Черемных Т. Ю., Бутуева Н. М.,
Боковиков И. Ф., Енисеева Е. С., Храмцова Н. А.,
Щербак Н. В., Чуйко Е. С.

Клиническая характеристика инфаркта миокарда
у ВИЧ-инфицированных: результаты многоцентрового
ретроспективного исследования

Рытова Ю. К., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М.,
Селиванова Ю. С., Певзнер Д. В., Жиров И. В.,
Веселова Н. А., Горбунова Е. В., Зинкина А. А.,
Иванова Е. Н., Кошелева Н. А., Куницина Е. Ю.,
Ордыкова А. А., Трусов Ю. А., Чиняков Д. А.,
Щедрова Ю. А., Бойцов С. А.

Влияние хронической болезни почек на течение, прогноз
и лечение инфаркта миокарда по данным Российского
регистра РЕГИОН-ИМ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Шепель Р. Н., Самородская И. В., Какорина Е. П.,
Драпкина О. М.

Региональная динамика и вариабельность
госпитализации пациентов по поводу хронической
ишемической болезни сердца в Российской Федерации
и ее субъектах в 2014-2023 годах

ARTERIAL HYPERTENSION

7 Khaisheva L. A., Litvinova M. S., Umugwaneza J. A.,
Khaishev K. A.

Thoracic aortic calcification in patients with resistant
hypertension

15 Khunkhinova S. A., Zyubanova I. V., Lichikaki V. A.,
Manukyan M. A., Popova A. A., Kulchimaeva N. B.,
Ryabova T. R., Gergert E. S., Baev A. E., Pekarsky S. E.,
Mordovin V. F., Falkovskaya A. Yu.

Long-term effectiveness of renal denervation in patients
with resistant hypertension: results of 5-year follow-up

22 Evsevieveva M. E., Kolomoitseva I. I., Sergeeva O. V.,
Gachkova I. N., Fursova E. N., Ovchinnikova O. V.,
Zaiko N. A.

Features of vascular stiffness and central hemodynamics
in overweight and obese young women depending
on hypertension phenotype

MYOCARDIAL INFARCTION

30 Lunina A. V., Popova L. L., Konstantinov D. Yu.
Characteristics of individual biomarkers and their prognostic
role in various variants of acute coronary syndrome
development in patients with a new coronavirus infection

37 Protasov K. V., Cheremnykh T. Yu., Butueva N. M.,
Bokovikov I. F., Eniseeva E. S., Khramtsova N. A.,
Shcherbakova N. V., Chuyko E. S.
Clinical characteristics of myocardial infarction in HIV-infected
patients: results of a multicenter retrospective study

44 Rytova Yu. K., Gulyan R. G., Shakhnovich R. M.,
Selivanova Yu. S., Pevzner D. V., Zhiron I. V.,
Veselova N. A., Gorbunova E. V., Zinkina A. A.,
Ivanova E. N., Kosheleva N. A., Kunitsina E. Yu.,
Ordyakova A. A., Truso Yu. A., Chinyakov D. A.,
Shchedrova Yu. A., Boytsov S. A.
Influence of chronic kidney disease on the course,
prognosis and treatment of myocardial infarction according
to the Russian REGION-MI registry

CORONARY HEART DISEASE

53 Shepel R. N., Samorodskaya I. V., Kakorina E. P.,
Drapkina O. M.

Regional changes and variability of hospitalization of patients
for chronic coronary artery disease in the Russian Federation
and its subjects in 2014-2023

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

Кобалава Ж. Д., Моисеева А. Ю., Ал Аутаири А.,
Котова Е. О.
Особенности течения и прогноза хронической сердечной
недостаточности у пациентов с синдромом старческой
астении

62 Kobalava Zh. D., Moiseeva A. Yu., Al Autairi A.,
Kotova E. O.
Course and prognosis of heart failure in patients with frailty
syndrome

Ларина В. Н., Замятин К. А., Лунев В. И., Шерегова Е. Н.
Фенотипы пациентов с сердечной недостаточностью
с сохраненной фракцией выброса с учетом
приверженности лечению: одноцентровое
обсервационное исследование

69 Larina V. N., Zamyatin K. A., Lunev V. I., Sheregova E. N.
Phenotypes of patients with heart failure with preserved
ejection fraction taking into account treatment adherence:
a single-center observational study

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

Копьева К. В., Гракова Е. В., Мальцева А. Н.,
Мочула А. В., Гусакова А. М., Солдатенко М. В.,
Коваленко Г. В., Колмакова А. М., Аптекар В. Д.,
Пушникова Е. Ю., Завадовский К. В.
Коронарная микроваскулярная дисфункция: значимость
маркеров симпатической активности и вегетативного
дисбаланса

76 Kopyeva K. V., Grakova E. V., Maltseva A. N., Mochula A. V.,
Gusakova A. M., Soldatenko M. V., Kovalenko G. V.,
Kolmakova A. M., Aptekar V. D., Pushnikova E. Yu.,
Zavadovsky K. V.
Coronary microvascular dysfunction: the importance
of markers of sympathetic activity and autonomic imbalance

Ситкова Е. С., Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Мочула О. В.,
Степанов И. В., Драгунова М. А., Московских Т. В.,
Афанасьев С. А.
Хронический миокардит у пациентов с фибрилляцией
предсердий неясного генеза: объективные сложности
диагностики и нерешенные вопросы

84 Sitkova E. S., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Mochula O. V.,
Stepanov I. V., Dragunova M. A., Moskovskikh T. V.,
Afanasyev S. A.
Chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation
of unknown origin: diagnostic challenges and unresolved
issues

Зайцев В. В., Образцова Л. А., Воронкина Д. С.,
Оболенский А. С., Гуршченков А. В., Рыжков А. В.,
Рунов А. Л., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М.
Оценка циркулирующих биомаркеров и экспрессии
релевантных генов фиброза у пациентов с обструктивной
формой гипертрофической кардиомиопатии

92 Zaitsev V. V., Obratsova L. A., Voronkina D. S.,
Obolensky A. S., Gurshchenkov A. V., Ryzhkov A. V.,
Runov A. L., Mitrofanova L. B., Moiseeva O. M.
Evaluation of circulating biomarkers and expression
of relevant fibrosis genes in patients with obstructive
hypertrophic cardiomyopathy

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Котовская Ю. В., Малая И. П., Григорьев А. В.,
Сидорова А. А., Степанов В. А., Понасенкова С. В.
Исследование биоэквивалентности препарата
Розувастатин у здоровых добровольцев при однократном
приеме натощак

100 Kotovskaya Yu. V., Malaya I. P., Grigoriev A. V.,
Sidorova A. A., Stepanov V. A., Ponasenkova S. V.
Bioequivalence study of Rosuvastatin in healthy volunteers
after a single dose on an empty stomach

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Наджелудочковые тахикардии. Клинические
рекомендации 2025 🌐

111 2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular
tachycardias 🌐

Кальцификация грудного отдела аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией

Хаишева Л.А.¹, Литвинова М.С.^{1,2}, Умугванеза Дж.А.³, Хаишев К.А.¹

Цель. Оценить кальцификацию грудного отдела аорты и параметры суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Материал и методы. В исследование включены 138 пациентов с диагнозом РАГ. По результатам СМАД (Schiller BR-102 plus) пациенты разделены на группы контролируемой (1 группа, n=68) и неконтролируемой РАГ (2 группа, n=70). Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты определен с помощью 64-спирального компьютерного томографа ("Siemens", Германия) в процессе сканирования от корня до диафрагмы.

Результаты. Статистически значимых отличий между группами по основным клинико-антропометрическим характеристикам не выявлено. КИ составил от 312 до 2738 единиц Агатстона и оказался выше в группе неконтролируемой РАГ ($p<0,00001$). С помощью ROC анализа установлено, что КИ величиной 900 ед. Агатстона с чувствительностью 71,4% и специфичностью 66,2% отличает лиц с контролируемой и неконтролируемой РАГ (AUC=0,791).

При анализе результатов СМАД наиболее значимые отличия получены при сопоставлении пульсового артериального давления (ПАД), суточного индекса систолического артериального давления (САД), величины утреннего подъема и вариабельности САД в дневные часы. Независимо от эффективности антигипертензивной терапии КИ положительно коррелировал с вариабельностью САД, ПАД, величиной утреннего подъема и отрицательно с суточным индексом САД, но сила связи больше при недостижении целевого уровня АД.

Заключение. У пациентов с РАГ при отсутствии контроля АД отмечаются более высокие значения ПАД, величины утреннего подъема и вариабельности САД, снижение суточного индекса САД. КИ выше в группе пациентов с неконтролируемой РАГ и связан с вариабельностью САД, ПАД, величиной утреннего подъема АД и степенью ночного снижения САД.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, кальцификация грудного отдела аорты, суточное мониторирование артериального давления.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ²ГБУ РО "Клинико-диагностический центр "Здоровье", Ростов-на-Дону, Россия; ³Больница ЭХПАД, Жуар, Seine-et-Marne, Франция.

Хаишева Л.А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2419-4319, Литвинова М.С.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-2904-0914, Умугванеза Дж.А. — сотрудник, ORCID: 0009-0004-5193-7394, Хаишев К.А. — сотрудник, ORCID: 0009-0005-3700-2899.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КИ — кальциевый индекс, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПАД — пульсовое артериальное давление, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 22.12.2024

Рецензия получена 25.01.2025

Принята к публикации 31.01.2025



Для цитирования: Хаишева Л.А., Литвинова М.С., Умугванеза Дж.А., Хаишев К.А. Кальцификация грудного отдела аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6226. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6226. EDN: TPGKMB

Thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension

Khaisheva L. A.¹, Litvinova M. S.^{1,2}, Umugwaneza J. A.³, Khaishiev K. A.¹

Aim. To evaluate thoracic aortic calcification and parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with resistant hypertension (HTN).

Material and methods. The study included 138 patients diagnosed with resistant HTN. Based on ABPM (Schiller BR-102 plus), the patients were divided into groups of controlled (Group 1, n=68) and uncontrolled resistant HTN (Group 2, n=70). Thoracic aortic calcium score was determined using a 64-slice computed tomography system (Siemens, Germany).

Results. No significant differences were found between the groups in the key clinical and anthropometric characteristics. The Agatston calcium score ranged from 312 to 2738 and was higher in the group of uncontrolled HTN ($p<0,00001$). ROC analysis found that calcium score of 900 with a sensitivity of 71,4% and a specificity of 66,2% differentiates individuals with controlled and uncontrolled resistant HTN (AUC=0,791). According to ABPM, the most significant differences were obtained when comparing pulse pressure, 24-hour systolic blood pressure (BP) index, morning surge, and daytime systolic BP variability. Regardless of the effectiveness of antihypertensive therapy, the calcium score correlated positively with the variability of systolic BP, pulse BP, and morning surge, and negatively with the 24-hour systolic BP index, but the relationship strength was greater when the target BP was not reached.

Conclusion. In patients with resistant HTN without BP control, higher values of pulse pressure, morning surge, and systolic BP variability, and a decrease in the 24-hour systolic BP index were noted. The calcium index was higher in the group of patients with uncontrolled resistant HTN and was associated with

the variability of systolic BP, pulse pressure, morning surge, and nocturnal systolic BP decrease.

Keywords: resistant hypertension, thoracic aortic calcification, 24-hour blood pressure monitoring.

Relationships and Activities: none.

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ²Clinical and Diagnostic Center "Zdorovie", Rostov-on-Don, Russia; ³EHPAD Hospital, Jouarre, Seine-et-Marne, France.

Khaisheva L.A. ORCID: 0000-0002-2419-4319, Litvinova M.S.* ORCID: 0000-0003-2904-0914, Umugwaneza J.A. ORCID: 0009-0004-5193-7394, Khaishiev K.A. ORCID: 0009-0005-3700-2899.

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

Received: 22.12.2024 **Revision Received:** 25.01.2025 **Accepted:** 31.01.2025

For citation: Khaisheva L.A., Litvinova M.S., Umugwaneza J.A., Khaishiev K.A. Thoracic aortic calcification in patients with resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6226. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6226. EDN: TPGKMB

Ключевые моменты

- Пациенты с неконтролируемой резистентной артериальной гипертензией в сравнении с пациентами, достигшими целевого уровня артериального давления, отличаются более выраженной кальцификацией грудного отдела аорты.
- Кальциевый индекс коррелирует с отдельными параметрами суточного мониторинга артериального давления, что может свидетельствовать о вкладе кальцификации грудного отдела аорты в прогрессирование резистентной артериальной гипертензии.

Key messages

- Patients with uncontrolled resistant hypertension have more pronounced thoracic aortic calcification compared to patients who have achieved the target blood pressure level.
- The calcium score correlates with individual parameters of 24-hour blood pressure monitoring, which may indicate the contribution of thoracic aortic calcification to resistant hypertension progression.

По результатам исследований последнего десятилетия кальцификация сосудов признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Известно, что процесс кальцификации может развиваться в различных слоях сосудистой стенки. В частности, кальцифицирующее поражение интимы, имеющее пятнистое распределение, рассматривается как один из этапов атеросклероза [2] и связано с дислипидемией и провоспалительными факторами [3]. Отдельно выделяют кальцификацию меди, которая начинается в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, распространяется диффузно по всему сосудистому периметру [2] и наиболее часто обнаруживается при сахарном диабете (СД), хронической болезни почек (ХБП) и артериальной гипертензии (АГ) [4]. Примечательно, что при ХБП и СД очаги кальцификации выявляются преимущественно в области бифуркации сосудов и местах их резкого сужения, тогда как при АГ наиболее выраженные изменения описаны в грудном отделе аорты [5]. Данное обстоятельство авторы объясняют тем, что основные пусковые факторы кальцификации сосудов, такие как внутрисосудистое давление, скорость кровотока и напряжение сдвига, имеют более высокие значения при АГ в проксимальном сегменте аорты. Считается, что кальциноз сосудов отражает тяжесть их повреждения при гипертензии [6].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) является ведущим методом визуализации депозитов кальция в сосудистой стенке и все чаще используется для выявления и оценки выраженности кальцификации некоронарных артерий [2]. Для прижизненного определения сосудистого кальциноза могут использоваться различные методы количественной оценки [7], наиболее информативным считается метод Агатстона, что нашло отражение в растущем количестве публикаций, посвященных определению кальциевого скоринга некоронарных артерий по данным МСКТ. В выполненных работах

было показано, что кальцификация грудного отдела аорты является предиктором серьезных сердечно-сосудистых событий и общей смертности, а также важнейшим маркером возрастной патологической дегенерации магистральных артерий [2]. В частности, в проспективном когортном исследовании (>27 тыс. участников, 14 лет наблюдения) было продемонстрировано увеличение риска смертности от всех причин в 1,24 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,17-1,31) и риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий в 1,22 раза (95% ДИ: 1,14-1,30) при исходном наличии кальцификации грудного отдела аорты [8]. Также в популяционных эпидемиологических исследованиях доказана высокая степень связи АГ с кальцинозом аорты [9, 10]. По данным многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) независимым предиктором кальцификации грудного отдела аорты признан уровень систолического артериального давления (САД) (отношение шансов 1,10, 95% ДИ: 1,06;1,14, $p < 0,001$) [11]. С другой стороны, известна прогностическая значимость отдельных параметров суточного мониторинга артериального давления (СМАД), коррелирующих с поражением органов-мишеней и сердечно-сосудистыми исходами сильнее абсолютных значений артериального давления (АД) [12].

Пациенты с резистентной АГ (РАГ) отличаются от лиц с контролируемой АГ более частым развитием поражения органов-мишеней и более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, что объясняет пристальное внимание ученых и клиницистов к данной проблеме. Принимая во внимание ограниченность литературных данных о выраженности кальцификации грудного отдела аорты в указанной когорте больных, целью настоящего исследования стало: оценить кальцификацию грудного отдела аорты и параметры СМАД у пациентов с РАГ.

Материал и методы

Ретроспективно проанализировано 6130 историй болезни пациентов с диагнозом I10.0 "Эссенциальная

Таблица 1

Клиническо-демографическая характеристика пациентов с РАГ (Me [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая РАГ (n=68)	Неконтролируемая РАГ (n=70)	Значения p
Возраст, годы	60,5 [56,0; 64,5]	62,0 [58,0; 66,0]	0,16
Пол (мужской, %)	30 (44,1)	31 (44,3)	0,98
Статус курения (n, %)	12 (17,6)	14 (20)	0,231
Отягощенная наследственность (n, %)	33 (48,5)	37 (52,8)	0,133
ИМТ, кг/м ²	31,5 [29,7; 34,1]	31,0 [28,0; 33,5]	0,12
ОТ, см	93,5 [84,5; 99,0]	96,5 [87,0; 105,0]	0,15
Длительность АГ, годы	17,5 [16,0; 19,5]	17,6 [16,0; 21,0]	0,52
Количество принимаемых препаратов	4,4 [4,1; 4,8]	4,4 [4,1; 4,7]	0,85
Длительность АГТ, годы	7,0 [6,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	<0,00001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, РАГ — резистентная артериальная гипертензия.

(первичная) гипертензия" по международной статистической классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Были выявлены 936 человек, нуждавшихся в приеме ≥ 3 антигипертензивных препаратов. Исключив лиц с симптоматическими формами АГ, ХБП III-V ст., СД 1 и 2 типов, острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, гиповитаминозом D (< 30 нг/мл), вероятным синдромом обструктивного апноэ сна и приемом терапии, способной повлиять на уровень АД, выделены 265 пациентов с вероятной РАГ, которым не менее 6 мес. проводилась коррекция фармакотерапии. Приверженность к лечению оценивали с помощью лекарственного опросника BMQ (Brief Medication Questionnaire) и мониторинга количества принятых таблеток. Путем оценки записей дневника самоконтроля оценивалась эффективность терапии. По результатам СМАД была исключена псевдорезистентность. Таким образом, в основное исследование включены 138 пациентов с диагнозом РАГ, установленным на основании рекомендаций Российского кардиологического общества [13].

Обязательным условием участия в исследовании был возраст от 45 до 70 лет, для женщин состояние постменопаузы и наличие подписанного пациентом письменного информированного согласия (протокол заседания локального независимого этического комитета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России № 17/18 от 23.10.2017).

Клиническое обследование выполнено по стандартной методике и включало сбор жалоб, анамнеза и физикальные методы. Лабораторное обследование, включая клинический анализ крови, определение уровня глюкозы, липидного профиля, белкового обмена, мочевины, креатинина, электролитов, трансаминаз, С-реактивного белка и коагулограммы, а также клинического анализа мочи выполнены на базе лаборатории ГБУ РО КДЦ "Здоровье".

СМАД проводилось по общепринятой стандартной методике с помощью аппарата Schiller BR-102 plus

(Швеция). По результатам СМАД пациенты были разделены на группы контролируемой (n=68) и неконтролируемой (n=70) РАГ.

Кальциевый индекс (КИ) грудного отдела аорты оценивали на 64-спиральном компьютерном томографе ("Siemens", Германия) в процессе сканирования от корня до диафрагмы по методу Агатстона как произведение площади кальцинированного поражения на фактор плотности. Порог обнаружения сосудистого кальция был установлен на уровне 130 HU (единицы Хаунсфилда).

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Statistica, v.12,0 (StatSoft, США). Качественные переменные представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) величин, количественные данные — в виде медианы интерквартильного интервала (Me [25%; 75%]). Сравнение распределения категориальных данных выполнено методом χ^2 , количественных данных — с помощью U теста Манна-Уитни. Для оценки связи между вариационными рядами рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для поиска диагностически значимого уровня кальцификации грудной аорты использовался ROC-анализ. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p < 0,001$.

Результаты

Анализ клинико-демографических характеристик полученных групп представлен в таблице 1. Группы были сопоставимы по таким характеристикам, как возраст, пол, статус курения, индекс массы тела и объем талии, а также по качественному и количественному составу антигипертензивной терапии. Статистически значимые отличия получены при сопоставлении длительности регулярной антигипертензивной терапии, которая оказалась большей в группе участников, достигших целевого уровня АД, и составила 7,0 [6,0; 8,0] лет vs 5,0 [4,0; 6,0] лет при недостижении целевого АД ($p < 0,0001$).

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования пациентов с РАГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая РАГ (n=68)	Неконтролируемая РАГ (n=70)	Значения p
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,626
СКФ (СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м ²)	73,5 [68,5; 79,0]	74,5 [67,0; 82,0]	0,901
МК, ммоль/л	340,0 [285,5; 399,5]	352,5 [311,0; 396,0]	0,317
Альбуминурия, мг/мл	9,0 [5,0; 12,0]	10,0 [5,0; 13,0]	0,082
СРБ	2,0 [1,7; 2,5]	2,25 [1,8; 2,8]	0,0913
Фибриноген	4,29 [4,0; 4,6]	4,35 [3,9; 4,8]	0,667
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,3; 6,0]	5,3 [4,5; 6,1]	0,116
ЛВП, ммоль/л	1,20 [1,06; 1,4]	1,21 [1,05; 1,35]	0,698
ЛНП, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,0 [3,6; 4,3]	0,793
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,8]	1,6 [1,3; 1,9]	0,171
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,72 [1,33; 2,15]	1,69 [1,27; 2,10]	0,188
Кальций общий, ммоль/л	2,18 [2,11; 2,24]	2,16 [2,11; 2,20]	0,119
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,17 [1,14; 1,23]	1,15 [1,12; 1,21]	0,023

Сокращения: МК — моченая кислота, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, СРБ — С-реактивный белок, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды.

Таблица 3

Показатели СМАД у лиц с контролируемой и неконтролируемой РАГ (Ме [25%; 75%])

Параметры	Контролируемая РАГ (n=68)	Неконтролируемая РАГ (n=70)	Значения p
САД, мм рт.ст.	126 [123; 128]	138 [135; 142]	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	74 [69; 78]	76 [70; 81]	0,041
ПАД, мм рт.ст.	52,5 [47,0; 56,5]	60,0 [55,0; 65,0]	<0,0001
СИ САД, %	8,5 [6; 11]	6,5 [3; 8]	0,0013
СИ ДАД, %	9 [6; 12]	8 [6; 11]	0,568
ИБ САДд, %	22 [18; 27]	62 [48; 69]	<0,0001
ИБ САДн, %	22 [16; 33]	58 [51; 68]	0,0071
ИБ ДАДд, %	13 [8,8; 23]	39 [27; 53]	0,0042
ИБ ДАДн, %	10 [4,8; 18]	30 [23; 42]	0,0013
SDc-день	15 [13; 17]	18 [15; 24]	<0,0001
SDd-день	10 [9; 11]	11 [10; 12]	0,027
SDc-ночь	14 [11; 15]	16 [12; 19]	0,002
SDd-ночь	9 [8; 11]	11 [9; 13]	0,0012
ВУП, мм рт.ст.	20,5 [19,0; 23,5]	28,0 [23,0; 32,0]	<0,0001
СУП, мм рт.ст./ч	15 [11; 22]	25 [22; 33]	0,0009
ЧСС, уд./мин	73 [65; 78]	72 [64; 78]	0,236

Сокращения: ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБ ДАД — индекс времени диастолического артериального давления, ИБ САД — индекс времени систолического артериального давления, ПАД — пульсовое артериальное давление, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СИ ДАД — суточный индекс диастолического артериального давления, СИ САД — суточный индекс систолического артериального давления, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений, SDc-день — вариабельность систолического артериального давления в дневные часы, SDc-ночь — вариабельность систолического артериального давления в ночные часы, SDd-день — вариабельность диастолического артериального давления в дневные часы, SDd-ночь — вариабельность диастолического артериального давления в ночные часы.

При изучении результатов лабораторного обследования (табл. 2) не было выявлено отличий при сравнении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня суточной альбуминурии, мочевого кислоты, общего холестерина и фракций липопротеинов в полученных группах. Дефицит витамина D и диспаратиреоз являются наиболее важными регуляторами гомеостаза кальция [14], в связи с чем исключались на этапе скрининга. При этом концентрация фосфора, общего и иони-

зированного кальция была сопоставима у пациентов 1 и 2 групп.

При оценке параметров СМАД не было получено статистически значимой разницы по величине суточного индекса диастолического АД и частоте сердечных сокращений, а наиболее значимые отличия между группами получены при сопоставлении пульсового АД (ПАД), суточного индекса и вариабельности САД в дневные часы, а также величины утреннего подъема АД (табл. 3).

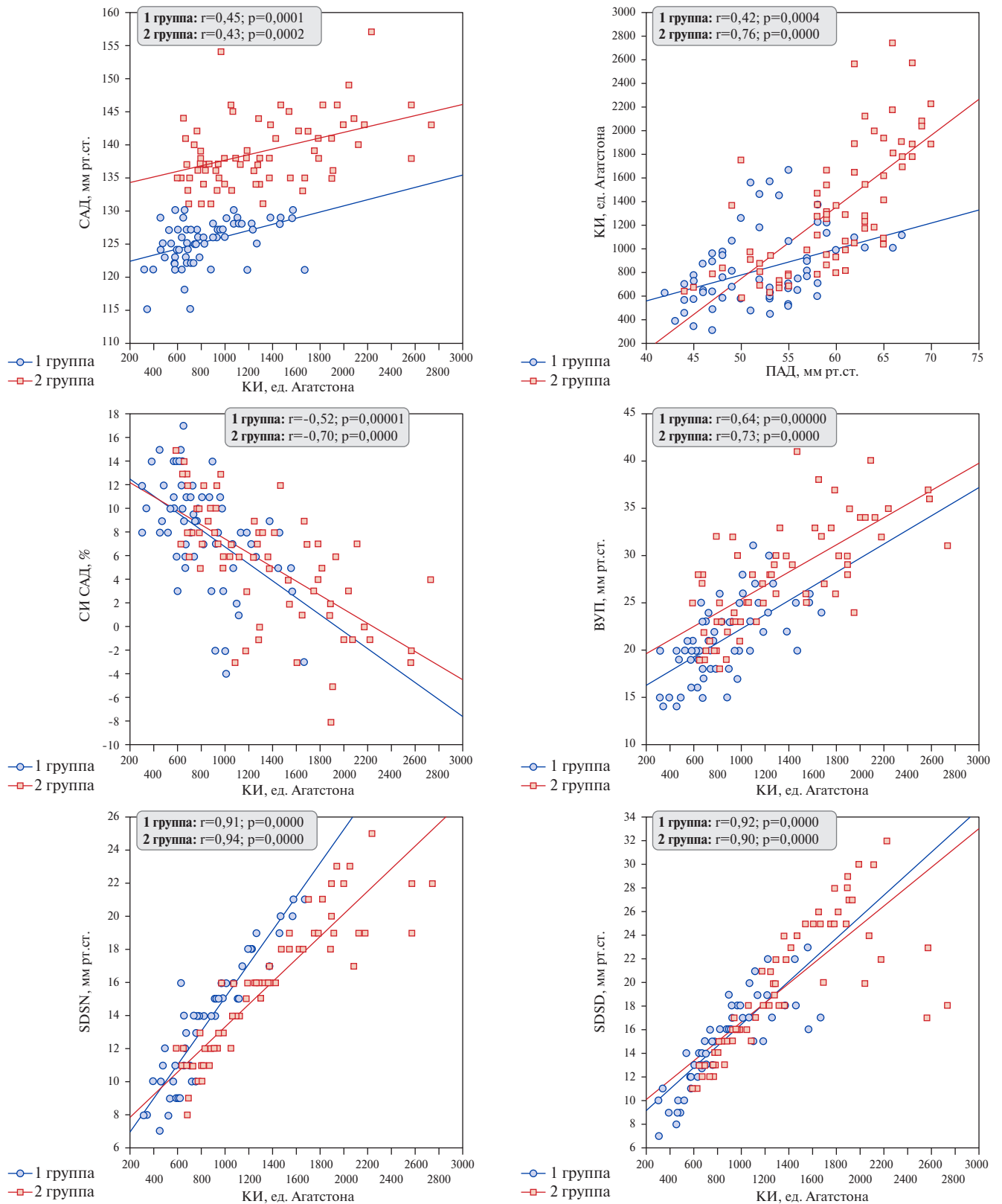


Рис. 1. Взаимосвязь КИ грудной аорты с результатами СМАД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой РАГ.

Сокращения: ВУП — величина утреннего подъема, КИ — кальцевый индекс, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ САД — суточный индекс систолического артериального давления, SDSD — вариабельность систолического артериального давления в дневные часы, SDSN — вариабельность систолического артериального давления в ночные часы.

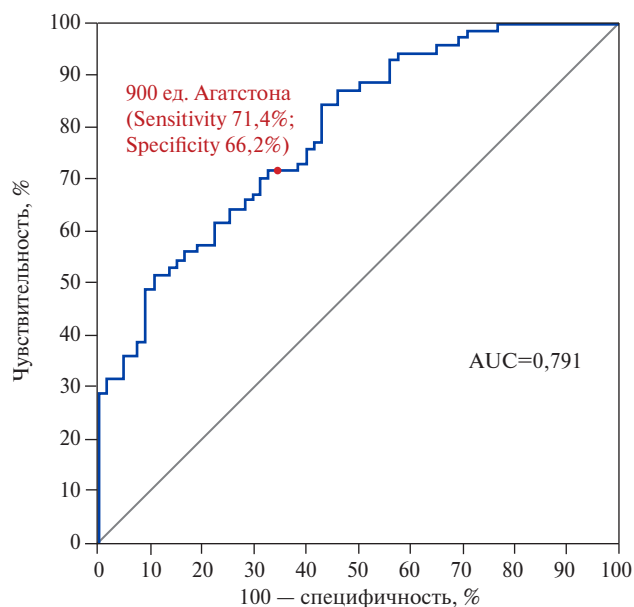


Рис. 2. ROC-анализ зависимости КИ и принадлежности пациентов к группам контролируемой или неконтролируемой РАГ.

Анализ результатов МСКТ грудного отдела аорты показал, что КИ во всей группе обследованных пациентов составил от 312 до 2738 единиц Агатстона и оказался статистически значимо выше в группе лиц, не достигших целевого уровня АД — 1145,0 [834,0; 1752,0] ед. Агатстона в сравнении с группой контролируемой РАГ — 837,0 [605,0; 998,5] ед. Агатстона ($p < 0,0001$).

Оценка корреляции КИ с клинико-демографическими параметрами выявила положительную связь с возрастом участников ($r = 0,52$, $p < 0,0001$ в 1 группе и $r = 0,43$, $p < 0,0001$ во 2) и отрицательную связь с длительностью регулярной антигипертензивной терапии ($r = -0,69$, $p < 0,0001$ в 1 группе и $r = -0,73$, $p < 0,0001$ во 2). Не было обнаружено связи КИ с индексом массы тела, уровнем мочевой кислоты и СКФ. При этом КИ положительно коррелировал с уровнем липопротеинов низкой плотности (в 1 группе $r = 0,41$, $p = 0,0013$, во 2 — $r = 0,33$, $p = 0,02$).

При изучении взаимосвязи выраженности кальцификации грудного отдела аорты с результатами СМАД (рис. 1) обнаружена положительная связь КИ с величиной САД за сутки, сопоставимая по силе в обеих группах участников. Также КИ положительно коррелировал с уровнем ПАД, сильнее в группе пациентов, не достигших целевого уровня АД. Обнаружена отрицательная связь КИ с суточным индексом САД и положительная с величиной утреннего подъема АД умеренная по силе в группе контролируемой РАГ и сильная в группе неконтролируемой РАГ. Независимо от достижения целевого уровня АД КИ положительно коррелировал с вариабельностью САД в дневные и ночные часы.

С помощью ROC анализа получено (рис. 2), что КИ величиной 900 ед. Агатстона с чувствительностью 71,4% и специфичностью 66,2% ($AUC = 0,791$) позволяет различать пациентов с контролируемой и неконтролируемой РАГ.

Обсуждение

На сегодняшний день в доступной литературе имеется большое количество публикаций, посвященных изучению кальцификации грудного отдела аорты и ее прогностической значимости. Выполненные исследования отличаются значительной вариативностью методологических подходов и существенными различиями популяционных характеристик участников. Несмотря на это, основные факторы, вносящие вклад в развитие кальциноза, признаны большинством авторов. В частности, многократно показано увеличение распространенности кальцификации сосудов с возрастом. Согласно данным Барбараш О.Л. и др. [6], в возрасте старше 70 лет депозиты кальция в сосудистой стенке обнаруживается более чем у 90% мужчин и 67% женщин. В работе нидерландских ученых с участием 5718 человек продемонстрировано, что поражение грудного отдела аорты в сравнении с кальцификацией коронарных артерий встречается в более раннем возрасте и выявляется у 88% лиц от 55 до 59 лет и 99% в возрасте от 70 до 74 лет [15]. Принимая во внимание данные результаты, в настоящее исследование не включались лица старше 70 лет, но тем не менее была выявлена положительная связь КИ с возрастом участников.

Относительно вклада гендерных отличий в развитие кальцификации сосудов данные опубликованных работ весьма противоречивы. Так, в публикации авторов из университета Виттена/Хердеке, Германия [16], показана большая выраженность кальцификации грудной аорты среди мужчин, тогда как Craiem D, et al. [17] сообщили о наиболее выраженном поражении у женщин среднего возраста. Обнаруженные противоречия могут объясняться отличиями клинико-демографических показателей обследованных групп. Так, участники первого исследования — это лица от 45 до 74 лет без ранее доказанной ишемической болезни сердца и перенесенного инсульта в анамнезе, во второй работе — это пациенты без анамнеза какого-либо сердечно-сосудистого заболевания в возрасте от 2 лет. В нашем исследовании не обнаружено влияния половой принадлежности на выраженность кальциноза грудного отдела аорты, что может быть обусловлено высокими значениями медианы возраста участников, а также исключением на этапе скрининга женщин, не вступивших в менопаузу.

В ряде публикации продемонстрирован вклад атерогенных форм дислипидемии в развитие кальцификации медиального слоя грудной аорты [9, 15]. Однако в бразильском лонгитюдном исследовании здоровья

взрослых [5] убедительно продемонстрирована связь гиперлипидемии с кальцификацией коронарных артерий и брюшного отдела аорты, тогда как с поражением грудного отдела аорты взаимосвязь не обнаружена. Надо сказать, что большинство участников этого исследования имели СД, что могло повлиять на результаты. В отдельных публикациях сообщается о связи регулярного приема гиполипидемических препаратов с формированием более выраженного сосудистого кальциноза [18]. Нами обнаружена слабая положительная связь КИ с уровнем липопротеинов низкой плотности при отсутствии регулярной гиполипидемической терапии, что может подтверждать вклад атерогенных фракций липопротеидов в развитие кальцификации грудной аорты у лиц с РАГ и свидетельствовать об актуальности данной проблемы, требующей дальнейшего изучения.

Не вызывает сомнения факт прогрессирования сосудистого кальциноза у лиц с ХБП [19]. Однако в данной работе нами не обнаружена связь КИ со СКФ, что вероятно обусловлено включением в исследование пациентов без существенного снижения функционального почечного статуса, а также тем обстоятельством, что длительный прием антигипертензивной терапии неизбежно вносит вклад в замедление прогрессирования почечной дисфункции [20].

Абсолютное большинство авторов в качестве самого значимого предиктора развития кальцификации грудного отдела аорты признают системное повышение АД. Доказано, что выраженность кальциноза прямо пропорциональна степени повышения АД. Даже при использовании более низких пороговых цифр АД при определении гипертензии согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации по АД 2017г в исследовании с участием 3022 пациентов (медиана возраста 49,4 лет) у лиц с 2 степенью повышения АД в сравнении с лицами с уровнем АД <140/90 мм рт.ст. кальцификация грудного отдела аорты была выше [9], что согласуется с полученными нами результатами.

При этом доказана более сильная корреляция отдельных параметров СМАД в сравнении с клиническим АД с риском развития инфаркта миокарда и инсульта, гипертрофией левого желудочка и ХБП [12, 13]. Однако в доступной литературе крайне мало работ, посвящённых изучению взаимосвязи кальцификации грудного отдела аорты с характеристиками суточного профиля АД. Одна из немногих публикаций принадлежит авторам из университета Карабука (Турция), в которой сообщили о наиболее выраженной кальцификации грудного отдела аорты в группе пациентов с нарушением суточного ритма АД по типу non-dipper [21]. В исследовании Jan YT, et al. [9] независимо от САД уровень ПАД предсказывал более высокую вероятность кальци-

фикации грудной аорты. Аналогичные выводы сделаны на основании анализа данных цикла NHANES 2013-2014гг [22]. Общеизвестно, что ПАД является маркером повышенной сосудистой жесткости и фактором риска сердечно-сосудистых событий среди пациентов с гипертензией [23]. В свою очередь, доказана патологическая связь между кальцификацией и жесткостью сосудистой стенки [24, 25]. Кальцификация грудного отдела аорты признана суррогатным маркером её жесткости при АГ [21]. Обнаруженная нами положительная связь КИ с ПАД, более сильная в группе неконтролируемой РАГ, может свидетельствовать о вкладе кальцификации грудного отдела аорты в увеличение её жесткости у лиц с РАГ.

Нами также обнаружена связь КИ с величиной утреннего подъема САД. Согласно данным литературы, большинство авторов связывают увеличение величины утреннего подъема с активностью симпатической нервной системы. Однако в исследовании отечественных ученых [26] среди пациентов с АГ в возрасте от 55 до 83 лет утренний подъем САД был выше у пациентов с изолированной систолической АГ, которая, как известно, ассоциируется с повышенной сосудистой жесткостью. В небольшой работе у лиц с впервые выявленной АГ величина утреннего подъема коррелировала со скоростью распространения пульсовой волны — важнейшим показателем жесткости сосудистой стенки [27].

Хорошо изучена взаимосвязь сосудистой жесткости с вариабельностью САД. Так, в исследовании Boardman H, et al. (2017) более высокая вариабельность АД у молодых людей была связана с увеличением жесткости аорты. Обнаруженная нами связь КИ с величиной ПАД и вариабельностью САД может свидетельствовать о вкладе кальцификации в формирование повышенной жесткости аорты у пациентов с РАГ. Поскольку известно, что жесткость аорты является маркером старения сосудов, кальцификация аорты, вероятно, является одновременно следствием и причиной сердечно-сосудистых заболеваний [28], что в контексте настоящего исследования может объяснять недостижение целевого уровня АД у лиц с РАГ.

Таким образом, полученные отличия при сравнении результатов СМАД свидетельствуют о том, что пациенты с неконтролируемой РАГ имеют более неблагоприятный суточный профиль АД, подтверждающий более выраженное ремоделирование сосудистого русла. Выявленные значения КИ, статистически значимо большие в группе неконтролируемой РАГ, согласуются с ранее представленными результатами и могут свидетельствовать о важнейшем вкладе гемодинамического напряжения сосудистой стенки в развитие её кальцификации. Сочетание медиа-

ны возраста пациентов 2 группы 62,0 [58,0; 66,0] года с величиной ПАД 60,0 [55,0; 65,0] мм рт.ст. можно рассматривать как подтверждение более высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у лиц с неконтролируемой РАГ.

Заключение

КИ выше в группе пациентов с неконтролируемой РАГ. При недостижении целевого уровня АД у лиц с РАГ отмечаются более высокие значения ПАД, ве-

личины утреннего подъема и вариабельности в дневные часы САД, снижение суточного индекса САД. Независимо от контроля АГ КИ положительно связан с вариабельностью САД. КИ положительно связан с ПАД и величиной утреннего подъема и сила связи больше при недостижении целевого уровня АД.

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

Литература/References

- Yuan C, Ni L, Zhang C, et al. Vascular calcification: New insights into endothelial cells. *Microvasc Res*. 2021;134:104105. doi:10.1016/j.mvr.2020.104105.
- Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic Aortic Calcification: Diagnostic, Prognostic, and Management Considerations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(7):1012-26. doi:10.1016/j.jcmg.2018.03.023.
- Zhang Y, He D, Zhang W, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3-5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs*. 2020;80(8):797-811. doi:10.1007/s40265-020-01290-3.
- Poredos P, Poredos P, Jezovnik MK. Structure of Atherosclerotic Plaques in Different Vascular Territories: Clinical Relevance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(2):125-9. doi:10.2174/157016115666170227103125.
- Pedrosa JF, Brant LCC, de Aquino SA, et al. Segmental Evaluation of Thoracic Aortic Calcium and Their Relations with Cardiovascular Risk Factors in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cells*. 2021;10(5):1243. doi:10.3390/cells10051243.
- Barbarash OL, Kashtalov VV, Shibanova IA, et al. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3S):4005. (In Russ.) Барбараш О.Л., Кашталов В.В., Шибанова И.А. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3S):4005. doi:10.15829/1560-4071-2020-4005.
- Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 2. The methods of diagnostics and the effectiveness of therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(2):50-8. (In Russ.) Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 2. Методы диагностики и эффективность. *Нефрология*. 2018;22(2):50-8. doi:10.24884/1561-6274-2018-22-2-50-58.
- Tan W, Li X, Zheng S, et al. A Porcine Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Induced by Chronic Pressure Overload Characterized by Cardiac Fibrosis and Remodeling. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:677727. doi:10.3389/fcvm.2021.677727.
- Jan YT, Tsai PS, Longenecker CT, et al. Thoracic Aortic Calcification and Pre-Clinical Hypertension by New 2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1027. doi:10.3390/diagnostics11061027.
- Qazi S, Chuang ML. Aortic arch calcification: A simple but powerful marker of subclinical cardiovascular disease. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;23:100500. doi:10.1016/j.lanwpc.2022.100500.
- Youssef G, Guo M, McClelland RL, et al. Risk Factors for the Development and Progression of Thoracic Aorta Calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Acad Radiol*. 2015;22(12):1536-45. doi:10.1016/j.acra.2015.08.017.
- Chiriaco M, Pateras K, Virdis A, et al. Association between blood pressure variability, cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2587-98. doi:10.1111/dom.13828.
- Kobalava ZhD, 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.
- Kosmatova OV, Miagkova MA, Skripnikova IA. Effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3):140-8. (In Russ.) Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):140-8. doi:10.17116/profmed202023031140.
- Lessmann N, de Jong PA, Celeng C, et al. Sex Differences in Coronary Artery and Thoracic Aorta Calcification and Their Association With Cardiovascular Mortality in Heavy Smokers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1808-17. doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.026.
- Kälsch H, Mahabadi AA, Moebus S, et al. Association of progressive thoracic aortic calcification with future cardiovascular events and all-cause mortality: ability to improve risk prediction? Results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):709-17. doi:10.1093/ehjci/jej173.
- Craiem D, Alsac JM, Casciaro ME, et al. Association Between Thoracic Aorta Calcium and Thoracic Aorta Geometry in a Cohort of Asymptomatic Participants at Increased Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(9):827-35. doi:10.1016/j.rec.2016.01.031.
- Zhang X, Li Y, Yang P, et al. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Vascular Calcification Through Activation of NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich-Containing Family, Pyrin Domain-Containing-3) Inflammasome and NF-κB (Nuclear Factor κB) Signals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):751-65. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313414.
- Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, et al. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64-71. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n547.
- Zhao JV, Schooling CM. Using Mendelian randomization study to assess the renal effects of antihypertensive drugs. *BMC Med*. 2021;19(1):79. doi:10.1186/s12916-021-01951-4.
- Adar A, Onalan O, Cakan F, et al. Aortic Arch Calcification on Routine Chest Radiography is Strongly and Independently Associated with Non-Dipper Blood Pressure Pattern. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(1):109-17. doi:10.5935/abc.20190229.
- Heffernan KS, Barreira TV. Association between pulse pressure and aortic calcification: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(5):879-85. doi:10.1111/jch.13853.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. doi:10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
- Ata Korkmaz A, Akyüz AR. Aortic knob calcification and cardioankle vascular index in asymptomatic hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2017;22(1):8-11. doi:10.1097/MBP.0000000000000221.
- Guo J, Fujiyoshi A, Willcox B, et al. Increased Aortic Calcification Is Associated With Arterial Stiffness Progression in Multiethnic Middle-Aged Men. *Hypertension*. 2017;69(1):102-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08459.
- Larina VN, Fedorova EV, Kulbachinskaya OM. Morning rise in blood pressure: a review of domestic and foreign literature. *Medicine*. 2019;3:66-72. (In Russ.) Ларина В.Н., Федорова Е.В., Кульбачинская О.М. Утренний подъем артериального давления: обзор отечественной и зарубежной литературы. *Лечебное дело*. 2019;3:66-72. doi:10.24411/2071-5315-2019-12143.
- Kvrak A, Özbiçer S, Kalkan GY, et al. Morning blood pressure surge and arterial stiffness in newly diagnosed hypertensive patients. *Blood Press*. 2017;26(3):181-90. doi:10.1080/08037051.2017.1278678.
- Boardman H, Lewandowski AJ, Lazdam M. Aortic stiffness and blood pressure variability in young people: a multimodality investigation of central and peripheral vasculature. *J Hypertens*. 2017;35(3):513-22. doi:10.1097/HJH.0000000000001192.

Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией: результаты 5 лет наблюдения

Хунхинова С. А.¹, Зюбанова И. В.¹, Личикаки В. А.¹, Манукян М. А.¹, Попова А. А.¹, Кульчимаева Н. Б.², Рябова Т. Р.¹, Гергерт Е. С.¹, Баев А. Е.¹, Пекарский С. Е.¹, Мордовин В. Ф.¹, Фальковская А. Ю.¹

Цель. Оценить долгосрочную эффективность ренальной денервации (РДН) в отношении снижения артериального давления (АД) и кардио- и нефропротекции у пациентов с резистентной артериальной гипертензией по данным пяти лет наблюдения.

Материал и методы. Обследованы 53 пациента, завершившие пятилетний период наблюдения после РДН (средний возраст 56,3±9,2 лет, 23 мужчины (43%), средний уровень среднесуточного АД (АД-24) — 168/94 мм рт.ст.). Проводили измерение офисного и среднесуточного АД, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по данным эхокардиографии; функцию почек определяли по данным измерения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (СКД-EP1), объема суточной мочи, суточной экскреции белка и альбумина с мочой, суточного К- и Na-уреза. Первичной конечной точкой эффективности РДН считали снижение систолического АД (САД)-24; вторичными конечными точками были: достижение целевого уровня АД, доля "ответчиков" (лиц со снижением среднесуточного систолического артериального давления (САД-24) на 5 мм рт.ст. и более), уменьшение ММЛЖ, замедление темпов снижения рСКФ (изменение рСКФ <3 мл/мин/1,73 м² в год).

Результаты. Через 5 лет после РДН в среднем по группе было зарегистрировано значимое САД-24 (p=0,01). Целевое значение клинического систолического АД достигли 15 пациентов (28,3%). Доля "ответчиков" составила 28 человек (52,8%).

По данным эхокардиографии было отмечено значимое снижение толщины межжелудочковой перегородки (p=0,01) в отсутствии существенного уменьшения ММЛЖ (p=0,2). Ежегодные темпы снижения рСКФ составили 2,56 мл/мин/1,73 м². Документировано увеличение суточного диуреза (p=0,02) и экскреции натрия (p=0,01). Степень снижения САД-24 имела прямую количественную взаимосвязь с увеличением суточного натрийуреза (r=-0,63; p=0,017). Согласно ROC-анализу предикторами "ответа" на РДН были исходный уровень САД-24 (>155,5 мм рт.ст.), вариабельность САД-24 (>5,5 мм рт.ст.) и уровень калийуреза (>27,2 ммоль/л).

Заключение. РДН у больных резистентной артериальной гипертензией сопровождается устойчивым в течение 5 лет антигипертензивным эффектом без ускорения темпов ухудшения функции почек, а также положительными структурными изменениями миокарда в виде уменьшения толщины межжелудочковой перегородки. Одним из патофизиологических механизмов снижения АД может быть увеличение натрийуреза, а его предикторами служат исходные уровни САД-24, его вариабельности и суточного калийуреза.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: clinicalTrials.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГБОУ ВО

Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Хунхинова С. А.* — аспирант, м.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5000-4216, Зюбанова И. В. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6995-9875, Личикаки В. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-4066-869X, Манукян М. А. — к.м.н., н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-3577-1895, Попова А. А. — аспирант отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0003-1192-0489, Кульчимаева Н. Б. — студентка 5 курса, ORCID: 0009-0002-3835-3023, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Гергерт Е. С. — зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-9464-3354, Баев А. Е. — к.м.н., зав. лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-8163-1618, Пекарский С. Е. — д.м.н., в.н.с. лаборатории рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-4008-4021, Мордовин В. Ф. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-2238-4573, Фальковская А. Ю. — д.м.н., зав. отделения артериальных гипертензий, ORCID: 0000-0002-5638-3034.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АД-24 — среднесуточное артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, РДН — ренальная денервация, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Рукопись получена 28.01.2025

Рецензия получена 11.03.2025

Принята к публикации 13.04.2025



Для цитирования: Хунхинова С. А., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Манукян М. А., Попова А. А., Кульчимаева Н. Б., Рябова Т. Р., Гергерт Е. С., Баев А. Е., Пекарский С. Е., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю. Долгосрочная эффективность ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией: результаты 5 лет наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6243. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6243. EDN: TTDZKG

Long-term effectiveness of renal denervation in patients with resistant hypertension: results of 5-year follow-up

Khunkhinova S. A.¹, Zyubanova I. V.¹, Lichikaki V. A.¹, Manukyan M. A.¹, Popova A. A.¹, Kulchimaeva N. B.², Ryabova T. R.¹, Gergert E. S.¹, Baev A. E.¹, Pekarsky S. E.¹, Mordovin V. F.¹, Falkovskaya A. Yu.¹

Aim. To evaluate the long-term effectiveness of renal denervation (RDN) in reducing blood pressure (BP) and cardio- and nephroprotection in patients with resistant hypertension based on five-year follow-up.

Material and methods. A total of 53 patients who completed a five-year follow-up period after RDN were examined (mean age 56,3±9,2 years, 23 men (43%), mean 24-hour BP (BP-24) — 168/94 mm Hg). Office and mean 24-hour BP were assessed. Left ven-

tricular mass (LVM) were measured using echocardiography data. Renal function was evaluated using the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (CKD-EPI), 24-hour urine volume, 24-hour urine protein and albumin excretion, daily K- and Na-cut. The primary endpoint of RDN efficacy was considered to be a decrease in systolic BP (SBP)-24. There were following secondary endpoints: achievement of target BP, proportion of responders (individuals with decrease in SBP-24 by 5 mm Hg or more), decrease in LVM, slowing of eGFR decline rate (change in eGFR <3 ml/min/1,73 m² per year). **Results.** Five years after RDN, significant SBP-24 decrease was registered on average in the group ($p=0,01$). Target clinical SBP was achieved by 15 patients (28,3%). There were 28 responders (52,8%).

According to echocardiography, significant decrease in interventricular septal thickness was noted ($p=0,01$) in the absence of significant decrease in LVM ($p=0,2$). Annual decline rate in eGFR was 2,56 ml/min/1,73 m². An increase in 24-hour urine volume ($p=0,02$) and sodium excretion ($p=0,01$) was documented. The degree of reduction in SBP-24 had a direct quantitative relationship with the increase in 24-hour natriuresis ($r=-0,63$; $p=0,017$). According to the ROC analysis, the predictors of response to RDN were the initial level of SBP-24 ($>155,5$ mm Hg), variability of SBP-24 ($>5,5$ mm Hg) and kaliuresis level ($>27,2$ mmol/l).

Conclusion. RDN in patients with resistant HTN is accompanied by a stable 5-year antihypertensive effect without accelerating the renal function decline rate, as well as myocardial structural improvement in the form of a decrease in interventricular septal thickness. One of the pathophysiological mechanisms for BP reduction may be an increase in natriuresis, and its predictors are the initial levels of SBP-24, its variability, and 24-hour kaliuresis.

Keywords: resistant hypertension, renal denervation.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: clinicalTrials.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Khunkhinova S.A.* ORCID: 0000-0002-5000-4216, Zyubanova I.V. ORCID: 0000-0001-6995-9875, Lichikaki V.A. ORCID: 0000-0003-4066-869X, Manukyan M.A. ORCID: 0000-0003-3577-1895, Popova A.A. ORCID: 0000-0003-1192-0489, Kulchimaeva N.B. ORCID: 0009-0002-3835-3023, Ryabova T.R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Gergert E.S. ORCID: 0000-0001-9464-3354, Baev A.E. ORCID: 0000-0002-8163-1618, Pekarsky S.E. ORCID: 0000-0002-4008-4021, Mordovin V.F. ORCID: 0000-0002-2238-4573, Falkovskaya A.Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034.

*Corresponding author:

bsimzhit@gmail.com

Received: 28.01.2025 **Revision Received:** 11.03.2025 **Accepted:** 13.04.2025

For citation: Khunkhinova S.A., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Manukyan M.A., Popova A.A., Kulchimaeva N.B., Ryabova T.R., Gergert E.S., Baev A.E., Pekarsky S.E., Mordovin V.F., Falkovskaya A. Yu. Long-term effectiveness of renal denervation in patients with resistant hypertension: results of 5-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6243. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6243. EDN: TTDZKG

Ключевые моменты

- Исследование подтверждает долгосрочную эффективность ренальной денервации, показывая значимое снижение среднесуточного систолического артериального давления в течение 5 лет без ускорения темпов ухудшения функции почек, а также положительные структурные изменения миокарда левого желудочка.
- В работе впервые были установлены предикторы эффективности ренальной денервации, включая, помимо исходного уровня среднесуточного систолического артериального давления, его вариабельность и уровень калийуреза, что может помочь в индивидуализации отбора пациентов на эту дорогостоящую процедуру.

Артериальная гипертензия (АГ) служит причиной смерти ~25 тыс. человек ежедневно и $>10,5$ млн человек в год [1]. Риск развития осложнений АГ напрямую взаимосвязан с уровнем артериального давления (АД) [2] и, несмотря на назначение различных схем комбинированной медикаментозной терапии АГ, большинство пациентов не достигает целевых значений. Лечение и профилактика АГ особенно актуальны в контексте стареющего населения, поскольку из-за глобального увеличения продолжительности жизни предполагается, что данная проблема будет являться основной причиной смерти

Key messages

- The study confirms the long-term effectiveness of renal denervation, showing a significant decrease in mean 24-hour systolic blood pressure over 5 years without accelerating the renal function decline rate, as well as left ventricular myocardial structural improvement.
- The work was the first to establish predictors of renal denervation effectiveness, including, in addition to the initial level of mean 24-hour systolic blood pressure, its variability and the level of kaliuresis, which may help in individualizing the selection of patients for this expensive procedure.

ности [3]. Согласно результатам Всероссийского скрининга АГ 2023 только 28,9% участников достигли снижения АД $<130/80$ мм рт.ст. на фоне терапии [4], что свидетельствует о необходимости поиска новых эффективных методов лечения. Одной из причин недостижения целевого уровня АД служит повышение тонуса симпатической нервной системы, что обосновывает целесообразность воздействия на этот патофизиологический механизм АГ. К числу процедур с доказанным симпатолитическим эффектом относится ренальная денервация (РДН), обусловленная деструкцией симпатических нервных сплетений, в адвентиции почечных артерий. Предыдущие исследования подтвердили эффективность и безопасность РДН у широкого кру-

га пациентов с АГ, включая резистентную АГ (РАГ) [5], что позволило европейским экспертам в 2023г отнести эту процедуру к числу рекомендованных для лечения АГ.

В 2024г процедура была включена в российские и европейские рекомендации по лечению АГ с классом IIb [6, 7]. Тем не менее эксперты обращают внимание на то, что имеется недостаток долгосрочных данных, охватывающих период свыше трёх лет. Сведения о них носят противоречивый характер и в большинстве основаны на данных клинического, а не среднесуточного АД, которое более тесно связано с кардиоваскулярным прогнозом. Вместе с тем для оценки экономической целесообразности этой дорогостоящей процедуры с целью её более широкого применения необходимо изучение отдалённых результатов вмешательства. Ранее было установлено наличие органопротективных эффектов РДН, однако длительных наблюдений по-прежнему мало [8, 9]. В основу нашего исследования была положена гипотеза о том, что РДН обладает выраженным и длительно сохраняющимся антигипертензивным и органопротективным действием. Клиническая значимость антигипертензивной эффективности РДН подтверждается тем, что в ходе метаанализа данных на уровне отдельных пациентов, включая данные 344716 участников из 48 рандомизированных исследований антигипертензивных средств, снижение среднесуточного систолического АД (САД-24) на 5 мм рт.ст. уменьшало риск основных нежелательных сердечно-сосудистых событий на 10%, независимо от предыдущих диагнозов сердечно-сосудистых заболеваний [10].

Целью работы стала оценка долгосрочной эффективности РДН в отношении снижения АД и кардио- и нефропротекции у пациентов с РАГ по данным 5 лет наблюдения.

Материал и методы

Проанализированы данные интервенционного проспективного 5-летнего наблюдения за 53 больными РАГ после РДН. Исследование выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02667912 и NCT01499810), одобрено локальным Этическим комитетом. Перед включением в исследование каждый пациент подписал форму информированного согласия. Набор материала — с января 2010г по декабрь 2018г.

Исследуемую популяцию составили 53 пациента с РАГ (23 мужчины (43%)) в возрасте от 40 до 80 лет. Критериями РАГ считали отсутствие контроля АД, несмотря на приём трёх и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимальных

или максимально переносимых дозах. Критериями не включения были: симптоматическая АГ, псевдорезистентность (за исключением синдрома обструктивного апноэ во сне), малый диаметр почечной артерии либо её распространённое атеросклеротическое поражение, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжёлых сопутствующих заболеваний или состояний. Каждый пациент получал индивидуально подобранную схему антигипертензивных препаратов в количестве трёх и более в максимально переносимых дозах, включавшую диуретик. Приверженность к лечению оценивали со слов пациента.

Процедуру РДН проводили в рентгеноперационной методом эндоваскулярной билатеральной радиочастотной абляции симпатических сплетений почечных артерий с использованием абляционных катетеров: 1) MarinR5F (n=7); 2) Symplicity Flex4F (n=34); 3) Symplicity Spyral (n=7) и Vessix Reduce (n=5). Радиочастотные аппликации, наряду с основными ветвями, также охватывали дистальные разветвления почечных артерий. В случаях, когда выполнение этого воздействия было технически затруднено, дополнительно применяли минимум две аппликации в дистальном сегменте общего артериального ствола почек. Сопоставимость размеров активных электродов и однотипность физического воздействия (сходные параметры частоты и мощности подаваемого напряжения) позволили нам рассчитывать на корректность обобщения результатов для этих устройств.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1, из которой следует, что больные имели сбалансированный половой состав. У подавляющего большинства больных имело место ожирение. Сахарным диабетом 2 типа и изолированной систолической АГ (иСАГ), являющейся преобладающим фенотипом АГ у пожилых [11, 12], страдали около трети пациентов.

Всем больным исходно и через 5 лет наблюдения проводили обследования согласно стандартам медицинской помощи, измерение офисного и среднесуточного АД (АД-24) (систолического/диастолического). Эхокардиографическое исследование (двухмерная и доплерэхокардиография) выполняли на ультразвуковой системе экспертного класса iE33 (Philips, США) в соответствии со стандартным протоколом. Лабораторные тесты для оценки функции почек включали измерение скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI по уровню креатинина; объёма суточной мочи; суточной экскреции белка и альбумина с мочой, суточной калий- и натрийуреза.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили системой полностью автоматического измерения давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Интервалы измерений

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты (n=53)
Возраст, лет (M±SD)	56,3±9,2
Мужской пол, n (%)	23 (43,4)
Ожирение, n (%)	43 (81,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	21 (39,6)
ИБС, n (%)	21 (39,6)
ХБП СЗ, n (%)	8 (15,1)
Изолированная систолическая АГ (иСАГ), n (%)	15 (28,3)
Известная продолжительность АГ, лет (M±SD)	23,1±11,1
Офисное САД, мм рт.ст. (M±SD)	168±19,3
Офисное ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	94,1±15,8
САД-24, мм рт.ст. (M±SD)	158,2±16,1
ДАД-24, мм рт.ст. (M±SD)	88,1±13,8
Количество антигипертензивных препаратов (M±SD)	4,1±1,2
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	34,1±5,0
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±SD)	79,7±17,0

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД-24 — суточное мониторирование диастолического артериального давления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, рСКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, ХБП — хроническая болезнь почек.

в дневное время составили 15 мин, в ночное время — 30 мин. В исследование включали протоколы СМАД, включающие >80% успешных измерений.

Первичной конечной точкой эффективности РДН считали снижение уровня САД-24; вторичными конечными точками были: достижение целевого уровня АД, доля "ответчиков" (лиц со снижением САД-24 на ≥ 5 мм рт.ст.), уменьшение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), замедление темпов снижения рСКФ (изменение рСКФ < 3 мл/мин/1,73 м² в год).

Статистическую обработку производили в программе STATISTICA 10.0. Гипотезу о гауссовом распределении проверяли критерием Шапиро-Уилка. Результаты, соответствующие нормальному распределению, представляли в виде среднего±среднеквадратичного отклонения (M±SD), а сравнение данных в таких выборках — с помощью t-критерия Стьюдента, для измерения величины эффекта использовали 95% доверительные интервалы (M [95% ДИ]). При распределении, отличающемся от нормального, — в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей Me (Q1; Q3), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна-Уитни, для оценки динамики показателей — тест Уилкоксона. При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона). Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием параметрического корреляционного коэффициента Пирсона и непараметрического коэффициента Спирмена. Для определения диагностической ценности прогностической модели

использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Данных за отдаленные осложнения процедуры по результатам общеклинического обследования, включавшего доплерографическое исследование почечных артерий, ни у одного из 53 пациентов получено не было.

Через 5 лет после РДН в среднем по группе отмечено достижение первичной конечной точки в виде снижения САД-24 на 7,98 [2,36-13,61] мм рт.ст. ($p=0,01$) в отсутствии значимого изменения количества принимаемых пациентами антигипертензивных препаратов (исходно $4,1 \pm 1,2$, через 5 лет: $4,1 \pm 0,9$ ($p > 0,05$)). Динамика остальных показателей СМАД и клинического АД отражена на рисунке 1. Кроме того, отмечено незначимое уменьшение вариабельности САД-24 с $17,9 \pm 5,2$ до $16,1 \pm 5,3$ мм рт.ст. ($p=0,07$).

При анализе вторичных конечных точек установлено, что целевой уровень клинического систолического АД был достигнут у 15 (28,3%) пациентов.

По данным эхокардиографии отмечено значимое снижение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) на 0,66 мм [0,19-1,14] ($p=0,01$) в отсутствии существенного уменьшения ММЛЖ ($p=0,2$).

При анализе функции почек документировано снижение рСКФ за 5 лет наблюдения на 12,83 мл/мин/1,73 м² [8,45-17,21] ($p=0,01$), с темпом её ежегодного снижения в 2,56 мл/мин/1,73 м²/год. Статистически значимых половых отличий в динамике ММЛЖ и рСКФ не выявлено. Средние показатели суточной экскреции белка и суточной экскреции альбумина остались на прежнем уровне ($p=0,15$ и $p=0,3$, соответственно).

Выявлено увеличение суточного диуреза на 265,54 мл [45,35-485,72] ($p=0,02$) и натрийуреза на 41,38 ммоль/сут. [11,0-71,75] ($p=0,01$).

По результатам корреляционного анализа выраженность снижения САД-24 имела прямую взаимосвязь с увеличением суточного натрийуреза ($r=-0,63$; $p=0,017$).

Доля "ответчиков" через 5 лет составила 52,8% ($n=28$). От группы "неответчиков" их отличали исходно более высокий уровень САД-24 ($164,62 \pm 15,66$ мм рт.ст./ $150,91 \pm 13,37$ мм рт.ст., $p=0,01$), пульсового АД-24 ($74,65 \pm 15$ мм рт.ст./ $64,85 \pm 14,69$ мм рт.ст., $p=0,03$), а также вариабельности АД ($19,47 \pm 5,37/16,1 \pm 4,39$, $p=0,02$). Кроме того, у "ответчиков" имели место более высокие значения калийуреза ($42,24 \pm 17,34/31,93 \pm 14,65$ ммоль/сут., $p=0,04$).

Предикторное значение исходных уровней САД-24 ($> 155,5$ мм рт.ст.) и его вариабельности ($> 15,5$ мм рт.ст.), а также калийуреза ($> 27,2$ ммоль/л) подтверждено результатами ROC-анализа на рисунке 2.

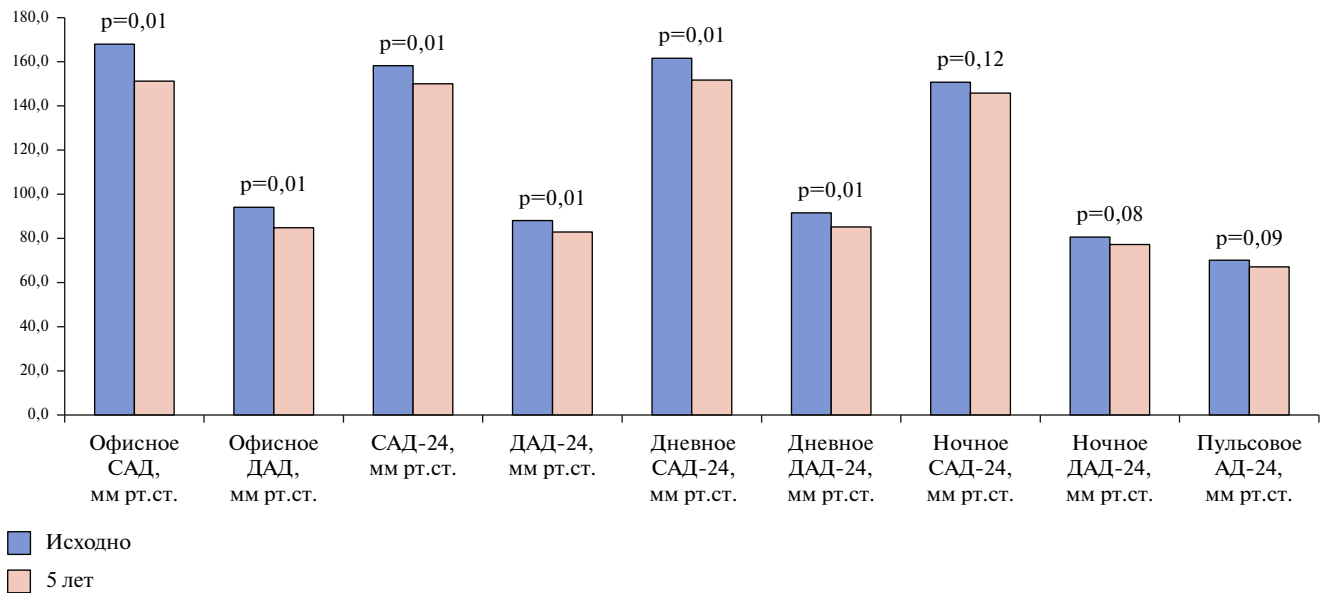


Рис. 1. Динамика АД после РДН (M±SD).

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД-24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

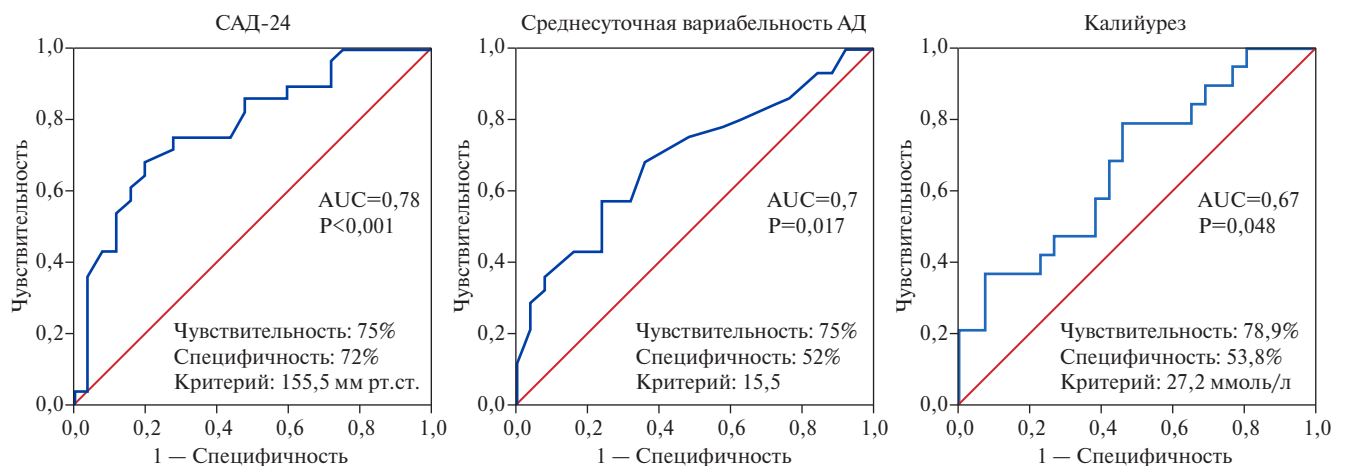


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость "ответа" на РДН от уровней САД-24, среднесуточной вариабельности АД, калийуреза.

Сокращения: АД — артериальное давление, САД-24 — среднесуточное систолическое артериальное давление.

При анализе изменений со стороны органов-мишеней установлено, что у "ответчиков" имела место более выраженная динамика снижения МЖП ($1,15 \pm 1,32$ мм vs $0,12 \pm 1,98$ мм, $p=0,03$). Доли больных с иСАГ, сахарным диабетом 2 типа, абдоминальным ожирением в группах "ответчиков" и "неответчиков" были сопоставимы. Различий по полу, частоте использования различных катетеров и методик вмешательства (дистальной, стандартной методики РДН) между группами также не выявлено.

Обсуждение

Ценность нашего исследования заключается в получении новых данных, касающихся долгосрочной эффективности РДН через 5 лет после вмешательства,

подтвержденной результатами СМАД, и выявлении предикторов этой эффективности.

На сегодняшний день не существует единого определения ответа на лечение РДН. При определении "ответчиков" мы руководствовались консенсусным документом [13], согласно которому одним из вариантов ответа на РДН принято снижение САД-24 на ≥ 5 мм рт.ст. через 5 лет по сравнению с исходным уровнем.

Наши данные об устойчивости антигипертензивного ответа согласуются с данными крупного регистрового исследования SYMPLICITY ($n=2026$), согласно которому эффективность РДН для снижения АД у пациентов с АГ сохраняется, по крайней мере, до трёх лет с тенденцией к непрерывному снижению АД с течением времени [14]. Использование

многоконтактных катетеров в РДН обеспечивает более обширное и продолжительное воздействие, улучшая эффективность процедуры и поддерживая высокий уровень безопасности [15]. Хотя почечная симпатическая реиннервация является теоретической проблемой, восстановленные нервы по данным большинства исследований не приобретают нормальной функции. Количество принимаемых лекарств оставалось без существенных изменений и поэтому не может объяснить устойчивое снижение АД.

Следует отметить, что процедура РДН показала благоприятный профиль безопасности в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Функция почек, оцениваемая по рСКФ, снизилась в пределах диапазона, ожидаемого для пациентов с АГ. По результатам нашего исследования темпы снижения функции почек составили 2,56 мл/мин/1,73 м²/год, что соответствует достижению одной из вторичных точек. По данным регистра SYMPLICITY и других крупных исследований этот показатель был аналогичным (-2,6 мл/мин/1,73 м²/год (диапазон от 0,9 до 5,8 мл/мин/1,73 м²/год)) [9]. Это существенно ниже, чем при естественном течении РАГ, при которой снижение рСКФ может превышать 10 мл/мин/1,73 м²/год. Таким образом, с помощью РДН возможно замедлить темпы ухудшения фильтрационной функции почек. Клиническая значимость данных результатов подтверждается тем, что пациенты с хронической болезнью почек С3 имеют значительно более высокий сердечно-сосудистый риск, включая инсульт, однако нефропротективные эффекты РДН в данной выборке больных нуждаются в дальнейшем изучении.

Метаанализ, включающий несколько наблюдательных исследований, показал, что РДН может приводить к регрессу гипертрофии левого желудочка [8]. Отсутствие снижения ММЛЖ в нашем исследовании может быть следствием малой обратимости гипертрофии левого желудочка у данных пациентов, поскольку с возрастом увеличение массы миокарда обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и развитием фиброза. Кроме того, сохранение повышенной жёсткости сосудистой стенки может ограничивать органопротективную эффективность вмешательства даже при нормализации АД. Это обусловлено сохранением пульсатильной нагрузки на органы-мишени и поддерживаемого этой нагрузкой системного иммуновоспалительного процесса. В данном контексте следует отметить, что значимого уменьшения пульсового АД в нашем исследовании отмечено не было.

Важным результатом нашего исследования стали данные об устойчивом в течение 5 лет увеличении натрийуреза, тесно связанным с реализацией антигипертензивного эффекта РДН. Согласно со-

временным представлениям о патофизиологии АГ, основанным на фундаментальных исследованиях А. Гайтона, долгосрочное повышение АД без удержания почками жидкости и увеличения внутрисосудистого объёма невозможно. Таким образом, наши данные подтверждают концепцию о том, что восстановление прессорного натрийуреза имеет наибольшее значение для реализации антигипертензивного эффекта РДН.

Наши данные согласуются со сведениями о том, что предиктором эффективности РДН служит исходный уровень АД-24. Документированное нами отличие между ответчиками и неответчиками по уровню вариабельности САД-24 полностью соответствует современному представлению о вариабельности САД-24 как маркере симпатической гиперактивации. Однако пороговый уровень этого показателя, определяющий 5-летнюю эффективность РДН, определён впервые. При этом нами также впервые установлено, что дополнительным предиктором является уровень суточной экскреции калия с мочой, что может отражать влияние симпатической нервной системы на процессы калиевого гомеостаза, тесно вовлечённого в механизмы регуляции АД, в т.ч. через развитие вторичного гиперальдостеронизма.

Что касается клинических характеристик ответчиков на РДН, то наши результаты, аналогично данным глобального регистра SYMPLICITY [14], продемонстрировали сопоставимую эффективность у пациентов с иСАГ и без неё.

Ограничения исследования. Наше исследование ограничено малой выборкой, отсутствием группы sham-control, измерения концентрации препаратов в крови для исключения псевдорезистентности и оценкой приверженности к лечению по данным опроса. Однако к достоинствам исследования следует отметить большой операторский опыт центра в проведении РДН (185 процедур с 2010г), что имеет существенное значение для соответствия критериям специализированного экспертного центра.

Заключение

РДН у больных РАГ сопровождается устойчивым в течение 5 лет антигипертензивным эффектом без ускорения темпов ухудшения функции почек, а также положительными структурными изменениями миокарда левого желудочка в виде уменьшения толщины МЖП. Одним из патофизиологических механизмов снижения АД может быть увеличение натрийуреза, а его предикторами служат исходные уровни САД-24, его вариабельности и суточного калийуреза.

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

Литература/References

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
2. Wang H, Song J, Liu Z, et al. Time in Target Range for Blood Pressure and Adverse Health Outcomes: A Systematic Review. *Hypertension*. 2024. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21553.
3. Tsygankova DP, Fedorova NV, Krivoshepova KE, et al. Socio-economic risk factors for arterial hypertension in elderly people. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(4):111-8. (In Russ.) Цыганкова Д. П., Федорова Н. В., Кривошопова К. Е. и др. Социально-экономические факторы риска артериальной гипертензии у пожилых лиц. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(4):111-8. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-4-111-118.
4. Rotar OP, Ilyanova IN, Boyarinova MA, et al. Results of the All-Russian Screening for Arterial Hypertension 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5931. (In Russ.) Ротарь О. П., Ильянова И. Н., Бояринова М. А. и др. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5931. doi:10.15829/1560-4071-2024-5931.
5. Arablinskiy NA, Feshchenko DA, Shukurov FB, et al. Promising applications of renal denervation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(2S):5847. (In Russ.) Араблинский Н. А., Фещенко Д. А., Шукуров Ф. Б. и др. Перспективные области применения ренальной денервации. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(2S):5847. doi:10.15829/1728-8800-2024-5847.
6. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1728-8800-2024-6117.
7. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae161.
8. Xie L, Li Y, Luo S, Huang B. Impact of renal denervation on cardiac remodeling in resistant hypertension: A meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(2): e24222. doi:10.1002/clc.24222.
9. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474-82. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
10. Canoy D, Nazarzadeh M, Copland E, et al. How Much Lowering of Blood Pressure Is Required to Prevent Cardiovascular Disease in Patients With and Without Previous Cardiovascular Disease? *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(7):851. doi:10.1007/s11886-022-01734-0.
11. Gapon LI. Arterial hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924. (In Russ.) Гапон Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. doi:10.15829/1560-4071-2024-5924.
12. Shugushev ZKh, Meleshkevich TA, Lukashova ME, et al. Sympathetic denervation of renal arteries: past, present, future. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(12):114-8. (In Russ.) Шугушев З. Х., Мелешкевич Т. А., Лукашова М. Е. и др. Симпатическая денервация почечных артерий: прошлое, настоящее, будущее. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(12):114-8. doi:10.15829/1560-4071-2015-12-114-118.
13. Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, et al. Clinical Trial Design Principles and Outcomes Definitions for Device-Based Therapies for Hypertension: A Consensus Document From the Hypertension Academic Research Consortium. *Circulation*. 2022;145(11):847-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057018.
14. Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, et al. Long-term efficacy and safety of renal denervation in the presence of antihypertensive drugs (SPYRAL HTN-ON MED): a randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10333):1401-10. doi:10.1016/S0140-6736(22)00455-X.
15. Ionov MV, Emelyanov IV, Vakhrushev AD, et al. Experience with multi-electrode catheter systems for radiofrequency sympathetic denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension: immediate results of the intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4794. (In Russ.) Ионов М. В., Емельянов И. В., Вахрушев А. Д. и др. Опыт применения многоконтактных катетерных систем для проведения радиочастотной симпатической денервации почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: непосредственные результаты вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4794. doi:10.15829/1560-4071-2022-4794.

Особенности сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у молодых женщин с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от фенотипа артериальной гипертензии

Евсеева М. Е., Коломойцева И. И., Сергеева О. В., Гачкова И. Н., Фурсова Е. Н., Овчинникова О. В., Заико Н. А.

Цель. Оценка показателей центральной гемодинамики и сосудистой жесткости (СЖ) с позиции фенотипа артериальной гипертензии (АГ) у молодых женщин с избыточной массой тела (МТ).

Материал и методы. Обследованы 104 женщины с избыточной МТ и ожирением, в возрасте от 18 до 35 лет ($28,41 \pm 0,46$). По результатам офисного и амбулаторного измерения артериального давления сформированы четыре группы наблюдения: 1 группа — стойкая нормотония (контроль); 2 группа — гипертензия "белого халата"; 3 группа — скрытая АГ; 4 группа — стойкая АГ. Изучали факторы риска, особенности центрального аортального давления и СЖ. Использовали диагностический комплекс BPLab (Петр Телегин, Россия). Проведен корреляционный анализ между показателями СЖ и некоторыми факторами риска обследованных.

Результаты. У обследованных женщин со скрытой и стойкой АГ наибольшие отличия от группы контроля отмечены со стороны суточных показателей центральной гемодинамики — систолическое аортальное давление, диастолическое аортальное давление, среднее аортальное давление и пульсовое аортальное давление. При оценке аортальной жесткости у указанного контингента лиц максимальные значения показателей RWV_{a0}/RWV , приведенные к частоте сердечных сокращений 75 уд./мин, выявлены в группах со скрытой и стойкой АГ, что в значительной мере превышает их значения в контрольной группе ($P_{1-3}=0,0002$, $P_{1-4}<0,0001$; $P_{1-3}=0,0111$, $P_{1-4}=0,0125$, соответственно). Подобные изменения отмечены и со стороны таких показателей, как индекс аугментации в аорте и индекс прироста пульсовой волны. При проведении корреляционного анализа между показателями СЖ и ИМТ, а также ОТ выявлена положительная высокосвязанная связь между указанными показателями.

Заключение. У молодых женщин с избыточной МТ и ожирением, которые являются носительницами скрытого фенотипа АГ, выявлены достоверно высокие значения показателей центральной гемодинамики относительно группы нормотензивных женщин. Установлены признаки перестройки артериальной стенки не только при стойкой, но и при скрытой АГ. Эти данные необходимо учитывать при обследовании указанного контингента лиц и формировании мероприятий, направленных на выявление скрытой АГ, в связи с уже доказанным ее вкладом в развитие сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: молодые женщины, избыточная масса тела и ожирение, сосудистая жесткость, центральное аортальное давление, скрытая артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия.

Евсеева М. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, руководитель Центра здоровья и антивозрастной медицины НИО, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0001-9579-252X, Коломойцева И. И. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0003-8269-6434, Сергеева О. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-5273-5194, Гачкова И. Н.* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3831-2109, Фурсова Е. Н. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-8636-0987, Овчинникова О. В. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4149-816X, Заико Н. А. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0000-6005-691X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД_{ао} — диастолическое аортальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ПАД_{ао} — пульсовое аортальное давление, САД_{ао} — систолическое аортальное давление, СЖ — сосудистая жесткость, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, сРАД_{ао} — среднее аортальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ОТ — объем талии, ФР — факторы риска, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alx — индекс прироста пульсовой волны, Alx_{ао} — индекс аугментации в аорте, ASI — индекс ригидности артерий, PPA — амплификация пульсового давления, PWV_{ао} — скорость распространения пульсовой волны в аорте, определенная по времени распространения отраженной волны.

Рукопись получена 30.12.2024

Рецензия получена 24.02.2025

Принята к публикации 29.03.2025



Для цитирования: Евсеева М. Е., Коломойцева И. И., Сергеева О. В., Гачкова И. Н., Фурсова Е. Н., Овчинникова О. В., Заико Н. А. Особенности сосудистой жесткости и центральной гемодинамики у молодых женщин с избыточной массой тела и ожирением в зависимости от фенотипа артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6239. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6239. EDN: UBCQNM

Features of vascular stiffness and central hemodynamics in overweight and obese young women depending on hypertension phenotype

Evseeva M. E., Kolomoitseva I. I., Sergeeva O. V., Gachkova I. N., Fursova E. N., Ovchinnikova O. V., Zaiko N. A.

Aim. To evaluate central hemodynamics and vascular stiffness (VS) from the perspective of hypertension (HTN) phenotype in overweight/obese young women.

Material and methods. A total of 104 women with overweight and obesity, aged 18 to 35 years ($28,41 \pm 0,46$), were examined. Based on office and outpatient blood pressure measurements, four following groups were formed: group 1 — persistent normotension (control); group 2 — white coat HTN; group 3 — masked HTN; group 4 — persistent HTN. We studied risk factors, features of central aortic pressure and HF. We used the BPLab diagnostic system (Petr Telegin, Russia). A correlation analysis was performed between HF indicators and some risk factors of the examined subjects.

Results. In the examined women with masked and persistent HTN, the greatest differences from the control group were noted in the 24-hour central hemodynamics parameters — systolic aortic pressure, diastolic aortic pressure, mean aortic pressure and pulse aortic pressure. When assessing aortic stiffness in the specified group of individuals, the maximum RWV_{a0}/RWV values reduced to the heart rate of 75 bpm were found in groups with masked and persistent HTN, which significantly exceeds their values in the control group ($P_{1-3}=0,0002$, $P_{1-4}<0,0001$; $P_{1-3}=0,0111$, $P_{1-4}=0,0125$, respectively). Similar changes were noted in the aortic augmentation index. Correlation analysis revealed significant positive relationship between the VS and BMI, as well as waist circumference.

Conclusion. In overweight and obese young women with masked phenotype of HTN, reliably high values of central hemodynamic parameters were found relative to normotensive women. Signs of arterial wall remodeling have been established not only in persistent but also in masked HTN. These data should be taken into account when examining the specified group of individuals and developing measures aimed at identifying masked HTN due to its proven contribution to the development of cardiovascular disease.

Keywords: young women, overweight and obesity, vascular stiffness, central aortic pressure, masked hypertension.

Relationships and Activities: none.

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Evsevieva M.E. ORCID: 0000-0001-9579-252X, Kolomoitseva I.I. ORCID: 0009-0003-8269-6434, Sergeeva O.V. ORCID: 0000-0002-5273-5194, Gachkova I.N.* ORCID: 0000-0003-3831-2109, Fursova E.N. ORCID: 0000-0001-8636-0987, Ovchinnikova O.V. ORCID: 0000-0003-4149-816X, Zaiko N.A. ORCID: 0009-0000-6005-691X.

*Corresponding author: ms.gachkova@mail.ru

Received: 30.12.2024 **Revision Received:** 24.02.2025 **Accepted:** 29.03.2025

For citation: Evsevieva M.E., Kolomoitseva I.I., Sergeeva O.V., Gachkova I.N., Fursova E.N., Ovchinnikova O.V., Zaiko N.A. Features of vascular stiffness and central hemodynamics in overweight and obese young women depending on hypertension phenotype. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6239. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6239. EDN: UBCQHM

Ключевые моменты

- Выявление при скрытой артериальной гипертензии (АГ) у женщин с избыточной массой тела (МТ)/ожирением в возрасте от 18 до 35 повышенных показателей центральной гемодинамики и сосудистой жёсткости аортальной стенки свидетельствует о возможности поражения аорты как органа-мишени, несмотря на наличие исходной офисной нормотензии и молодого возраста обследованных лиц.
- Снижение у обсуждаемого контингента периферического индекса аугментации при всех фенотипах АГ и его отрицательная корреляция с антропометрическими показателями подтверждает наличие в указанном возрасте физиологической адаптивной реакции со стороны менее крупных артерий в ответ на повышение МТ. Наиболее выражена подобная реакция при скрытой АГ.

Key messages

- Detection of elevated central hemodynamics and aortic vascular stiffness in masked hypertension (HTN) in overweight/obese women aged 18 to 35 indicates a possible aortic damage as a target organ, despite initial office normotension and young age.
- A decrease in the peripheral augmentation index in the discussed contingent for all HTN phenotypes and its negative correlation with anthropometric indicators confirms physiological adaptive reaction at the indicated age from smaller arteries in response to body weight increase. Such a reaction is most pronounced in masked hypertension.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать главенствующее положение в структуре причин инвалидности и смертности [1]. Особенно актуально изучать особенности развития артериальной гипертензии (АГ) у лиц молодого возраста, которая вносит наиболее весомый вклад в развитие атеросклеротической патологии в перспективе всей предстоящей жизни [2]. Установлено, что у лиц с избыточной массой тела (МТ) и ожирением значительно возрастает риск АГ, связь между избыточным весом и АГ регулярно подтверждается в эпидемиологических исследованиях [3].

У исследуемого контингента лиц не всегда выявляются нарушения регуляции гемодинамики, которые возможно выявить рутинным измерением артериального давления (АД) [4], в связи с этим им необходимо проводить углубленное исследование как периферических, так и центральных гемоди-

намических показателей. При этом особенно важна оценка показателей сосудистой жесткости (СЖ). Повышенная жесткость аорты связана с субклиническим повреждением органов-мишеней, в частности органов с высоким кровотоком и низким сопротивлением, таких как мозг, почки, сетчатка и сердце [5, 6]. Аортальная жесткость является фактором риска (ФР) развития гипертензии, а также независимым ФР развития ишемической болезни сердца и инсульта у здоровых людей [7]. В этом отношении особое место занимает скрытая АГ, выявление которой само по себе представляет трудности по причине наличия исходной нормотензии при рутинной оценке офисного давления.

Влияние традиционных ФР (дислипидемия, курение, гликемия, ожирение) на возрастное увеличение скорости распространения пульсовой волны на удивление скромно [8]. Вместе с тем возраст и систолическое АД являются наиболее сильными факторами, определяющими жесткость аорты, а воздействие АГ может увеличить аортальную ригидность, приводя к раннему фенотипу сосудистого старения [8]. Современные данные свидетельствуют о том, что существуют значительные половые раз-

личия в жёсткости аорты и пульсовой гемодинамике, которые меняются в течение жизни [9]. В связи с этим особый интерес представляют молодые женщины с уже имеющимися ФР, такими как избыточная МТ и ожирение.

Цель: оценка показателей центральной гемодинамики и СЖ с позиции их фенотипа АГ у молодых женщин с избыточной МТ.

Материал и методы

Проанализированы результаты одномоментного обследования 104 женщин в возрасте от 18 до 35 лет, которые обращались в различные учреждения г. Ставрополя по поводу проблем с массой тела.

Исследование проводили в два этапа офисной и углублённой диагностики разных вариантов регуляции АД: 1 этап (скрининг) — оценка ФР и определение офисного (клинического) АД; 2 этап (углублённая диагностика) — осуществление суточного мониторирования АД (СМАД) и анализ его данных, в частности, центрального аортального давления (ЦАД). Изучение параметров ЦАД осуществляли с помощью диагностического комплекса BPLab (Компания ООО "Петр Телегин", Н-Новгород, Россия). При этом использовали осциллометрический метод оценки параметров центральной и периферической гемодинамики. В качестве чувствительного датчика применялась обыкновенная манжета.

Кроме традиционных параметров АД, измеренного на плечевой артерии, анализировались такие показатели, как систолическое АД аортальное (САДао), диастолическое АД аортальное (ДАДао), пульсовое АД аортальное (ПАДао), среднее АД аортальное (срАДао), индекс аугментации в аорте (АIх_{ао}), индекс прироста пульсовой волны (АIх), амплификация пульсового давления (РРА), скорость распространения пульсовой волны в аорте, определенная по времени распространения отраженной волны (PWV_{ао}), индекс ригидности артерий (ASI). Для таких показателей СЖ, как РРА, ASI и PWV_{ао}, существует зависимость от частоты сердечных сокращений (ЧСС), по этой причине вводятся "приведенные" показатели, пересчитанные для ЧСС равной 75 уд./мин. Для молодёжи показатели СЖ расцениваются рядом экспертов как суррогатные конечные точки, т.к. они характеризуют своеобразный исход в течении основных ССЗ в этот возрастной период жизни.

Проводили также конституционально-антропометрическое исследование с определением индекса МТ (ИМТ) и объёма талии (ОТ). Также выполняли структурированное анкетирование для выявления индивидуального профиля имеющих основных ФР.

По результатам комплексного инструментального обследования в соответствии с российскими клини-

ческими рекомендациями по АГ 2024г [10] сформированы четыре группы наблюдения исходя из результатов суточного мониторирования периферического АД: 1 группа — стойкая нормотония (контроль); 2 группа — гипертония "белого халата"; 3 группа — скрытая АГ; 4 группа — стойкая АГ. В каждой из этих групп изучали указанные ФР, особенности ЦАД и артериальной ригидности. При этом особое внимание уделяли скрытой АГ по причине недостаточного внимания врачей к ней вследствие выявления офисной нормотензии при традиционном измерении АД.

Для проведения исследования создан протокол, одобренный на заседании локального этического комитета № 113 от 17.11.2022. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все участники подписали добровольное письменное информированное согласие.

Критерии включения: женский пол, возраст от 18 до 35 лет, наличие избыточной МТ (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²). К критериям исключения отнесены любые формы вторичной АГ, наличие в анамнезе ССЗ (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, инсульт); фибрилляция предсердий; первичные и вторичные кардиомиопатии; обострение/декомпенсация хронических заболеваний; сахарный диабет I и II типа, острое респираторное заболевание/острая респираторная вирусная инфекция на момент обследования, беременность, профессиональный спорт, прием каких-либо препаратов, включая гипотензивные средства, статины, гормональные и противозачаточные средства.

Ввиду того, что распределение количественных признаков не отличалось от нормального, результаты представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего арифметического). Качественные данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%). При сравнении количественных показателей в двух группах использовали t -критерий Стьюдента (статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$), в четырёх группах — систему ANOVA. Для оценки связей использовался корреляционный анализ с использованием критерия Пирсона. Обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 23.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

По результатам проведенного анализа ЦАД (табл. 1) оказалось, что в группах сравнения по фенотипам АД такие показатели, как САДао, ДАДао, срАДао и ПАДао, имели наибольшее значение у женщин не только со стойкой, но и скрытой АГ относительно других групп наблюдения. Важно

Таблица 1

Показатели ЦАД у молодых женщин с ИМТ с учетом различных вариантов регуляции АД по результатам СМАД

	Показатель	1 группа Нормотензия n=30	2 группа ГБХ n=10	3 группа Скрытая АГ n=32	4 группа Устойчивая АГ n=32	P	ANOVA
1	САД в аорте, мм рт.ст.	108,53±1,10	107,00±1,65	120,13±1,25	126,78±2,64	P1-2=0,2244 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P2-3<0,0001 P2-4=0,0001 P3-4=0,0131	<0,0001
2	ДАД в аорте, мм рт.ст.	75,17±0,88	76,40±1,54	80,50±0,82	88,66±1,50	P1-2=0,2448 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P2-3=0,0103 P2-4<0,0001 P3-4<0,0001	<0,0001
3	Среднее АД в аорте, мм рт.ст.	88,67±0,80	88,60±1,54	96,53±1,04	104,50±2,00	P1-2=0,4849 P1-3<0,0001 P1-4<0,0001 P2-3=0,0002 P2-4<0,0001 P3-4=0,0005	<0,0001
4	ПАД в аорте, мм рт.ст.	33,30±0,77	30,80±0,81	39,56±1,05	38,06±1,65	P1-2=0,1700 P1-3<0,0001 P1-4=0,0060 P2-3<0,0001 P2-4=0,0002 P3-4=0,2228	0,0001
5	PWV, м/с	7,84±0,43	8,96±0,85	10,34±0,43	10,48±0,44	P1-2=0,1086 P1-3=0,0002 P1-4<0,0001 P2-3=0,0862 P2-4=0,0517 P3-4=0,4062	0,0003
6	PWV, приведенный к ЧСС 75 уд./мин, м/с	6,70±0,39	7,68±0,67	8,64±0,64	8,07±0,44	P1-2=0,1080 P1-3=0,0111 P1-4=0,0125 P2-3=0,1587 P2-4=0,3322 P3-4=0,2367	0,0599
7	Alxao, %	6,27±1,58	8,90±2,04	10,19±1,42	11,09±1,56	P1-2=0,1591 P1-3=0,0349 P1-4=0,0167 P2-3=0,3050 P2-4=0,2009 P3-4=0,3344	0,1275
8	Alx, %	-41,80±2,62	-33,90±2,63	-29,19±3,08	-32,84±2,79	P1-2=0,0212 P1-3=0,0014 P1-4=0,0112 P2-3=0,1263 P2-4=0,3923 P3-4=0,1910	0,0152
9	PpA, %	137,47±1,32	135,40±1,73	134,94±1,34	136,16±1,06	P1-2=0,1765 P1-3=0,0923 P1-4=0,2207 P2-3=0,4173 P2-4=0,3568 P3-4=0,2394	0,5295
10	PpA, приведенный к ЧСС 75 уд./мин, %	135,61±1,00	133,40±0,93	132,52±0,79	132,30±0,77	P1-2=0,0584 P1-3=0,0092 P1-4=0,0056 P2-3=0,2382 P2-4=0,1862 P3-4=0,4224	0,0257

Таблица 1. Продолжение

	Показатель	1 группа Нормотензия n=30	2 группа ГБХ n=10	3 группа Скрытая АГ n=32	4 группа Устойчивая АГ n=32	P	ANOVA
11	ASI	128,30±1,84	121,00±1,99	129,25±2,26	138,09±3,39	P1-2=0,0062 P1-3=0,3727 P1-4=0,0072 P2-3=0,0049 P2-4<0,0001 P3-4=0,0171	0,0031
12	ASI, приведенный к ЧСС 75 уд./мин	118,77±3,03	115,60±4,39	120,69±4,66	132,19±7,13	P1-2=0,2802 P1-3=0,3655 P1-4=0,0452 P2-3=0,2166 P2-4=0,0273 P3-4=0,0913	0,1908

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГБХ — гипертония "белого халата", ДАД — диастолическое давление в аорте, ПАД — пульсовое давление в аорте, САД — систолическое давление в аорте, ЧСС — частота сердечных сокращений, Δx — индекс прироста пульсовой волны, Δx_{a0} — индекс аугментации в аорте, ASI — индекс ригидности артерий, PPA — амплификация пульсового давления, PWV — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

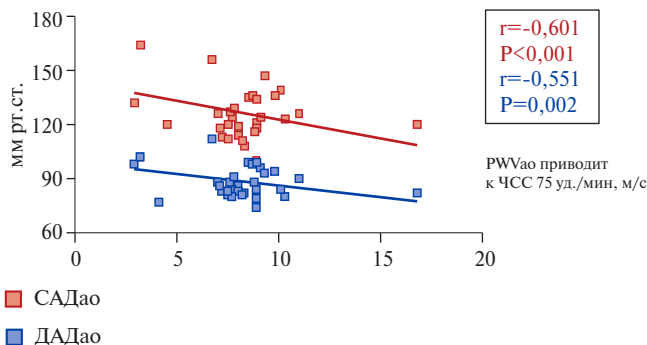


Рис. 1. Корреляция PWVao приводит к ЧСС 75 уд./мин с САДao и ДАДao у нормотензивных женщин, имеющих избыточную МТ.

Сокращения: ДАДao — диастолическое аортальное давление, САДao — систолическое аортальное давление, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

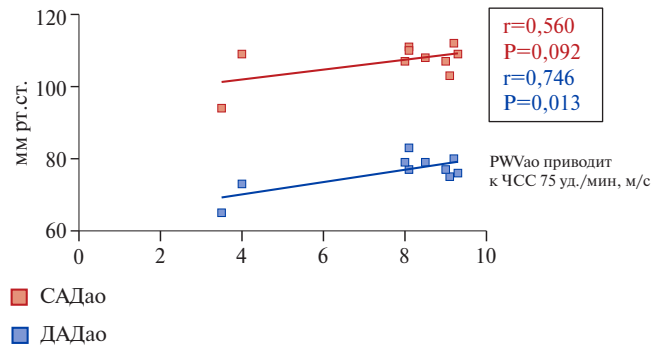


Рис. 2. Корреляция PWVao приводит к ЧСС 75 уд./мин с САДao и ДАДao у женщин с гипертензией "белого халата", имеющих избыточную МТ.

Сокращения: ДАДao — диастолическое аортальное давление, САДao — систолическое аортальное давление, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

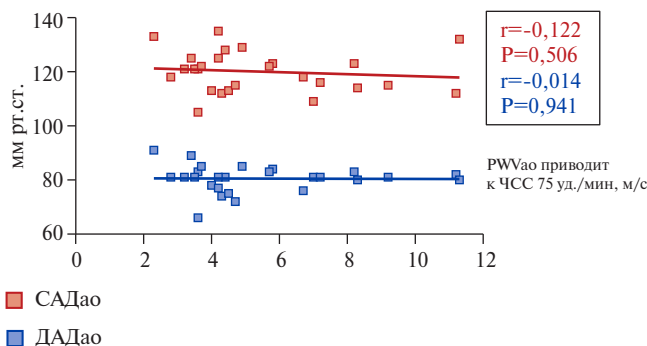


Рис. 3. Корреляция PWVao приводит к ЧСС 75 уд./мин с САДao и ДАДao у женщин со скрытой АГ, имеющих избыточную МТ.

Сокращения: ДАДao — диастолическое аортальное давление, САДao — систолическое аортальное давление, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

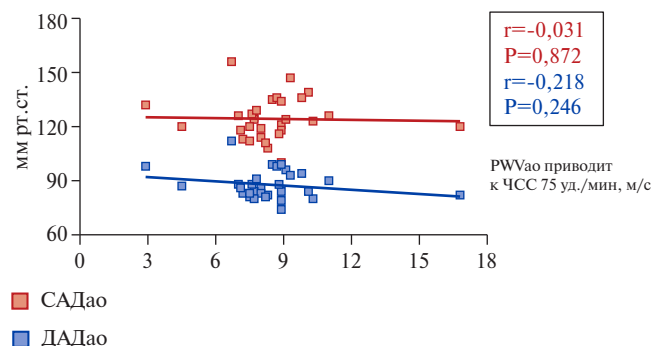


Рис. 4. Корреляция PWVao приводит к ЧСС 75 уд./мин с САДao и ДАДao у женщин со стойкой АГ, имеющих избыточную МТ.

Сокращения: ДАДao — диастолическое аортальное давление, САДao — систолическое аортальное давление, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

Таблица 2

Связь ИМТ и ОТ с показателями СЖ у молодых женщин с избыточной МТ и ожирением с учетом их фенотипа АГ

п/п	Женщины с избыточной МТ и ожирением	PWV, м/с		PWV, м/с приведенный к ЧСС 75 уд./мин		Alxao, %		Alx, %		ASI		ASI, приведенный к ЧСС 75 уд./мин	
		r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
1	ИМТ (n=104)	0,502	<0,001	0,421	<0,001	-0,086	0,384	-0,187	0,058	0,271	0,005	0,147	0,135
2	ОТ, см (n=104)	0,673	<0,001	0,577	<0,001	-0,153	0,120	-0,241	0,014	0,268	0,006	0,161	0,103
3	ИМТ (n=30 с нормотензией)	0,276	0,139	0,249	0,185	-0,217	0,249	-0,301	0,106	-0,086	0,651	-0,191	0,313
4	ОТ, см (n=30 с нормотензией)	0,712	<0,001	0,621	<0,001	-0,359	0,051	-0,454	0,012	-0,086	0,650	-0,203	0,282
5	ИМТ (n=10 с ГБХ)	0,909	<0,001	0,872	0,001	0,028	0,940	0,143	0,694	-0,155	0,670	0,435	0,209
6	ОТ, см (n=10 с ГБХ)	0,921	<0,001	0,912	<0,001	0,078	0,830	0,130	0,720	0,017	0,963	0,340	0,337
7	ИМТ (n=32 со скрытой АГ)	0,379	0,033	0,308	0,086	-0,195	0,285	-0,376	0,034	-0,127	0,487	-0,248	0,171
8	ОТ, см (n=32 со скрытой АГ)	0,582	<0,001	0,489	0,005	-0,310	0,084	-0,414	0,018	-0,068	0,712	-0,217	0,234
9	ИМТ (n=32 со стойкой АГ)	0,457	0,009	0,351	0,049	-0,085	0,646	-0,056	0,760	0,535	0,002	0,356	0,046
10	ОТ, см (n=32 со стойкой АГ)	0,434	0,013	0,360	0,043	-0,216	0,235	-0,189	0,301	0,463	0,008	0,346	0,053

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГБХ — гипертония "белого халата", ИМТ — индекс массы тела, МТ — масса тела, ОТ — объём талии, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alx — индекс прироста пульсовой волны, Alxao — индекс аугментации в аорте, ASI — индекс ригидности артерий, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

отметить, что между носительницами вышеуказанных фенотипов гипертензии по показателям САДао, ДАДао, сРАДао также имелись достоверные отличия.

Выявлено, что наибольшее значение RWVao достигается в группе со стойкой АГ относительно других групп наблюдения (табл. 1). Со стороны вышеописанного показателя, приведенного к ЧСС 75 уд./мин, наибольшее значение данный показатель имеет в группе со скрытой АГ, при этом он близок к таковому у женщин со стойкой АГ и различия между ними не достоверны. Alxao или центральный индекс отражения имел тенденцию к повышению от 1 группы нормотензивных женщин к 3 группе со скрытой АГ ($p_{1-3}=0,0349$) и далее к 4 группе со стойкой АГ ($p_{1-4}=0,0167$). При анализе периферического индекса отражения или Alx выявлено, что у женщин с различными фенотипами АГ данный показатель достоверно выше по сравнению с нормотоничными женщинами ($p_{1-2}=0,0212$, $p_{1-3}=0,0014$, $p_{1-4}=0,0112$). При оценке показателя PPA, приведенного к ЧСС 75 уд./мин, выявлены достоверные различия между носительницами скрытой и стойкой АГ и нормотензивными женщинами ($p_{1-3}=0,0092$, $p_{1-4}=0,0056$). Относительно данного показателя наблюдается его снижение, меньшее значение параметра наблюдётся в 4 группе со стойкой АГ.

В связи с полученными данными, мы провели корреляционный анализ между показателями артериальной ригидности и САДао и ДАДао в исследуемых группах. В результате выявлено (рис. 1, 3, 4), что имеется обратная зависимость с различной силой связи между указанными показателями у женщин с такими фенотипами АГ, как нормотензия, скрытая и стойкая АГ. У женщин из груп-

пы сравнения с группой гипертензии "белого халата" связь положительная, однако не везде достоверная (рис. 2).

Корреляционный анализ показателя RWVao с ИМТ, а также с ОТ (табл. 2) у всех исследуемых женщин (n=104) выявил, что имеется положительная высокозначимая связь, причем как с приведенным RWVao к ЧСС 75 уд./мин, так и неприведенным его вариантом. Показатель Alxao не имеет достоверной связи с ИМТ и ОТ. Однако периферический Alx имеет достоверную отрицательную связь с указанными антропометрическими параметрами. Рассматривая группы с разными фенотипами АГ по результатам корреляционного анализа, выявляется та же закономерность — МТ и ОТ в той или иной мере связаны с RWVao (связь достоверная и положительная). Относительно Alx достоверная отрицательная связь выявлена с ОТ у женщин с нормотонией и скрытой АГ, с ИМТ у женщин со скрытой АГ. При оценке связи ASI обнаружена его положительная достоверная связь как с ИМТ, так и с ОТ. У женщин из группы со стойкой АГ выявлена умеренная положительная связь ASI с ИМТ и ОТ.

Обсуждение

На протяжении своей жизни женщины потенциально подвергаются уникальным изменениям, связанным с их полом, которые могут повлиять на риск развития у них гипертензии [11]. Длительное время принято было считать, что на популяционном уровне у женщин гипертензия развивается в более позднем возрасте, чем у мужчин. Однако последние данные показывают, что сосудистые заболевания у женщин развиваются не только раньше, но и прогрессируют

по сравнению с мужчинами быстрее, причем начиная с раннего возраста [12]. Этот половой диморфизм проявляется довольно рано, и он может подготовить почву для ССЗ в более позднем возрасте, которые манифестируют позже, чем у мужчин и протекают тяжелее.

В литературе описан так называемый "сосудистый" фенотип гипертонии, который характерен именно для женщин и проявляется повышенным периферическим сосудистым сопротивлением, увеличением AIx_{ao} и скорости пульсовой волны в аорте [13]. Мы же выявили, что параметры СЖ имели наибольшее значение в группах не только со стойкой, но и со скрытой АГ.

Интерес при этом представляют параметры как периферической, так и центральной гемодинамики, а также и показатели СЖ. Жесткость аорты, измеряемая с помощью каротидно-фemorального PWV, является надежным независимым прогностическим фактором будущих ССЗ и их осложнений, а также повышает клиническую ценность стратификации риска ССЗ [14]. Метаанализ индивидуальных данных 17635 участников из 16 исследований показал, что скорость пульсовой волны в аорте была связана с повышением риска развития ишемической болезни сердца, инсульта и ССЗ, не приводящих к летальному исходу, на 23, 28 и 30%, соответственно, после учёта всех традиционных ФР ССЗ [14].

При этом несомненна важность своевременного выявления различных ФР, в частности, увеличения МТ в молодом возрасте для прогнозирования риска развития АГ и её осложнений в дальнейшей перспективе. Так, в одном из исследований было выявлено, что наличие избыточной МТ в молодом возрасте, а также быстрый набор веса в период от 20 до 30 лет приводит в дальнейшем к развитию АГ [15].

В поперечном зарубежном исследовании было выявлено, что центральное ожирение, измеряемое по ОТ, является независимым фактором, влияющим на жесткость артерий, при этом влияние общего ожирения, измеряемого по ИМТ, зависит от метаболического статуса [15]. Наши данные согласуются с вышеописанными в контексте взаимосвязи артериальной ригидности с такими показателями, как ИМТ и ОТ. Последний показатель, как считают некоторые авторы [16], обладает наибольшим предсказательным потенциалом в отношении долгосрочного увеличения PWV. Результаты проведенного нами корреляционного анализа ИМТ и ОТ с некоторыми показателями СЖ показывают наличие как прямой, так и обратной связи между ними.

Для лучшего понимания этих данных следует обратиться к недавно описанному в отечественной литературе молодёжному "парадоксу ожирения" [17], который заключается в снижении СЖ у лиц в возрасте 18–25 лет при увеличении их МТ. Причём такой феномен происходит несмотря на повышение АД и ухудшение метаболического профиля у молодых людей. С учётом данных педиатрических исследований авторы объясняют обнаруженное явление физиологическим адаптивным механизмом со стороны артериальной стенки в ответ на своеобразный тренирующий эффект самого ожирения на сердечно-сосудистую систему. Судя по литературе такой эффект носит временный характер и по этой причине имеет название "медового месяца" в течении самого ожирения. Отталкиваясь от этих данных, полученные результаты корреляционного анализа у представленных женщин в возрасте от 18 до 35 лет можно трактовать с позиций состояния адаптационных ресурсов артериальной стенки на разных участках сердечно-сосудистого ложа — их истощения к этому возрасту на уровне аорты (положительная высокодостоверная связь между ИМТ и ОТ с параметрами СЖ) и сохранение адаптивных возможностей у менее крупных артерий (отрицательная достоверная связь). Описанные возрастные особенности формирования кардиометаболической патологии на самом раннем этапе её развития требуют дальнейшего совершенствования системы профилактических мероприятий у молодёжи, включая молодых женщин с избыточной МТ и ожирением.

Заключение

Проведение СМАД у всех молодых женщин с избыточной МТ и ожирением независимо от уровня офисного АД для своевременного выявления скрытой АГ является необходимым мероприятием. При этом представленные данные инструментальной оценки сердечно-сосудистой деятельности у указанного контингента лиц явно говорят о том, что на традиционном СМАД нельзя останавливаться, надо также оценивать центральную гемодинамику, т.к. она более значима для развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и СЖ, поскольку повышенная артериальная ригидность, начиная с доклинического этапа течения ССЗ, расценивается как предиктор их неблагоприятного исхода.

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

Литература/References

1. Russian Statistical Yearbook. 2021: Stat.sat./Rosstat. M., 2021. 692 p. (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2021: Стат.сб./Росстат. М., 2021. 692 с. ISBN: 978-5-9906962-5-9.
2. Shalnova SA, Deev AD, Balanova JA, et al. Twenty-year trends in obesity and arterial hypertension and their associations in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):4-10. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10.
3. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392(10159):1736-88. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
4. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Simkhes EV, et al. Risk factor profile and vascular stiffness in young people living in the North Caucasian Federal District according to remote survey and angiography screening. Profilakticheskaya Meditsina. 2023;26(2):86-93. (In Russ.) Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Симхес Е.В. и др. Профиль факторов риска и сосудистая жесткость у лиц молодого возраста, проживающих в Северо-Кавказском федеральном округе, по данным дистанционного опроса и ангиологического скрининга. Профилактическая медицина. 2023;26(2):86-93. doi:10.17116/profmed20232602186.
5. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, et al. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(9):1237-63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012.
6. Ferrari S, Pesce M. Stiffness and Aging in Cardiovascular Diseases: The Dangerous Relationship between Force and Senescence. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3404. doi:10.3390/ijms22073404.
7. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation. 2006;113(5):657-63. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235.
8. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vascular health and risk management. 2008;4(3):547-52. doi:10.2147/vhrm.s1094.
9. Coutinho T, Yam Y, Chow BJW, et al. Sex Differences in Associations of Arterial Compliance With Coronary Artery Plaque and Calcification Burden. Journal of the American Heart Association. 2017;6(8): e006079. doi:10.1161/JAHA.117.006079.
10. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
11. Ghazi L, Bello NA. Hypertension in Women Across the Lifespan. Current atherosclerosis reports. 2021;23(8):43. doi:10.1007/s11883-021-00941-4.
12. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. JAMA Cardiol. 2020;5:19-26. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306.
13. Nardin C, Maki-Petaja KM, Miles KL, et al. Cardiovascular Phenotype of Elevated Blood Pressure Differs Markedly Between Young Males and Females: The Enigma Study. Hypertension. 2018;72(6):1277-84. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.1119.
14. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
15. Huang W, Gan Z, Gao Z, et al. Discrepancies between general and central obesity in arterial stiffness: observational studies and Mendelian randomization study. BMC Med. 2024;22(1):325. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063.
16. Morrell CH, Canepa M, Wright J, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013;62(5):934-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
17. Evseyeva ME, Sergeeva OV, Rusidi AV, et al. Youth obesity paradox from the perspective of vascular stiffness, blood pressure and metabolic status. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(5):5739. (In Russ.) Евсеева М.Е., Сергеева О.В., Русиди А.В. и др. Молодёжный "парадокс ожирения" с позиций сосудистой жёсткости, уровня артериального давления и метаболического статуса. Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5739. doi:10.15829/1560-4071-2024-5739.

Характеристика отдельных биомаркеров и их прогностическая роль при различных вариантах развития острого коронарного синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией

Лунина А. В., Попова Л. Л., Константинов Д. Ю.

Цель. На основании изучения отдельных биомаркеров у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в сочетании с острым коронарным синдромом (ОКС) разработать способ прогнозирования варианта его развития.

Материал и методы. В исследование были включены больные с тяжелым течением COVID-19 и наличием ОКС ($n=104$) трех вариантов его развития: подгруппа 1 ($n=35$) — нестабильная стенокардия (НС); подгруппа 2 ($n=34$) — инфаркт миокарда (ИМ) без подъема ST (ИМбпST); подгруппа 3 ($n=35$) — ИМ с подъемом ST (ИМнST).

Результаты. У больных COVID-19 с ОКС был: зарегистрирован значительный объем поражения легких по КТ (%) — 45,00 (35,00; 55,00), высокие баллы по реанимационным шкалам тяжести: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) и SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), а также повышенные значения С-реактивного белка, (мг/л) — 129,60 (74,55; 198,68), креатинфосфокиназы (КФК) (Е/л) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), лактатдегидрогеназы (Е/л) — 1117,50 (711,25; 1458,00), тропонина (нг/л) — 82,50 (63,00; 119,50) и ферритина (нг/л) — 965,50 (757,25; 1222,50). Среди показателей цитокинового спектра были зарегистрированы как повышенные значения: интерлейкина (ИЛ)-1 β (пг/мл) — 8,94 (8,48; 9,50); так и сниженные: ИЛ-4 (пг/мл) — 10,52 (10,01; 10,91); ИЛ-10 (пг/мл) — 85,11 (83,02; 87,98); интерферона- γ (пг/мл) — 9,27 (8,58; 9,85). В подгруппе с ИМнST установлены самые высокие баллы SOFA (Me=18,00; $p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}<0,001$) и SAPS II (Me=25,00; все $p<0,001$). У пациентов с НС содержание общего белка в крови было выше ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,003$), а уровень С-реактивного белка и КФК — ниже (все $p<0,001$), чем в подгруппах сравнения, а также зарегистрированы самые высокие значения ИЛ-4 (Me=10,91 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-10 (Me=86,60; $p=0,002$), интерферона- γ (Me=9,75; пг/мл, $p_{1-2}=0,002$ и $p_{1-3}<0,001$) и наиболее низкие — ИЛ-1 β (Me=8,51 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-6 (Me=14,90 пг/мл; $p<0,001$), фактора некроза опухолей- α (Me=22,21 пг/мл, $p_{1-3}=0,009$).

Заключение. Основной вклад в прогнозирование разделения групп НС и ИМ внесли шкалы SAPS II и ИЛ-1 β , в меньшей степени КФК и ИЛ-6; для уточнения варианта ИМ (с подъемом и без подъема ST-сегмента) — шкалы SOFA и ИЛ-6. Полученные дискриминантные модели имеют чувствительность 97% и 91%, а специфичность 97% и 85%, соответственно.

Ключевые слова: COVID-19, острый коронарный синдром, цитокины, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Научная работа выполнена в соответствии с комплексной межведомственной федеральной научно-исследовательской программой

по теме "Фундаментальные клиничко-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией" № госрегистрации АААА-А20-120071490075-0, от 14 июля 2020г.

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

Лунина А. В. * — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и СМП ИПО, ORCID: 0000-0002-3182-2109, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, Директор института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6177-8487.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

a.v.lunina@samsmu.ru

КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, НС — нестабильная стенокардия, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом ST, ИФН- γ — интерферон- γ , КФК — креатинфосфокиназа, СРБ — С-реактивный белок, ФНО- α — фактор некроза опухолей- α , COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SOFA — Sepsis-related Organ Failure, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score.

Рукопись получена 03.02.2025

Рецензия получена 25.03.2025

Принята к публикации 14.06.2025



Для цитирования: Лунина А. В., Попова Л. Л., Константинов Д. Ю. Характеристика отдельных биомаркеров и их прогностическая роль при различных вариантах развития острого коронарного синдрома у больных новой коронавирусной инфекцией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6280. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6280. EDN: HNPV5Q

Characteristics of individual biomarkers and their prognostic role in various variants of acute coronary syndrome development in patients with a new coronavirus infection

Lunina A. V., Popova L. L., Konstantinov D. Yu.

Aim. Based on the study of individual biomarkers in patients with a coronavirus disease 2019 (COVID-19) in combination with acute coronary syndrome (ACS), to develop a method for predicting the course type.

Material and methods. The study included patients with severe COVID-19 and ACS ($n=104$) of three variants: subgroup 1 ($n=35$) — unstable angina (UA); subgroup 2 ($n=34$) — non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI); subgroup 3 ($n=35$) — ST-elevation MI (STEMI).

Results. In patients with COVID-19 and ACS, the following was observed: a significant lung damage according to computed tomography (%) — 45,00 (35,00; 55,00), high scores on intensive care severity scales: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) and SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), as well as elevated values of C-reactive protein (mg/l) — 129,60 (74,55; 198,68), creatine phosphokinase (CPK) (U/l) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), lactate dehydrogenase (U/l) — 1117,50 (711,25;

1458,00), troponin (ng/l) — 82,50 (63,00; 119,50) and ferritin (ng/l) — 965,50 (757,25; 1222,50). Among the cytokine profile parameters, both increased (interleukin (IL)-1 β (pg/ml) — 8,94 (8,48; 9,50)) and decreased (IL-4 (pg/ml) — 10,52 (10,01; 10,91); IL-10 (pg/ml) — 85,11 (83,02; 87,98); interferon- γ (pg/ml) — 9,27 (8,58; 9,85)) values were recorded. In the subgroup with STEMI, the highest SOFA (Me=18,00; $p_{1-3}=0,003$ and $p_{2-3}<0,001$) and SAPS II (Me=25,00; all $p<0,001$) scores were found. In patients with UA, the blood total protein content was higher ($p_{1-2}<0,001$ and $p_{1-3}=0,003$), and the level of C-reactive protein and CPK was lower ($p<0,001$ for all) than in the comparison subgroups. In addition, these patients had highest values of IL-4 (Me=10,91 pg/ml; $p<0,001$), IL-10 (Me=86,60; $p=0,002$), interferon- γ (Me=9,75; pg/ml, $p_{1-2}=0,002$ and $p_{1-3}<0,001$) and the lowest levels of IL-1 β (Me=8,51 pg/ml; $p<0,001$), IL-6 (Me=14,90 pg/ml; $p<0,001$), tumor necrosis factor- α (Me=22,21 pg/ml, $p_{1-3}=0,009$).

Conclusion. The main contribution to divided prediction of UA and MI was made by the SAPS II score and IL-1 β , and to a lesser extent by CPK and IL-6. To clarify the MI variant (with and without ST-segment elevation) — the SOFA scale and IL-6 contribution was significant. The obtained discriminant models have a sensitivity of 97% and 91%, and a specificity of 97% and 85%, respectively.

Keywords: COVID-19, acute coronary syndrome, cytokines, prognosis.

Relationships and Activities. The work was carried out in accordance with the comprehensive interdepartmental federal research program "Fundamental clinical, pathogenetic and epidemiological aspects of COVID-19: an interdisciplinary approach to the prevention, diagnosis, treatment and subsequent rehabilitation of patients with coronavirus infection". State registration number AAAA-A20-120071490075-0, dated July 14, 2020.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Lunina A. V.* ORCID: 0000-0002-3182-2109, Popova L. L. ORCID: 0000-0003-0549-361X, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487.

*Corresponding author: a.v.lunina@samsmu.ru

Received: 03.02.2025 **Revision Received:** 25.03.2025 **Accepted:** 14.06.2025

For citation: Lunina A. V., Popova L. L., Konstantinov D. Yu. Characteristics of individual biomarkers and their prognostic role in various variants of acute coronary syndrome development in patients with a new coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6280. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6280. EDN: HNPVSO

Ключевые моменты

- У пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) уровень тропонина повышается вне зависимости от наличия или отсутствия острого коронарного синдрома (ОКС).
- У больных COVID-19 с развитием ОКС в зависимости от его варианта (нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда (ИМ)) установлены наиболее информативные параметры: SAPS II и интерлейкин (ИЛ)-1 β ; для прогнозирования исхода ОКС была построена логистическая модель с чувствительностью 97% и специфичностью 97%.
- У больных COVID-19, осложненным ИМ, при уточнении его варианта (с подъемом и без подъема ST-сегмента) основное значение имели шкала SOFA и ИЛ-6, при этом модель прогнозирования вариантов ИМ имела чувствительность 91% и специфичность 85%.

Key messages

- In patients with severe course of coronavirus disease 2019 (COVID-19), the troponin level increases regardless of the presence of acute coronary syndrome (ACS).
- In patients with COVID-19 with ACS, depending on variant (unstable angina and myocardial infarction (MI)) the most informative parameters were established (SAPS II and interleukin (IL)-1 β). To predict the outcome of ACS, a logistic model with a sensitivity of 97% and a specificity of 97% was created.
- In patients with COVID-19 complicated by MI, when specifying variant (with and without ST-segment elevation), the SOFA score and IL-6 were of primary importance, while the model for predicting MI variants had a sensitivity of 91% and a specificity of 85%.

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) из 670 млн заболевших в мире умерло ~7 млн¹. В России число летальных случаев от COVID-19 превысило 400 тыс. случаев². Неблагоприятные исходы COVID-19 часто являлись следствием развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в т.ч. в виде острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Частота госпитализаций больных по поводу ОКС прогрессивно увеличивалась с каждой последующей волной COVID-19 [2, 3]. Своевременная диагностика ОКС и адекватное лечение улучшают исход заболевания [4]. Однако при сочетании двух событий: COVID-19 и ОКС, симптомы тяжелой формы коронавирусной инфекции: боли в грудной клетке, дыхательная недостаточность,

гипотония — часто маскируют ОКС, при этом лабораторные критерии (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ферритин) неспецифичны и даже тропониновый тест не всегда специфичен, его реакция может запаздывать, а появление — не говорит о характере повреждения миокарда [5, 6]. Запускающим цепочку событий, ведущих к ОКС, безусловно, является несбалансированная работа про- и противовоспалительных цитокинов. Среди цитокинов и биохимических показателей, доступных в практическом здравоохранении, мы провели научный поиск по выявлению ранних и высокоинформативных биомаркеров, с возможностью их использования для предотвращения негативного сценария формирования и прогрессирования ОКС.

Цель работы: на основании изучения отдельных биомаркеров у больных COVID-19 в сочетании с ОКС разработать способ прогнозирования варианта его развития.

Материал и методы

В открытое сплошное проспективное нерандомизированное исследование методом параллель-

¹ <https://covid.observer>.

² <https://horosho-tam.ru/rossiya/coronavirus>.

ных групп были включены больные с тяжелым течением COVID-19 в сочетании с ОКС (n=104), последовательно поступавшие в ковидный госпиталь СамГМУ в период 2022г, во время доминирования варианта "Омикрон". Диагностика COVID-19 и лечение пациентов проводилось согласно временным методическим рекомендациям "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", действующим на тот период³. Были сформированы подгруппы наблюдения в зависимости от вариантов развития ОКС: подгруппа 1 (n=35) — нестабильная стенокардия (НС); подгруппа 2 (n=34) — инфаркт миокарда (ИМ) без подъема ST (ИМбпST); подгруппа 3 (n=35) — ИМ с подъемом ST (ИМпST). Диагноз ОКС и его лечение соответствовало стандартам, разработанным европейским и российским обществом кардиологов [7, 8]. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины от 20 до 90 лет с тяжелой формой COVID-19 и признаками ОКС, при наличии подписанного добровольного информированного согласия. Критерии не включения: пациенты с сопутствующими тяжелыми онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, терминальной соматической патологией, ко-инфекциями (вирусный гепатит В, С, ВИЧ-инфекция), психическими расстройствами, а также беременностью и отказом от обследования.

Всем пациентам был выполнен полный спектр исследований, согласно действующим рекомендациям по COVID-19 и ОКС. Концентрацию цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) — определяли с использованием диагностических наборов (R and D Diagnostics Inc., США) с чувствительностью 1 пг/мл. Компьютерная томография (КТ) проводилась на томографе GE Revolution. Ежедневно всем пациентам выполнялась электрокардиография аппаратом Аксион ЭКЗТЦ-3/6-04. Для объективной и динамической оценки тяжести состояния пациента использовали две шкалы: оценка органной недостаточности SOFA (Sepsis-related Organ Failure) и шкала SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) — упрощенная шкала острых физиологических состояний SAPS.

Статистический анализ данных выполняли в среде пакета SPSS 25.0. Описательные статистики представлены в виде среднего и стандартного отклонения: $M \pm SD$, либо в виде медианы и квартилей: Me (Q1; Q3). Применяли критерий Манна-Уитни, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, хи-квадрат Пирсона, дискриминантный анализ. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета. До включения у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Пациенты с тяжелым течением COVID-19 в сочетании с ОКС, включенные в исследование, были представлены лицами обоего пола (мужчин 43,3%), средний возраст составил $62,18 \pm 14,41$ лет. Результаты биохимического исследования крови, цитокинового спектра, реанимационного статуса были следующими: зарегистрирован значительный объем поражения легких по КТ (%) — 45,00 (35,00; 55,00), высокие баллы по реанимационным шкалам тяжести: SOFA — 16,00 (14,00; 18,00) и SAPS II — 21,00 (17,00; 24,00), а также повышенные значения СРБ (мг/л) — 129,60 (74,55; 198,68), креатинфосфокиназа (КФК) (Е/л) — 1986,50 (1204,50; 2163,00), лактатдегидрогеназы (Е/л) — 1117,50 (711,25; 1458,00), тропонина (нг/л) — 82,50 (63,00; 119,50) и ферритина (нг/л) — 965,50 (757,25; 1222,50). Среди показателей цитокинового спектра были зарегистрированы как повышенные значения: ИЛ-1 β (пг/мл) — 8,94 (8,48; 9,50); так и сниженные: ИЛ-4 (пг/мл) — 10,52 (10,01; 10,91); ИЛ-10 (пг/мл) — 85,11 (83,02; 87,98); ИФН- γ (пг/мл) — 9,27 (8,58; 9,85).

В подгруппах по варианту развития ОКС отличий по возрасту и полу не установлено. Средний возраст (лет) составил: в подгруппе НС — $59,94 \pm 12,22$, в подгруппе ИМбпST — $63,47 \pm 13,33$, в подгруппе ИМпST — $63,17 \pm 17,31$; доля мужчин в подгруппах: НС — 37,1%, ИМбпST — 50%, ИМпST — 42,9%, $p = 0,558$. Результаты анализа изучаемых параметров у пациентов в подгруппах, согласно варианту развития ОКС, представлены в таблицах 1-3.

По результатам оценки реанимационного статуса по двум шкалам SOFA и SAPS II наиболее тяжелые больные регистрировались в подгруппе с ИМпST: Me=18,00 ($p_{1-3}=0,003$ и $p_{2-3}<0,001$) и Me=25,00 (все $p<0,001$). При исследовании КТ легких наименьший объем поражения (Me=40%) был у пациентов с НС ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,007$).

В подгруппе с НС содержание общего белка в крови было выше ($p_{1-2}<0,001$ и $p_{1-3}=0,003$), а уровень СРБ и КФК — ниже (все $p<0,001$), чем в подгруппах сравнения.

У больных подгруппы с НС зарегистрированы самые высокие значения ИЛ-4 (Me=10,91 пг/м; $p<0,001$), ИЛ-10 (Me=86,60; $p=0,002$), ИФН- γ (Me=9,75; пг/мл, $p_{1-2}=0,002$ и $p_{1-3}<0,001$) и наиболее низкие — ИЛ-1 β (Me=8,51 пг/мл; $p<0,001$), ИЛ-6 (Me=14,90 пг/мл; $p<0,001$), ФНО- α (Me=22,21; пг/мл, $p_{1-3}=0,009$).

³ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)" версия 13, 14, 15, 16, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2023. с. 1-210.

Таблица 1

**Характеристика основных изучаемых показателей
у больных COVID-19 с ОКС в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Возраст	63,00 (54,00; 65,00)	64,50 (55,75; 76,25)	64,00 (53,00; 78,00)	0,300	0,158	0,204	0,933
SpO ₂	95,00 (92,00; 97,00)	95,00 (93,00; 96,00)	93,00 (90,00; 97,00)	0,178	0,804	0,145	0,085
Шкала SOFA	16,00 (14,00; 17,00)	15,00 (14,00; 16,25)	18,00 (16,00; 19,00)	<0,001	0,072	0,003	<0,001
Шкала SAPS II	16,00 (15,00; 18,00)	21,00 (20,00; 24,00)	25,00 (24,00; 27,00)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КТ лёгких, % поражения	40,00 (35,00; 45,00)	47,50 (40,00; 60,00)	45,00 (40,00; 60,00)	0,001	<0,001	0,007	0,721

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КТ — компьютерная томография, НС — нестабильная стенокардия, SpO₂ — сатурация, SOFA — Sepsis-related Organ Failure, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score.

Таблица 2

**Характеристика основных биохимических показателей
у больных COVID-19 с ОКС в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Общий белок, г/л	63,80 (59,40; 69,90)	53,55 (47,90; 58,10)	57,20 (51,00; 66,00)	<0,001	<0,001	0,003	0,021
СРБ, мг/л	76,00 (35,20; 129,70)	167,65 (76,80; 295,75)	157,80 (124,20; 207,70)	<0,001	<0,001	<0,001	0,820
КФК, Ед/л	1179,00 (765,00; 1504,00)	2016,00 (1698,00; 2456,00)	2123,00 (2047,00; 2324,00)	<0,001	<0,001	<0,001	0,235
ЛДГ, Ед/л	825,00 (512,00; 1442,00)	1214,50 (701,00; 1456,00)	1157,00 (912,00; 1598,00)	0,037	0,425	0,011	0,100
Тропонин, нг/л	81,00 (62,00; 111,00)	84,50 (63,25; 103,00)	81,00 (63,00; 131,00)	0,622	0,820	0,315	0,548
Ферритин, нг/мл	967,00 (812,00; 1395,00)	919,50 (652,25; 1093,00)	1020,00 (815,00; 1260,00)	0,154	0,098	0,589	0,103

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, КФК — креатинфосфокиназа, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НС — нестабильная стенокардия, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

**Характеристика изучаемых показателей цитокинового спектра
у больных COVID-19 с ОКС, в зависимости от варианта его разрешения**

Показатели	НС (подгруппа 1), Me (Q1; Q3), n=35	ИМбпST (подгруппа 2), Me (Q1; Q3), n=34	ИМпST (подгруппа 3), Me (Q1; Q3), n=35	p-значения			
				p _{K-y}	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ИЛ-1β, пг/мл	8,51 (8,25; 8,92)	8,92 (8,54; 9,40)	9,48 (9,03; 9,86)	<0,001	0,011	<0,001	0,013
ИЛ-2, пг/мл	0,05 (0,04; 0,08)	0,08 (0,04; 0,12)	0,08 (0,05; 0,10)	0,056	0,032	0,055	0,532
ИЛ-4, пг/мл	10,91 (10,63; 11,23)	10,54 (10,09; 10,88)	10,01 (9,55; 10,50)	<0,001	0,009	<0,001	0,002
ИЛ-10, пг/мл	86,60 (84,22; 89,68)	86,97 (83,12; 88,46)	83,64 (80,38; 85,69)	<0,001	0,280	<0,001	0,002
ИФН-γ, пг/мл	9,75 (9,36; 11,41)	9,11 (8,64; 9,81)	8,67 (7,95; 9,17)	<0,001	0,002	<0,001	0,005
ФНО-α, пг/мл	22,21 (21,46; 23,92)	23,22 (21,34; 24,83)	24,40 (21,62; 25,90)	0,020	0,225	0,009	0,068
ИЛ-6, пг/мл	14,90 (13,90; 15,50)	15,09 (13,70; 15,95)	16,31 (15,50; 16,88)	<0,001	0,334	<0,001	<0,001

Примечание: p_{K-y} — статистическая значимость различий трех групп в целом по дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса, далее приведены межгрупповые сравнения.

Сокращения: ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ИЛ-2 — интерлейкин-2, ИЛ-4 — интерлейкин-4, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом ST, ИФН-γ — интерферон-γ, НС — нестабильная стенокардия, ФНО-α — фактора некроза опухолей-α.

Для прогнозирования одного из трех возможных вариантов развития ОКС был применен линейный дискриминантный анализ. В построенный классификатор вошли пять показателей: шкалы SOFA, SAPS II, активность КФК, концентрации ИЛ-1β

и ИЛ-6. Модель значима в целом: статистика лямбда Уилкса $\lambda=0,692$, $p<0,001$.

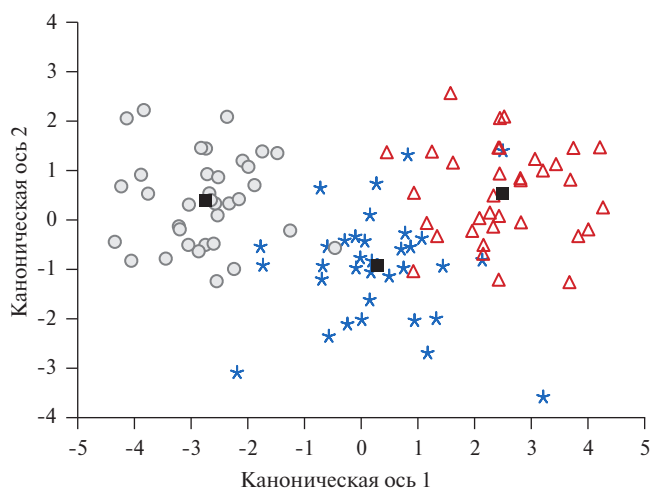
В таблице 4 приведены структурные коэффициенты, отражающие корреляции между признаками, по которым ведется классификация, и новыми ка-

Таблица 4

**Структурные и стандартизованные канонические коэффициенты
в модели дискриминантного анализа прогнозирования развития ОКС**

Показатели в дискриминантной модели	Структурные коэффициенты		Стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты	
	Ось 1	Ось 2	Ось 1	Ось 2
Шкала SAPS II	0,813	0,008	0,836	0,028
ИЛ-1 β	0,218	0,077	0,372	0,141
Шкала SOFA	0,126	0,666	0,032	0,740
КФК	0,385	-0,557	0,376	-0,616
ИЛ-6	0,289	0,489	0,311	0,314

Сокращения: ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β , ИЛ-6 — интерлейкин-6, КФК — креатинфосфокиназа, SAPS II — Simplified Acute Physiology Score, SOFA — Sepsis-related Organ Failure.



Группа
○ НС
★ ИМбпСТ
△ ИМпСТ
■ Центроиды групп

Рис. 1. Скаттерграмма наблюдений при различных вариантах развития ОКС в пространстве новых переменных — канонических осей.

Сокращения: ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема ST, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом ST, НС — нестабильная стенокардия.

ноническими осями и стандартизованные канонические дискриминационные коэффициенты, существенно близкие к стандартизованным регрессионным коэффициентам.

Распределение наблюдений в пространстве новых признаков или канонических осей приведено на рисунке 1. Первая ось объясняет 91,5% дисперсии, вторая — 8,5% дисперсии.

Основной вклад в прогнозирование варианта развития ОКС (НС и ИМ) у больных COVID-19 внесли шкала SAPS II и ИЛ-1 β , в меньшей степени КФК и ИЛ-6. В разделение больных ИМ на варианты с подъемом и без подъема ST-сегмента сыграли роль шкала SOFA и ИЛ-6. Дискриминантная модель обладает чувствительностью 97% и специфичностью 97%.

Не было ни одного случая ошибочной классификации НС и ИМпСТ. Однако качество прогнозирования разных видов ИМ оказалось хуже, где наблюдалось по 3 ложноположительных и ложноотрицательных результата. Соответственно, точность дифференцировки более тяжелого варианта ИМ с подъемом сегмента ST от варианта без подъема ST имела чувствительность 91% и специфичность 85%.

Для проверки модели на устойчивость группы больных были разделены на обучающие и тестовые выборки с помощью генератора случайных чисел. Больные каждой из групп (НС, n=28; ИМбпСТ, n=27; ИМпСТ, n=28) входили в обучающие выборки и по 7 человек рассматривались как тестовые. Методом пошагового отбора выбирались подходящие переменные, а затем по ним рассчитывались вероятности принадлежности к тому или иному варианту развития ОКС, как для большей — обучающей выборки, так и для меньшей — тестовой. Было сделано несколько таких разделений. Во всех случаях получались сопоставимые результаты со схожим качеством прогноза: доли верных классификаций статистически сопоставимы.

Обсуждение

К развитию ОКС у больных COVID-19 ведет комплекс причин: от цитокинового и гемостатического дисбаланса, вазоконстрикции и активации коагуляционного каскада, нарушения фибринолиза, образования микротромбов, разрыва бляшек до развития полиорганной недостаточности [9-12]. Но вне зависимости от ведущего фактора, основным патогенетическим механизмом осложненного течения COVID-19 является дисбаланс иммунореактивности. Запуск цитокинового каскада ведет к пролиферации и гиперактивности Т-клеток, макрофагов, натуральных киллеров, с последующей гиперпродукцией хемокинов и цитокинов. Именно цитокины инициируют снижение коронарного кровотока, способствуя микротромбообразованию и дестабилизации атеросклеротических бляшек [13]. Отдельные исследовате-

ли указывают на необходимость взвешенного подхода к интерпретации результатов исследования тропонина при диагностике ОКС, ввиду его неспецифичности, особенно, у острого инфекционного больного [14]. При поиске возможностей раннего прогнозирования ОКС и вариантов его развития у больных COVID-19 нами был использован комплексный подход, включающий данные объективного и инструментального обследования, лабораторные биомаркеры (в т.ч. цитокины). Были построены две логистические модели прогнозирования: варианта развития ОКС (НС или ИМ) и вариантов ИМбпST и ИМпST, с высокой чувствительностью и специфичностью.

Ряд исследователей предлагают прогнозирование развития ОКС у пациентов с ишемической болезнью сердца, однако изучаемые параметры либо сложно использовать в реальной клинической практике, либо они недостаточно чувствительны или специфичны. Есть модели, включающие данные клинического (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты) и биохимического (липидный спектр) анализа крови. Их преимуществом является доступность показателей, включенных в модели, но специфичность и чувствительность невысокие [15]. В другой работе в модели прогнозирования ОКС используются следующие показатели: уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида и sST2, которые сложно применить в реальной клинической практике [16]. В основе всех этих моделей лежит попытка установить взаимосвязь иммуновоспалительного синдрома с наличием ОКС без учета острого инфекционного процесса.

Описанные в доступной литературе модели по прогнозу ОКС у больных COVID-19 отличаются сложностью использования в практической медицине, т.к. определение у пациентов уровня церамидов не всегда возможно исследовать в реальной клинической практике [17]. Отдельные модели позволяют прогнозировать риск летальности при развитии ОКС у больных COVID-19 [18].

Особенностью предложенных нами моделей является возможность раннего прогнозирования ОКС у больных COVID-19 и доступность исследования предложенных показателей с высокой чувствительностью и специфичности. Кроме того, одна из моделей позволяет прогнозировать развитие не просто ОКС, но и варианты его развития.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило тяжелое течение COVID-19 у пациентов с ОКС. Раннее прогнозирование варианта ОКС при тяжелом течении COVID-19 может повысить эффективность лечения этой группы пациентов, но диагностика этого осложнения вызывает трудности. Поиск биомаркеров одного из трех возможных вариантов развития ОКС выявил пять показателей: шкалы SOFA, SAPS II, активность КФК, концентрации ИЛ-1β и ИЛ-6. Для модели прогнозирования возможного развития ОКС (НС и ИМ) при тяжелом течении COVID-19 были определены наиболее информативные показатели: SAPS II и концентрация ИЛ-1β. У больных COVID-19, осложненным ИМ, при уточнении его варианта (с подъемом и без подъема ST-сегмента) имели значение шкала SOFA и уровень ИЛ-6. Возможность прогнозирования вариантов развития ОКС у больных COVID-19 позволит корректировать лечение данных пациентов с целью улучшения исходов заболевания.

Отношения и деятельность. Научная работа выполнена в соответствии с комплексной межакадемальной федеральной научно-исследовательской программой по теме "Фундаментальные клиничко-патогенетические и эпидемиологические аспекты COVID-19: междисциплинарный подход к профилактике, диагностике, лечению и последующей реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией" № госрегистрации АААА-А20-120071490075-0, от 14 июля 2020г.

Литература/References

- Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. (In Russ.) Чашин М.Г., Горшков А.Ю., Драпкина О.М. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):2806. doi:10.15829/1728-8800-2021-2806.
- Sucato V, Sausa G, Gambino G, et al. The impact of coronavirus disease 2019 on acute coronary syndrome: Differences between epidemic waves. *Am Heart J Plus*. 2024;44:100422. doi:10.1016/j.ahjo.2024.100422.
- Kite TA, Pallikadavath S, Gale CP, et al. The Direct and Indirect Effects of COVID-19 on Acute Coronary Syndromes. *Heart Fail Clin*. 2023;19(2):185-96. doi:10.1016/j.hfc.2022.08.002.
- Namitokov AM, Ishvetskaya OP, Fetisova VI, et al. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3854. (In Russ.) Намиток А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И. и др. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3854. doi:10.15829/1560-4071-2020-3854.
- Izmazherova NV, Popov AA, Tsvetkov AI, et al. Clinical particulars of acute coronary syndrome course in patients with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023;51(5):290-300. (In Russ.) Измажорова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И. и др. Клинические особенности вариантов течения острого коронарного синдрома у пациентов с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2023;51(5):290-300. doi:10.18786/2072-0505-2023-51-033.
- Serebrennikov II, Kopylov PYU, Komarov RN, et al. Organizational and clinical aspects of acute coronary syndrome combined with a new coronavirus infection (SARS-COV-2). *Eurasian heart journal*. 2023;(2):6-11. (In Russ.) Серебренников И.И., Копылов Ф.Ю., Комаров Р.Н. и др. Организационные и клинические аспекты острого коронарного синдрома, сочетающегося с новой коронавирусной инфекцией (SARS-COV-2). Евразийский Кардиологический Журнал. 2023;(2):6-11. doi:10.38109/2225-1685-2023-2-6-11.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN: IVJCUK.

8. Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(5):6319. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(5): 6319. doi:10.15829/1560-4071-2025-6319. EDN: CXJUIB.
9. Levina JD, Markova AV. Acute coronary syndrome in patients with COVID-19 infection: analysis of clinical and laboratory indicators. In: *Innovations in Medicine and Pharmacy — 2023: proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, Minsk, (September-October 2023)*, ed. by Rubnikov S.P., V.A. Filonyuk V.A. Minsk: BSMU, 2023:718-222. (In Russ.) Левина Ю.Д., Маркова А.В. Острый коронарный синдром у пациентов с инфекцией COVID-19: анализ клинико-лабораторных показателей. В кн: *Инновации в медицине и фармации — 2023: сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, [сент.-окт. 2023г.] под ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка. Минск: БГМУ, 2023:718-722. ISBN: 978-985-21-1397-7.*
10. Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Рунов А.Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
11. Kounis NG, Gogos C, de Gregorio C, et al. "When," "Where," and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. *Balkan Med J*. 2024;41(1):7-22. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-10-25.
12. Boulos PK, Freeman SV, Henry TD, et al. Interaction of COVID-19 With Common Cardiovascular Disorders. *Circ Res*. 2023;132(10):1259-71. doi:10.1161/CIRCRESAHA.122.321952.
13. Alsaidan AA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. The potential role of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome and type 2 myocardial infarction (T2MI): Intertwining spread. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(3): e798. doi:10.1002/iid3.798.
14. Zamakhina OV, Mihajlova LV, Mazhbich SM, et al. Cardiac troponins: current understanding of clinical and prognostic significance in multidisciplinary hospital. Clinical review for general practice. 2023;4(7):40-8. (In Russ.) Замахина О.В., Михайлова Л.В., Мажбич С.М. и др. Сердечные тропонины: современное представление о клиническом и прогностическом значении в многопрофильном стационаре. Клинический разбор в общей медицине. 2023;4(7):40-8. doi:10.47407/kr2023.4.7.00285.
15. Tsivanyuk MM, Geltser BI, Shakhgelyan KI, et al. Parameters of complete blood count, lipid profile and their ratios in predicting obstructive coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5079. (In Russ.) Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови, липидного спектра и их соотношений в прогнозировании обструктивного поражения коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5079. doi:10.15829/1560-4071-2022-5079.
16. Yakovlev-Malykh NN. Evaluation of Diagnostic Informativity of New Laboratory Tests for Coronary Heart Disease Monitoring Based on the Use of Advanced Methods of Mathematical and Statistical Analysis. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2023;12(1): 51-69. (In Russ.) Яковлев-Малых Н.Н. Оценка диагностической информативности новых лабораторных тестов мониторинга ишемической болезни сердца на основании использования современных методов математико-статистического анализа. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2023;12(1):51-69. doi:10.34883/PI.2023.12.1.003.
17. Lozhkina NG, Gushchina OI, Basov NV, et al. Ceramides As Potential New Predictors of the Severity of Acute Coronary Syndrome in Conjunction with SARS-CoV-2 Infection. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53-60. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Гущина О.И., Басов Н.В. и др. Церамиды как потенциально новые предикторы тяжести течения острого коронарного синдрома в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2. *Acta Naturae*. 2024;16(2):53-60. doi:10.32607/actanaturae.27400.
18. Gushchina OI, Lozhkina NG, Basov NV, et al. Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects. *Atheroscler*. 2024;20(2):136-44. (In Russ.) Гущина О.И., Ложкина Н.Г., Басов Н.В. и др. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-COV-2: вызовы и перспективы. *Atheroscler*. 2024;20(2):136-44. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144.

Клиническая характеристика инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных: результаты многоцентрового ретроспективного исследования

Протасов К. В.¹, Черемных Т. Ю.¹, Бутуева Н. М.¹, Боковиков И. Ф.^{1,2}, Енисеева Е. С.¹, Храмцова Н. А.^{1,3}, Щербакова Н. В.⁴, Чуйко Е. С.²

Цель. В сравнительном аспекте представить клиническую характеристику острого инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в региональные сосудистые центры.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 5990 медицинских карт пациентов с ИМ, среди которых была выделена группа из 38 ВИЧ-инфицированных больных. Контрольная группа пациентов с ИМ без ВИЧ-инфекции (n=114) сформирована случайным образом. В группах сравнивали демографические данные, сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), клинические и инструментально-лабораторные показатели, характеризующие ИМ. Ассоциации характеристик ИМ с ВИЧ-статусом оценивали посредством однофакторной и многофакторной логистической регрессии с поправкой на пол, возраст, массу тела и сердечно-сосудистые ФР.

Результаты. Пациенты с ВИЧ-инфекцией, в отличие от ВИЧ-негативных, были моложе (медиана возраста 47 и 63 года, соответственно). У них были меньше индекс массы тела (23,9 и 27,7 кг/м²), ниже уровни в крови общего холестерина (4,6 и 5,1 ммоль/л), холестерина не-липопротеинов высокой плотности (3,4 и 3,9 ммоль/л), глюкозы (5,8 и 7,1 ммоль/л), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) (5,6 и 24,9 мг/л) и гемоглобина (139,5 и 149,0 г/л), выше уровень сердечного тропонина I (8,0 и 4,1 пг/мл). В группе ВИЧ чаще встречались передний ИМ (в 71,1% и 41,2%), поражение передней нисходящей артерии (ПНА) (в 70,4% и 43,0%), систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (в 36,8% и 20,2%), анемия (в 34,2% и 7,1%), реже — ожирение (в 7,9% и 31,6%) и трехсосудистое поражение (в 6,9% и 36,0%). ВИЧ-позитивные пациенты менее часто подвергались коронарной ангиопластике (68,4% и 93,9%). В скорректированной многофакторной регрессионной модели выявлены независимые ассоциации ВИЧ-инфекции с передним ИМ (отношение шансов [95% доверительный интервал] 3,06 [1,05-8,88]), поражением ПНА (3,5 [1,09-11,29]), трехсосудистым поражением (0,17 [0,03-0,92]), систолической дисфункцией ЛЖ (4,55 [1,37-15,13]), анемией (8,51 [1,73-41,94]) и вЧСРБ >5 мг/л (0,08 [0,01-0,49]).

Заключение. У ВИЧ-инфицированных пациентов с ИМ, получавших лечение в условиях регионального сосудистого центра, чаще встречались передний ИМ, поражение ПНА, систолическая дисфункция ЛЖ, анемия, ниже был уровень вЧСРБ крови, реже выявлялось трехсосудистое поражение. При этом пациенты с ВИЧ были моложе и имели меньше традиционных сердечно-сосудистых ФР, что предполагает наличие дополнительных ассоциированных с ВИЧ механизмов развития ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ВИЧ-инфекция, коронарография, коронарная артерия, систолическая дисфункция левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Иркутск; ²ОГБУЗ Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск; ³ГБУЗ Иркутская ордена Знак Почета

областная клиническая больница, Иркутск; ⁴ОГАУЗ Ангарская городская больница, Ангарск, Россия.

Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Черемных Т. Ю. — ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0009-0001-5450-4461, Бутуева Н. М. — ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0009-0002-3732-4829, Боковиков И. Ф.* — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики; врач-кардиолог кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0003-0721-9550, Енисеева Е. С. — к.м.н., доцент, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9069-3570, Храмцова Н. А. — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии; зав. кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с ОКС, ORCID: 0000-0002-4890-5197, Щербакова Н. В. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0009-0002-2320-1342, Чуйко Е. С. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с палатой реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-9838-6970.

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

АГ — артериальная гипертензия, АРТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГХЕ — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — интерквартильный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST электрокардиограммы, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, КА — коронарная артерия, КГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, ЛЖВ — люди, живущие с ВИЧ, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПНА — передняя нисходящая артерия, сТн — сердечный тропонин, ФР — фактор риска, ХС — холестерин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 06.09.2024

Рецензия получена 27.10.2024

Принята к публикации 13.12.2024



Для цитирования: Протасов К. В., Черемных Т. Ю., Бутуева Н. М., Боковиков И. Ф., Енисеева Е. С., Храмцова Н. А., Щербакова Н. В., Чуйко Е. С. Клиническая характеристика инфаркта миокарда у ВИЧ-инфицированных: результаты многоцентрового ретроспективного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(7):6119. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6119. EDN: OGBIMF

Clinical characteristics of myocardial infarction in HIV-infected patients: results of a multicenter retrospective study

Protasov K. V.¹, Cheremnykh T. Yu.¹, Butueva N. M.¹, Bokovikov I. F.^{1,2}, Eniseeva E. S.¹, Khramtsova N. A.^{1,3}, Shcherbakova N. V.⁴, Chuyko E. S.²

Aim. To compare the clinical characteristics of acute myocardial infarction (MI) in HIV-infected patients hospitalized in regional vascular centers.

Material and methods. This retrospective analysis included 5990 medical records of patients with MI, among which a group of 38 HIV-infected patients was identified. The control group of patients with MI without HIV infection (n=114)

was formed randomly. The groups were compared for demographic data, cardiovascular risk factors (RF), clinical and paraclinical parameters characterizing MI. Associations of MI characteristics with HIV status were assessed using univariate and multivariate logistic regression adjusted for sex, age, body weight and cardiovascular RFs.

Results. Patients with HIV infection, in contrast to HIV-negative patients, were younger (median age 47 and 63 years, respectively). They had a lower body mass index (23,9 and 27,7 kg/m²), lower blood levels of total cholesterol (4,6 and 5,1 mmol/L), non-high-density lipoprotein cholesterol (3,4 and 3,9 mmol/L), glucose (5,8 and 7,1 mmol/L), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (5,6 and 24,9 mg/L) and hemoglobin (139,5 and 149,0 g/L), and higher levels of cardiac troponin I (8,0 and 4,1 pg/ml). In the HIV group, anterior MI (71,1% and 41,2%), left anterior descending artery (LAD) involvement (70,4% and 43,0%), left ventricular (LV) systolic dysfunction (36,8% and 20,2%), anemia (34,2% and 7,1%) were more common, while obesity (7,9% and 31,6%) and three-vessel disease (6,9% and 36,0%) were less common. HIV-positive patients underwent coronary angioplasty less often (68,4% and 93,9%). In the adjusted multivariable regression model, independent associations of HIV infection with anterior MI (odds ratio [95% confidence interval] 3,06 [1,05-8,88]), LAD involvement (3,5 [1,09-11,29]), three-vessel disease (0,17 [0,03-0,92]), LV systolic dysfunction (4,55 [1,37-15,13]), anemia (8,51 [1,73-41,94]), and hsCRP >5 mg/L (0,08 [0,01-0,49]) were found.

Conclusion. In HIV-infected patients with MI treated in a regional vascular center, anterior MI, LAD disease, LV systolic dysfunction, anemia were more common, blood hsCRP levels were lower, and three-vessel disease was detected less often. Moreover, HIV-infected patients were younger and had fewer traditional cardiovascular risk factors, which suggests additional HIV-associated mechanisms of MI development.

Keywords: myocardial infarction, HIV infection, coronary angiography, coronary artery, left ventricular systolic dysfunction.

Relationships and Activities: none.

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk; ²Irkutsk City Clinical Hospital № 1, Irkutsk; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk; ⁴Angarsk City Hospital, Angarsk, Russia.

Protasov K.V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Cheremnykh T. Yu. ORCID: 0009-0001-5450-4461, Butueva N.M. ORCID: 0009-0002-3732-4829, Bokovikov I.F.* ORCID: 0000-0003-0721-9550, Eniseeva E.S. ORCID: 0000-0002-9069-3570, Khramtsova N.A. ORCID: 0000-0002-4890-5197, Shcherbakova N.V. ORCID: 0009-0002-2320-1342, Chuyko E.S. ORCID: 0000-0002-9838-6970.

*Corresponding author:
ivan_cardiologist@mail.ru

Received: 06.09.2024 **Revision Received:** 27.10.2024 **Accepted:** 13.12.2024

For citation: Protasov K.V., Cheremnykh T.Yu., Butueva N.M., Bokovikov I.F., Eniseeva E.S., Khramtsova N.A., Shcherbakova N.V., Chuyko E.S. Clinical characteristics of myocardial infarction in HIV-infected patients: results of a multicenter retrospective study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6119. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6119. EDN: OGBIMF

Ключевые моменты

- Доказанная роль ВИЧ-инфекции в атерогенезе и продолжающийся рост числа людей, живущих с ВИЧ, приводит к увеличению их доли среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в общей популяции.
- Требуется обобщение опыта и получение новых знаний по проблеме ИМ у ВИЧ-инфицированных.
- В работе установлены клинические особенности ИМ при ВИЧ-инфекции в российской популяции пациентов, госпитализированных в региональные сосудистые центры, главными из которых являются более молодой возраст пациентов, преимущественно передняя локализация ИМ и поражение передней нисходящей артерии, более частое развитие систолической дисфункции левого желудочка, а также коморбидность с анемией

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. Среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), инфаркт миокарда (ИМ) встречается в 1,2-1,8 раза чаще в сравнении с людьми без ВИЧ [1, 2]. Болезни системы кровообращения являются одной из основных причин смерти ЛЖВ, не вызванной непосредственно этой инфекцией [1]. В России, несмотря на стабилизацию заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции, число ЛЖВ, умер-

Key messages

- The proven role of HIV infection in atherogenesis and the continuing increase in the number of HIV-positive people leads to an increase in their proportion among patients with myocardial infarction (MI) in the general population.
- It is necessary to generalize the experience and obtain new data on the problem of MI in HIV-infected patients.
- The work establishes the clinical features of MI in HIV infection in the Russian population of patients hospitalized in regional vascular centers as follows: a younger age of patients, predominantly anterior MI and left anterior descending artery involvement, more frequent left ventricular systolic dysfunction, as well as comorbidity with anemia.

ших от сердечно-сосудистых заболеваний, выросло с 2008г по 2018г в 3,8 раза [3]. Распространенность ВИЧ-инфекции среди больных с острым коронарным синдромом (ОКС), по данным иностранных авторов, варьируется от 0,28% до 7% [4, 5]. В России перенесенный ИМ выявлен у 6% ВИЧ-инфицированных [6].

Все это свидетельствует о неуклонном росте доли ЛЖВ среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в общей популяции, а значит — среди пациентов общей лечебной сети. Причиной такой тенденции являются продолжающийся рост пораженности ВИЧ-инфекцией, удлинение жизни ВИЧ-инфицированных вследствие повышения эффектив-

ности лечения и сочетанное воздействие трех групп факторов: традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ФР), атерогенных эффектов самой ВИЧ-инфекции и антиретровирусной терапии (АРТ) [1, 7].

Клинические особенности ИМ у ВИЧ-инфицированных описаны в ряде зарубежных публикаций [4, 7-9]. В российской популяции, отличающейся неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции, аналогичных исследований не проводилось. Все это определило цель работы: в сравнительном аспекте представить клиническую характеристику острого ИМ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в региональные сосудистые центры.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ сплошной выборки из 5990 медицинских карт пациентов с острым ИМ, получавших стационарную специализированную медицинскую помощь в трех региональных сосудистых центрах в 2018-2023 гг. Критерии включения в основную группу: верифицированный ИМ, возраст старше 18 лет, диагноз ВИЧ-инфекция (коды статистического наблюдения МКБ-10 B20-B24), установленный в ходе обязательного медицинского освидетельствования на выявление ВИЧ-инфекции. В полученную таким образом основную группу вошли 38 пациентов с ВИЧ. Из оставшейся выборки случайным образом сформировали контрольную группу пациентов без ВИЧ-инфекции (n=114). С этой целью для каждого ВИЧ-положительного пациента были последовательно выбраны три ВИЧ-отрицательных пациента с ИМ, поступившие в клинику в те же сутки [4]. Критерии исключения: смерть в день постановки диагноза ИМ, новая коронавирусная инфекция. Обследование и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с госпитальными протоколами и клиническими рекомендациями по ведению больных с ОКС. Получено информированное согласие пациентов на проведение медицинского вмешательства. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, комитетами по этике медицинских организаций, участвовавших в исследовании.

Учитывали результаты электрокардиографии, коронарографии (КГ), трансторакальной эхокардиографии, уровни сердечного тропонина (сТн) I, общего холестерина (ХС) и его фракций, глюкозы, креатинина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и гемоглобина, определенные в первые двое суток госпитализации. Гиперхолестеринемию (ГХЕ) диагностировали при уровне общего ХС $\geq 5,0$ ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности $\geq 3,0$ ммоль/л, анемический синдром — при уровне гемоглобина крови < 120 г/л у женщин или < 130 г/л у мужчин, систолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) — при фракции выброса ЛЖ

$< 40\%$. Принимали во внимание антропометрические показатели, статус курения, наличие в анамнезе сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), перенесенного ИМ, а также случаи превышения вчСРБ 5,0 мг/л (верхнего референсного предела для локальной лаборатории). Оценивали локализацию ИМ, объем и уровень поражения коронарного русла, вид и объем вмешательства. При оценке течения ИМ учитывали неблагоприятные исходы, к которым относили повторные чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), тромбозы стента и летальность в период индексной госпитализации. Анализировали полноту сведений о ВИЧ-инфекции, содержащихся в медицинских картах.

На первом этапе сравнивали вышеуказанные показатели в группах пациентов с ВИЧ и без ВИЧ. Ассоциации ВИЧ-статуса с характеристиками ИМ оценивали с помощью однофакторной логистической регрессии, где независимой переменной являлось наличие ВИЧ-инфекции, зависимой — показатель, характеризующий ИМ и представленный в виде бинарной величины. На втором этапе для оценки независимости выявленных ассоциаций ВИЧ-инфекции и характеристик ИМ от возможных конфаундеров (прежде всего, возраста, который различался в группах) проводили многофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии дополнительно к ВИЧ-статусу включали пол, возраст, индекс

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Показатель*	ИМ в сочетании с ВИЧ, n=38	ИМ без ВИЧ, n=114	p
Возраст, лет	47,0 (41-53)	63,0 (57-67)	$< 0,001$
Мужской пол	34 (89,5%)	91 (79,8%)	0,225
ИМТ, кг/м ²	23,9 (22,2-26,2)	27,7 (25,1-31,3)	$< 0,001$
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	3 (7,9%)	36 (31,6%)	0,004
Активное курение	28 (73,7%)	71 (62,3%)	0,201
Артериальная гипертензия	26 (68,4%)	89 (78,1%)	0,23
Глюкоза крови, ммоль/л	5,8 (5,2-6,5)	7,1 (6,0-9,2)	$< 0,001$
Сахарный диабет	4 (10,5%)	26 (22,8%)	0,156
Перенесенный ИМ	3 (7,9%)	4 (3,5%)	0,367
Общий ХС, ммоль/л	4,6 (3,7-5,1)	5,1 (4,4-5,8)	0,004
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9 (2,1-3,4)	3,2 (2,5-3,7)	0,166
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,8-1,4)	1,2 (1,0-1,3)	0,248
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,4 (2,7-4,0)	3,9 (3,2-4,5)	0,008
Гиперхолестеринемия	17 (44,7%)	67 (58,8%)	0,131
Креатинин крови, мкмоль/л	102 (81-115)	97 (86-114)	0,542

Примечание: * — количественные показатели представлены в виде Me (ИИ), относительные показатели — в виде n (%).

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИИ — интерквартильный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеин высокой плотности, ЛНП — липопротеин низкой плотности, ХС — холестерин.

Таблица 2

Характеристика ИМ в изучаемых группах

Показатель*	ИМ в сочетании с ВИЧ, n=38	ИМ без ВИЧ, n=114	p	Нескорректированное ОШ [95% ДИ] при наличии ВИЧ-инфекции; значимость p	Скорректированное [†] ОШ [95% ДИ] при наличии ВИЧ-инфекции; значимость p	Скорректированное [§] ОШ [95% ДИ] при наличии ВИЧ-инфекции; значимость p
ИМ с подъемом сегмента ST	33 (86,8%)	104 (91,2%)	0,432	0,64 [0,2-1,99]; p=0,435	0,22 [0,04-1,14]; p=0,071	0,15 [0,02-1,07]; p=0,059
Локализация ИМ: — передний — нижний — другая локализация	27 (71,1%) 10 (26,3%) 1 (2,6%)	47 (41,2%) 56 (49,1%) 11 (9,7%)	0,006	3,50 [1,58-7,74]; p=0,002 0,37 [0,17-0,83]; p=0,016 0,25 [0,03-2,03]; p=0,20	3,53 [1,24-10,05]; p=0,018 0,39 [0,14-1,11]; p=0,079 0,21 [0,18-2,34]; p=0,203	3,06 [1,05-8,88]; p=0,040 0,47 [0,16-1,36]; p=0,16 0,20 [0,02-2,37]; p=0,201
Первичное ЧКВ	26 (68,4%)	107 (93,9%)	<0,001	0,14 [0,05-0,40]; p<0,001	0,14 [0,03-0,61]; p=0,009	0,14 [0,03-0,60]; p=0,008
Тромболитическая терапия, в т.ч. догоспитальная	8 (21,1%) 6 (15,8%)	34 (29,8%) 34 (29,8%)	0,295	0,63 [0,26-1,51]; p=0,298	0,43 [0,14-1,38]; p=0,156	0,37 [0,11-1,24]; p=0,106
Инфаркт-связанная КА — ПНА — ОА — ПКА	19 (70,4%) 3 (11,1%) 5 (18,5%)	49 (43,0%) 10 (8,8%) 55 (48,2%)	0,018	3,15 [1,27-7,79]; p=0,013 1,3 [0,33-5,09]; p=0,706 0,24 [0,09-0,69]; p=0,008	3,64 [1,18-11,24]; p=0,025 1,33 [0,23-7,74]; p=0,753 0,21 [0,06-0,73]; p=0,014	3,5 [1,09-11,29]; p=0,036 1,20 [0,20-7,34]; p=0,845 0,23 [0,07-0,83]; p=0,025
Проксимальный уровень (сегмент) поражения инфаркт-связанной КА	14 (51,9%)	48 (42,1%)	0,359	0,68 [0,3-1,57]; p=0,361	0,61 [0,21-1,80]; p=0,612	0,69 [0,23-2,09]; p=0,51
Количество пораженных КА	1,0 (1-2)	2,0 (1-3)	0,023			
Однососудистое поражение	13 (44,8%)	44 (38,6%)	0,541	1,29 [0,57-2,94]; p=0,541	0,93 [0,32-2,72]; p=0,899	1,21 [0,38-3,83]; p=0,746
Трехсосудистое поражение	2 (6,9%)	41 (36,0%)	0,002	0,13 [0,03-0,58]; p=0,008	0,20 [0,04-1,04]; p=0,055	0,17 [0,03-0,92]; p=0,040
Количество имплантированных стентов	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,779			
≥2 стентов	2 (7,7%)	22 (20,6%)	0,161	0,32 [0,07-1,47]; p=0,143	0,19 [0,03-1,12]; p=0,067	0,16 [0,02-1,05]; p=0,056
ИМ без обструкции КА	2 (6,9%)	0	0,040			
Фракция выброса ЛЖ, %	43,4 (38-50)	45,0 (41-50)	0,551			
Систолическая дисфункция ЛЖ	14 (36,8%)	23 (20,2%)	0,038	2,31 [1,04-5,15]; p=0,041	4,46 [1,37-14,57]; p=0,013	4,55 [1,37-15,13]; p=0,013
сТнI, пг/мл [#]	8,0 (2,2-18,0)	4,1 (1,2-7,5)	0,025			
сТнI >5,25 пг/мл	23 (60,5%)	53 (46,5%)	0,133	1,77 [0,84-3,73]; p=0,136	2,01 [0,74-5,97]; p=0,164	2,01 [0,7-5,76]; p=0,195
вЧСРБ, мг/л	5,6 (0,9-34,7)	24,9 (10,7-64,9)	0,001			
вЧСРБ >5,0 мг/л	15 (50,0%)	49 (90,7%)	<0,001	0,1 [0,03-0,33]; p<0,001	0,08 [0,01-0,46]; p=0,005	0,08 [0,01-0,49]; p=0,006
Гемоглобин, г/л	139,5 (126-151)	149,0 (138-159)	0,007			
Анемический синдром	13 (34,2%)	8 (7,1%)	<0,001	6,76 [2,53-18,07]; p<0,001	6,06 [1,43-25,63]; p=0,014	8,51 [1,73-41,94]; p=0,009
Неблагоприятные исходы**	3 (7,9%)	4 (3,5%)	0,367	2,36 [0,5-11,06]; p=0,277	3,23 [0,37-27,88]; p=0,287	5,53 [0,49-62,1]; p=0,166

Примечание: * — количественные показатели представлены в виде Me (ИИ), относительные показатели — в виде p (%), ** — сумма случаев госпитальной летальности, повторных неплановых ЧКВ, тромбозов стента, [†] — в скорректированной многофакторной модели 1, [§] — в скорректированной многофакторной модели 2, ^{||} — среди пациентов, которым проводилась КГ, ^{||} — среди пациентов, которым проводилось ЧКВ, [#] — пиковое значение при многократном измерении.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИИ — интерквартильный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ОА — огибающая коронарная артерия, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, сТнI — сердечный тропонин I, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

массы тела (скорректированная многофакторная модель 1); пол, возраст, индекс массы тела и традиционные сердечно-сосудистые ФР: курение, наличие АГ, ГХЕ и сахарного диабета (скорректированная многофакторная модель 2). Ассоциацию ВИЧ-инфекции и показателя ИМ считали независимой при сохранении значимости положительного ВИЧ-статуса в многофакторной модели по результатам прямого пошагового отбора.

Использовали непараметрические методы статистики. Средние значения представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИИ). Значимость различий количественных показателей оценивали по U-критерию Манна-Уитни, относительных показателей — по критерию хи-квадрат и точному двустороннему критерию Фишера. Силу взаимосвязи между величинами определяли с помощью отноше-

ния шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала [ДИ]. Использовали пакеты программ Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistic 20.

Результаты

В анализ включено 38 ВИЧ-инфицированных и 114 пациентов без ВИЧ. Характеристика исследуемых групп представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, ВИЧ-инфицированные пациенты, в сравнении с ВИЧ-негативными, были моложе и с меньшей массой тела. У них были ниже гликемия, уровни общего ХС, ХС не-липопротеинов высокой плотности крови, реже встречалось ожирение.

Двойную антитромбоцитарную терапию получали 37 (97,4%) ВИЧ-позитивных и 114 (100%) ВИЧ-негативных пациентов, статины — 37 (97,4%) и 113 (99,1%), бета-адреноблокаторы — 33 (86,8%) и 111 (97,4%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — 35 (92,1%) и 109 (95,6%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 24 (63,2%) и 62 (54,4%), соответственно. Различий терапии в группах не выявлено. Стадия ВИЧ-инфекции указана у 20 пациентов (у всех — стадия 4), фаза заболевания указана у 14 человек (у 5 — фаза прогрессирования, у 9 — фаза ремиссии). Высокоактивную АРТ принимали 22 ВИЧ-инфицированных (57,9%), из них только у 7 (18,4%) отмечены наименования лекарственных препаратов. В истории болезни отсутствовала информация о лечении ВИЧ у 6 (15,8%) человек, о стадии и фазе ВИЧ-инфекции — у 18 (47,4%), о количестве CD4+ Т-лимфоцитов — у 33 (86,8%). Временной интервал "боль — вызов скорой медицинской помощи" в группе ВИЧ-инфекции составил 164 (66–445) мин, в группе контроля — 120 (58–288) мин ($p=0,29$). Временной интервал "постановка диагноза — ЧКВ" составил, соответственно, 72,5 (60–117) и 105 (65–160) мин ($p=0,08$). Все пациенты обеих групп были доставлены в региональный сосудистый центр с места жительства/прикрепления. КГ была проведена на 27 пациентам с ВИЧ и 114 пациентам контрольной группы ($p<0,01$). Причины непроведения экстренной КГ у ВИЧ-инфицированных: острое почечное повреждение на момент поступления, позднее обращение за медицинской помощью (>48 ч от появления клиники), картина инфекционно-токсического шока при поступлении, ИМ без стойкого подъема ST (ИМбпST) низкого риска, непереносимость йода. Анализ течения ИМ в период индексной госпитализации показал, что в группе ВИЧ-инфекции один пациент умер, двоим произведено повторное неплановое ЧКВ, в т.ч. одному — по поводу тромбоза стента; в контрольной группе умерли три человека, у одного выполнена повторная ЧКВ по поводу тромбоза стента.

В таблице 2 приведены клинические, рентгеноанатомические и инструментально-лабораторные показатели, характеризующие ИМ в исследуемых группах.

Таким образом, сравнительный анализ в группах показал, что у ВИЧ-инфицированных пациентов чаще встречались передний ИМ, поражение передней нисходящей артерии (ПНА), ИМ без обструкции коронарных артерий (КА), систолическая дисфункция ЛЖ, анемия. Меньшим было количество пораженных КА и реже выявлялось многососудистое поражение. Ниже были уровни вЧСРБ и гемоглобина крови, выше — пиковое значение сТн. Таким пациентам реже проводилась коронарная ангиопластика. В скорректированной многофакторной модели 2 обнаружены значимые прямые ассоциации ВИЧ-инфекции с передней локализацией ИМ, поражением ПНА, систолической дисфункцией ЛЖ и анемией, обратные взаимосвязи — с первичным ЧКВ, поражением правой КА, многососудистым поражением, уровнем вЧСРБ.

Обсуждение

В работе впервые определены особенности клинической картины и течения ИМ в российской популяции ВИЧ-инфицированных на примере Иркутской области — региона из тройки "лидеров" по заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией в стране¹. Медиана возраста пациентов с ВИЧ и ИМ составила 47 лет, что существенно меньше, чем в контрольной группе (63 года). Самым молодым пациентом с ИМ и ВИЧ был мужчина в возрасте 33 лет.

Итак, наши данные подтверждают ранее установленный факт о более раннем (в среднем на 10 лет) развитии ОКС у ВИЧ-инфицированных [4, 10]. Причин тому может быть несколько. Во-первых, у ВИЧ-инфицированных выше частота традиционных сердечно-сосудистых ФР (курение, принадлежность к мужскому полу) [2]. Во-вторых, описаны особые механизмы развития дислипидемии и ожирения под влиянием АРТ (прежде всего, ингибиторов протеазы первого поколения и абакавира) [11]. В-третьих, обусловленные ВИЧ иммуновоспалительные и тромбогенные процессы, оппортунистические инфекции ускоряют атерогенез и способствуют формированию нестабильных атеросклеротических бляшек [1]. В нашей выборке мужчин и курящих было больше в группе ВИЧ-инфекции, но разница не достигла статистической значимости. Частота сердечно-сосудистых ФР (ожирение, АГ, диабет, ГХЕ) была меньше или не отличалась от группы сравнения. Этот факт соответствует данным литературы [10] и может быть обусловлен большой разницей в возрасте пациентов. В то же время он указывает на меньший "вклад" традиционных ФР в атерогенез и дестабилизацию бляшки у ВИЧ-

¹ ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ. Информационный бюллетень № 46. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Москва 2021. <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2022/05/Byulleten-46-VICH-infektsiya-za-2020-g.-.pdf> (31 August 2024).

инфицированных и большее значение ВИЧ-ассоциированных механизмов.

В изученной нами выборке ВИЧ-позитивных пациентов у большинства (86,8%) диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (ИМпST), что согласуется с сообщением Pennefather C, et al. (2021) о выявлении ИМпST у 76,6% больных ИМ и ВИЧ [4]. По результатам метаанализа 11 исследований ИМпST отнесен к наиболее частому проявлению ОКС у ЛЖВ (57,2%) [7]. Напротив, по данным Moran CA, et al. (2020), в группе из 86 пациентов с ВИЧ на ИМпST приходилось 29%, в 2 раза меньше, чем на ИМбпST (58%) [10]. Указанные различия, вероятно, связаны с локальными особенностями организации помощи пациентам с ОКС. В частности, в сосудистые центры, участвовавшие в нашем исследовании, согласно маршрутизации, поступали преимущественно пациенты с ИМпST. По нашим данным пациентам с ВИЧ и ИМ реже, чем в группе контроля проводились экстренная КГ и ЧКВ. В более ранних работах также отмечалась меньшая частота инвазивного лечения ИМ у ЛЖВ [5]. В настоящее время реваскуляризация миокарда при ИМ у ВИЧ-инфицированных и людей без ВИЧ производится одинаково часто, что свидетельствует об улучшении качества оказания помощи данной категории больных [4, 10].

Мы определили особенности поражения коронарного русла и миокарда в изученной выборке пациентов с ИМ и ВИЧ-инфекцией. ИМ без обструкции КА выявлен у двух ВИЧ-инфицированных (6,9%) и не обнаруживался в контрольной группе ($p=0,04$). Это совпадает с данными Postigo A, et al. (2020), согласно которым на ИМ без обструкции КА приходится 6,5% случаев ОКС у ВИЧ-инфицированных [8]. У обоих пациентов отмечены 4 стадии ВИЧ и коинфекции: у одного из них — сочетание с вирусным гепатитом С и В, медиастиальной лимфаденопатией и двусторонней пневмонией, у второго — коинфекция с легочным туберкулезом и вирусным гепатитом С. Однако сделать окончательный вывод о частоте этого фенотипа ИМ у ЛЖВ и его ассоциации с тяжестью ВИЧ-инфекции в данной работе не представляется возможным ввиду малого количества наблюдений с КГ и незначительной доли пациентов с ИМбпST.

У пациентов с ВИЧ значительно чаще выявлялась передняя локализация ИМ (71,1% vs 41,2%) и, соответственно, поражение ПНА (70,4 vs 43,0%). После полной коррекции на возраст, пол, массу тела и традиционные ФР ассоциации с указанными признаками сохранялись. Это хорошо согласуется с данными зарубежных авторов. В работе Uccello G, et al. (2021) передний ИМпST обнаружен у 65% ЛЖВ и у 33% неинфицированных пациентов, поражение ПНА — в 83% и 58%, соответственно. Склонность к поражению ПНА при ИМ у ЛЖВ, по мнению авторов, объясняется молодым возрастом пациентов [9]. У ЛЖВ

меньше КА было поражено, реже встречалась трехсосудистая болезнь (6,9% vs 36,0%). Moran CA, et al. (2020) также сообщили о меньшем количестве пораженных КА у пациентов с ВИЧ. При этом тяжесть коронарного атеросклероза по индексу Gensini была больше [10].

Значительный объем пораженного миокарда, характерный для переднего ИМ, и меньшая частота реваскуляризации в исследуемой группе закономерно сопровождались более выраженным подъемом сТн и большей частотой развития систолической дисфункции ЛЖ. Ассоциация последней с ВИЧ-инфекцией оставалась значимой в полностью скорректированной модели. Ранее также сообщалось о меньшей фракции выброса ЛЖ после ОКС у ЛЖВ (46,4% vs 52,5%) [8]. По другим данным систолическая функция сердца в сравниваемых группах не различалась [4, 9].

Совокупность выявленных особенностей поражения миокарда у ВИЧ-инфицированных может ухудшать течение и прогноз ИМ, однако результаты исследований на эту тему неоднозначны. Опубликованы материалы как о большей [5, 11], так и о сопоставимой госпитальной летальности ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных больных [8, 12]. По нашим данным частота неблагоприятных исходов ИМ была невысокой, достоверно в группах не различалась, хотя и имела тенденцию к превышению в группе ВИЧ-инфекции за счет повторных событий, потребовавших ЧКВ (5,3% vs 0,9%). Vossara F, et al. (2020) при наблюдении за 103 пациентами с ВИЧ выявили шестикратное увеличение риска повторного ОКС [13]. При агрессивном течении заболевания ($CD4^+ < 200$ клеток/мкл) чаще встречаются некальцинированные (уязвимые) атеросклеротические бляшки, увеличивается частота стент-тромбозов и повторных ИМ [14]. Выявленные особенности ИМ у ЛЖВ указывают на необходимость учета не только самой инфекции, но и ее тяжести (по стадии, фазе, количеству $CD4^+$, вирусной нагрузке), а также детализации АРТ и ответа на терапию. Как показало наше исследование, врачи-кардиологи не уделяют должного внимания этой проблеме: только у 18,4% пациентов в истории болезни были указаны препараты АРТ, у 13,2% — количество $CD4^+$, у половины был детализирован диагноз ВИЧ-инфекции.

Уровень гемоглобина крови у пациентов с ВИЧ при поступлении был в среднем на 10 г/л ниже, частота анемического синдрома — почти в 5 раз выше, а шанс его обнаружения — в 8,5 раз больше, чем в контроле. Анемия является наиболее часто встречающимся осложнением ВИЧ со стороны системы крови и кроветворения. Обусловлена дефицитом железа, оппортунистическими инфекциями, хронической иммунной активацией и воспалением, АРТ, вирусным поражением гемопоэтических стволовых клеток. Среди пациентов с ИМ анемия наблюдается у 30-40% [15], что соответствует нашим данным.

Столь высокая частота обнаружения анемии и доказанное неблагоприятное ее влияние на сердечно-сосудистый прогноз у ЛЖВ [15] определяют необходимость разработки алгоритмов коррекции синдрома в острый период ИМ.

Известно, что ИМ сопровождается острой воспалительной реакцией с миграцией моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в зону некроза/повреждения миокарда и экспрессией провоспалительных медиаторов. Мы впервые обнаружили меньший уровень вЧСРБ при ИМ у ВИЧ-инфицированных и независимую обратную взаимосвязь ВИЧ-статуса с уровнем вЧСРБ >5 мг/л. Полученный нами результат противоречит данным O'Dwyer EJ, et al. (2016), согласно которым средний уровень вЧСРБ у пациентов с ОКС и ВИЧ-инфекцией был выше, чем в группе без ВИЧ [16]. Сдвиг концентрации вЧСРБ может указывать на снижение интенсивности провоспалительного ответа в острый период ИМ у ВИЧ-инфицированных. Остается неясным, как влияют ВИЧ-ассоциированные особенности провоспалительного ответа на постинфарктное ремоделирование сердца и прогноз ИМ.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, нам не удалось достоверно установить типы ИМ и долю ИМ 2 типа в изучаемых выборках. Известно, что ИМ 2 типа у ВИЧ-инфицированных встречается чаще, чем в общей популяции, и прогноз его менее благоприятный [12]. Это подчеркивает важность определения типа ИМ у ЛЖВ. Во-вторых, полученные данные не отражают истинное соотно-

шение ИМпST и ИМбпST у ВИЧ-инфицированных, что объясняется особенностями маршрутизации пациентов. В-третьих, ретроспективный дизайн исследования не позволил детально проанализировать стадии и фазы ВИЧ-инфекции, состав АРТ, вирусную нагрузку, уровень CD4+, прием психоактивных веществ и других стимуляторов и сопоставить эти данные с характеристикой ИМ, поскольку эта информация отсутствовала в медицинской документации или была неполной.

Заключение

ВИЧ-инфицированные пациенты с ИМ, получавшие лечение в условиях регионального сосудистого центра, в сравнении с неинфицированными, характеризуются более молодым возрастом, меньшей массой тела и частотой ожирения, меньшими уровнями гликемии, общего ХС и ХС липопротеинов высокой плотности. Наличие ВИЧ-инфекции, независимо от возраста, пола, массы тела и кардиоваскулярных ФР, было ассоциировано с передней локализацией ИМ, поражением ПНА, меньшей частотой трехсосудистого поражения КА, систолической дисфункцией ЛЖ, анемией, снижением уровня вЧСРБ в крови.

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

Литература/References

- Patel AA, Budoff MJ. Coronary artery disease in patients with HIV infection: an update. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):411-7. doi:10.1007/s40256-020-00451-9.
- Zhu S, Wang W, He J, et al. Higher cardiovascular disease risks in people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2024;26(14):04078. doi:10.7189/jogh.14.04078.
- Kravchenko AV, Ladnaia NN, Kozyrina NV, et al. Causes of deaths among people infected with HIV in the Russian Federation in 2008-2018. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2020;10(3):63-9. (In Russ.) Кравченко А. В., Ладная Н. Н., Козырина Н. В. и др. Причины летальных исходов среди лиц, инфицированных ВИЧ, в Российской Федерации в 2008-2018 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020;10(3):63-9. doi:10.18565/epidem.2020.10.3.63-9.
- Pennefather C, Esterhuizen T, Doubell A, et al. The 12-month period prevalence and cardiac manifestations of HIV in patients with acute coronary syndrome at a tertiary hospital in Cape Town, South Africa: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:657. doi:10.1186/s12879-021-06367-2.
- Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Influence of Human Immunodeficiency Virus Seropositive Status on the In-Hospital Management and Outcomes of Patients Presenting With Acute Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol*. 2016;28(10):403-9.
- Gusev DA, Buzunova SA, Yakovlev AA, et al. Concomitant diseases and risk factors for their development in patients with HIV infection older than 40 years. *Journal Infectology*. 2017;9(3):40-5. (In Russ.) Гусев Д. А., Бузунова С. А., Яковлев А. А. и др. Сопутствующие заболевания и факторы риска их развития у больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет. *Журнал инфектологии*. 2017;9(3):40-5. doi:10.22625/2072-6732-2017-9-3-40-45.
- Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol*. 2019;35(3):270-9. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.029.
- Postigo A, Díez-Delhoyo F, Devesa C, et al. Clinical profile, anatomical features and long-term outcome of acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus-infected patients. *Intern Med J*. 2020;50(12):1518-23. doi:10.1111/imj.14744.
- Uccello G, Mollace R, Stelitano M, et al. Clinical and angiographical features of first episode of acute coronary syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. *HIV Res Clin Pract*. 2021;22(1):31-5. doi:10.1080/25787489.2021.1911502.
- Moran CA, Southmayd G, Devireddy CM, et al. Clinical and procedural characteristics of persons living with HIV presenting with acute coronary syndrome. *AIDS*. 2020;34(1):81-90. doi:10.1097/QAD.0000000000002393.
- Henning RJ, Greene JN. The epidemiology, mechanisms, diagnosis and treatment of cardiovascular disease in adult patients with HIV. *Am J Cardiovasc Dis*. 2023;13(2):101-21.
- Feinstein MJ, Nance RM, Delaney JAC, et al. Mortality following myocardial infarction among HIV-infected persons: the Center for AIDS Research Network of Integrated Clinical Systems (CNICS). *BMC Med*. 2019;17(1):149. doi:10.1186/s12916-019-1385-7.
- Boccaro F, Mary-Krause M, Potard V, et al. HIV infection and long-term residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2020;17:e017578. doi:10.1161/JAHA.119.017578.
- Peyracchia M, De Lio G, Montrucchio C, et al. Evaluation of coronary features of HIV patients presenting with ACS: The CUORE, a multicenter study. *Atherosclerosis*. 2018;274:218-26. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.001.
- Kamvuma K, Hamooya BM, Munsaka S, et al. Mechanisms and Cardiorenal Complications of Chronic Anemia in People with HIV. *Viruses*. 2024;16(4):542. doi:10.3390/v16040542.
- O'Dwyer EJ, Bhamra-Ariza P, Rao S, et al. Lower coronary plaque burden in patients with HIV presenting with acute coronary syndrome. *Open Heart*. 2016;3(2):e000511. doi:10.1136/openhrt-2016-000511.



Влияние хронической болезни почек на течение, прогноз и лечение инфаркта миокарда по данным Российского регистра РЕГИОН-ИМ

Рытова Ю. К.¹, Гулян Р. Г.¹, Шахнович Р. М.¹, Селиванова Ю. С.¹, Певзнер Д. В.¹, Жиров И. В.¹, Веселова Н. А.², Горбунова Е. В.³, Зинкина А. А.⁴, Иванова Е. Н.⁵, Кошелева Н. А.⁶, Куницина Е. Ю.⁷, Ордякова А. А.⁶, Трусов Ю. А.⁴, Чиняков Д. А.⁸, Щедрова Ю. А.⁹, Бойцов С. А.¹

Цель. На основании данных российского регистра РЕГИОН-ИМ оценить прогноз пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и хронической болезнью почек (ХБП), выявить особенности течения заболевания и лечения данной группы пациентов в реальной клинической практике.

Материал и методы. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого ИНфаркта миокарда — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, в которое было включено 10884 пациента. Данные об уровне креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) были получены у 10229 человек.

Результаты. Среди пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было диагностировано у 30,5%. Пациенты с ИМ и ХБП статистически значимо старше пациентов с сохранной функцией почек, они имеют большее количество сопутствующих коморбидных патологий, у них чаще был диагностирован ИМ без подъема сегмента ST, им реже проводилась коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство. Пациенты с ХБП реже получали все группы лекарственных препаратов, назначаемых после ИМ. Смертность пациентов с ХБП в нашем исследовании была статистически значимо выше по сравнению со смертностью пациентов с сохранной функцией почек как на госпитальном этапе (8,4% и 1,7%, соответственно, отношение шансов 5,31; 95% доверительный интервал: 4,25-6,62; p<0,005), так и через год после индексного события (10,1% и 3,6%, соответственно, отношение шансов 3,03; 95% доверительный интервал: 2,54-3,61, p<0,005).

Заключение. Снижение СКФ является фактором, влияющим на увеличение смертности у пациентов с ИМ. Пациенты с ХБП и ИМ имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нуждаются в интенсивной терапии в острый и отсроченный период заболевания, однако они зачастую не получают медикаментозную терапию в полном объеме, им реже проводится коронароангиография и инвазивное лечение. Необходимо проведение крупных клинических исследований для изучения особенностей течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ИМ и сниженной функцией почек.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, регистр острого инфаркта миокарда, хроническая болезнь почек.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ⁵ГУЗ Липецкая областная клиническая больница, Липецк; ⁶ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ⁷ГБУЗ ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана ДЗМ, Москва; ⁸КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ⁹ГБУЗ Ярославской области Областная клиническая больница, Ярославль, Россия.

Рытова Ю. К.* — врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0967-0962, Гулян Р. Г. — аспирант, лаборант-исследователь отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3629-6192, Шахнович Р. М. —

д.м.н., профессор института подготовки кадров высшей квалификации, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Селиванова Ю. С. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0009-0000-2808-2157, Певзнер Д. В. — д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Веселова Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0002-9443-9016, Горбунова Е. В. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-2327-2637, Зинкина А. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-0416-0266, Иванова Е. Н. — врач-кардиолог отделения интенсивной терапии, ORCID: 0009-0008-6973-8085, Кошелева Н. А. — профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-5585-946X, Куницина Е. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0008-6275-7144, Ордякова А. А. — ассистент, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6088-6259, Трусов Ю. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6407-3880, Чиняков Д. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4914-3980, Щедрова Ю. А. — зав. организационно-методическим отделом, ORCID: 0009-0005-7814-9387, Бойцов С. А. — академик РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России по Центральному, Уральскому, Сибирскому и Дальневосточному федеральным округам, Донецкой Народной Республике, Луганской Народной Республике, ORCID: 0000-0001-6998-8406.

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

АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, КАГ — коронароангиография, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, ПКТ — первичная конечная точка, РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого ИНфаркта миокарда, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, MINAP — The Myocardial Ischaemia National Audit Project, SWEDEHEART — The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease.

Рукопись получена 16.01.2025

Рецензия получена 01.04.2025

Принята к публикации 14.04.2025



Для цитирования: Рытова Ю. К., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М., Селиванова Ю. С., Певзнер Д. В., Жиров И. В., Веселова Н. А., Горбунова Е. В., Зинкина А. А., Иванова Е. Н., Кошелева Н. А., Куницина Е. Ю., Ордякова А. А., Трусов Ю. А., Чиняков Д. А., Щедрова Ю. А., Бойцов С. А. Влияние хронической болезни почек на течение, прогноз и лечение инфаркта миокарда по данным Российского регистра РЕГИОН-ИМ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7): 6257. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6257. EDN: REBZRU

Influence of chronic kidney disease on the course, prognosis and treatment of myocardial infarction according to the Russian REGION-MI registry

Rytova Yu. K.¹, Gulyan R. G.¹, Shakhnovich R. M.¹, Selivanova Yu. S.¹, Pevzner D. V.¹, Zhirov I. V.¹, Veselova N. A.², Gorbunova E. V.³, Zinkina A. A.⁴, Ivanova E. N.⁵, Kosheleva N. A.⁶, Kunitsina E. Yu.⁷, Ordyakova A. A.⁶, Trusov Yu. A.⁴, Chinyakov D. A.⁸, Shchedrova Yu. A.⁹, Boytsov S. A.¹

Aim. To evaluate the prognosis of patients with myocardial infarction (MI) and chronic kidney disease (CKD) based on the data of the Russian registry REGION-MI, as well as to clarify the disease course and treatment of this group of patients in real-world practice.

Material and methods. REGION-MI is a Russian multicenter prospective observational study that included 10884 patients with acute MI. Data on creatinine levels and glomerular filtration rate (GFR) were obtained from 10229 people.

Results. Among patients included in the REGION-MI registry, a decrease in GFR <60 ml/min/1.73 m² was diagnosed in 30,5%. Patients with MI and CKD are significantly older than patients with preserved renal function, have a greater number of comorbidities. In addition, they were more often diagnosed with non-ST-elevation MI and were less likely to undergo coronary angiography and percutaneous coronary intervention. Patients with CKD were less likely to receive all groups of drugs prescribed after MI. Mortality of patients with CKD in our study was significantly higher compared to mortality of patients with preserved renal function both at the hospital stage (8,4% and 1,7%, respectively, odds ratio 5,31; 95% confidence interval: 4,25-6,62; p<0,005) and one year after the index event (10,1% and 3,6%, respectively, odds ratio 3,03; 95% confidence interval: 2,54-3,61, p<0,005).

Conclusion. A decrease in GFR is a factor influencing an increase in mortality in MI patients. Patients with CKD and MI have a very high risk of cardiovascular events, as well as require intensive care in the acute and late periods of the disease. However, they often do not receive drug therapy in full and are less likely to undergo coronary angiography and invasive treatment. Large clinical trials are needed to study the characteristics of the disease course and choose the optimal treatment tactics for patients with MI and reduced renal function.

Keywords: cardiovascular diseases, coronary artery disease, myocardial infarction, acute myocardial infarction registry, chronic kidney disease.

Relationships and Activities: none.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Samara State Medical University, Samara; ⁵Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk; ⁶Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; ⁷Bauman City Clinical Hospital № 29, Moscow; ⁸Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ⁹Yaroslavl Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia.

Rytova Yu. K.* ORCID: 0000-0002-0967-0962, Gulyan R. G. ORCID: 0000-0003-3629-6192, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Selivanova Yu. S. ORCID: 0009-0000-2808-2157, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Veselova N. A. ORCID: 0009-0002-9443-9016, Gorbunova E. V. ORCID: 0000-0002-2327-2637, Zinkina A. A. ORCID: 0000-0003-0416-0266, Ivanova E. N. ORCID: 0009-0008-6973-8085, Kosheleva N. A. ORCID: 0000-0001-5585-946X, Kunitsina E. Yu. ORCID: 0009-0008-6275-7144, Ordyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6088-6259, Trusov Yu. A. ORCID: 0000-0001-6407-3880, Chinyakov D. A. ORCID: 0000-0002-4914-3980, Shchedrova Yu. A. ORCID: 0009-0005-7814-9387, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406.

*Corresponding author: rytova_julia@mail.ru

Received: 16.01.2025 **Revision Received:** 01.04.2025 **Accepted:** 14.04.2025

For citation: Rytova Yu. K., Gulyan R. G., Shakhnovich R. M., Selivanova Yu. S., Pevzner D. V., Zhirov I. V., Veselova N. A., Gorbunova E. V., Zinkina A. A., Ivanova E. N., Kosheleva N. A., Kunitsina E. Yu., Ordyakova A. A., Trusov Yu. A., Chinyakov D. A., Shchedrova Yu. A., Boytsov S. A. Influence of chronic kidney disease on the course, prognosis and treatment of myocardial infarction according to the Russian REGION-MI registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6257. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6257. EDN: REBZRU

Ключевые моменты

- Для инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) характерно более тяжелое течение и большее количество осложнений, чем у пациентов с сохранной функцией почек.
- Пациентам с ИМ и ХБП реже выполняется коронароангиография и чрескожное коронарное вмешательство, они зачастую не получают медикаментозную терапию в полном объеме.
- Смертность пациентов с ИМ и ХБП статистически значимо выше по сравнению со смертностью пациентов с сохранной функцией почек как на госпитальном этапе, так и через год после индексного события.

Хроническая болезнь почек (ХБП) усугубляет течение хронических заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистых. ХБП имеет большое социально-экономи-

Key messages

- Myocardial infarction (MI) in patients with chronic kidney disease (CKD) is characterized by a more severe course and a higher number of complications than in patients with normal renal function.
- Patients with MI and CKD are less likely to undergo coronary angiography and percutaneous coronary intervention, and they often do not receive drug therapy in full.
- Mortality in patients with MI and CKD is significantly higher compared to mortality in patients with preserved renal function both at the hospital stage and one year after the index event.

ческое значение. Это обусловлено резким снижением качества жизни пациентов, высокой смертностью, а также значительной распространенностью заболевания [1]. По данным различных популяционных регистров и исследований распространенность почечной

патологии составляет 10-13% [2]. Около трети пациентов с острым коронарным синдромом страдают ХБП, включая 28% с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) и 38% с ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) [3].

ХБП является независимым предиктором роста смертности от всех причин в общей популяции, а также увеличивает смертность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По мере увеличения степени ХБП риск смерти прогрессивно увеличивается. Так, смертность статистически значимо выше у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², а при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² почти вдвое выше, чем у пациентов с сохранной функцией почек [4].

Почечная дисфункция ассоциируется с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, тромболитической терапии, чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и аортокоронарном шунтировании [2]. По данным исследований TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) и InTIME-II (Intravenous n-PA for Treatment of Infarcting Myocardium Early-2 trial) 30-дневная летальность была в 1,4, 2,1 и 3,8 раз выше у пациентов с ИМпST при легкой, умеренной и тяжелой ХБП, соответственно, по сравнению с пациентами с ИМпST с сохранной функцией почек [5]. По данным метаанализа 5 исследований TIMI снижение СКФ ассоциировалось с возрастанием 30-дневной и 6-месячной летальности, частоты рецидивов ишемии миокарда, инсультов и больших кровотечений у пациентов с ИМбпST [6]. Кроме того, ХБП изменяет клинические симптомы ИМ, маскируя заболевание. У больных ХБП наблюдается больше атипичных симптомов, чаще встречается бессимптомное течение ИМ [3].

Пациенты с ХБП относятся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, они должны получать лечение по поводу кардиальной патологии в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Однако в реальной клинической практике пациенты с ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. с ИМ, зачастую не получают лечение в полном объеме, что связано с наличием у данной категории больных большого количества коморбидных состояний, высоким риском как ишемических, так и геморрагических осложнений, а также с тем, что пациенты со сниженной функцией почек часто исключаются из рандомизированных клинических исследований, на которых базируются клинические рекомендации мировых кардиологических сообществ.

Цель исследования заключалась в том, чтобы на основании данных российского регистра РЕГИОН-ИМ оценить прогноз пациентов с ИМ и ХБП, выявить особенности течения заболевания и лечения данной группы пациентов в клинической практике.

Материал и методы

РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда — многоцентровое проспективное наблюдательное исследование. Подробно протокол регистра, принципы его ведения и сбора данных мы описывали ранее [7]. Программа регистра РЕГИОН-ИМ была разработана и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. Протокол регистра и информированное согласие пациентов одобрены Этическим комитетом НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова. Статистическая обработка данных проводилась с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics 25, R. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались числом пациентов, средним арифметическим значением (М), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (d), медианой, 25-м и 75-м перцентилями, для сравнения средних применялся t-критерий и непараметрический метод Манна-Уитни. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), для анализа сравнения частот использовали метод Пирсона и Z-критерий. Для сравнения госпитальной смертности в разных когортах использовали отношения шансов (ОШ). Для анализа данных типа время до наступления события был использован метод Каплана-Мейера и регрессия Кокса. Различия считались достоверными при p -value $<0,05$.

СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) исходя из уровня креатинина, полученного при поступлении. В данном исследовании пациенты относились в группу с нарушенной функцией почек при снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Первичной конечной точкой (ПКТ) были повторный ИМ и/или смерть.

Результаты

В регистр РЕГИОН-ИМ в период с 01.11.2020 по 30.06.2023 было включено 10884 пациента, данные об уровне креатинина и СКФ были получены у 10229.

Клинико-anamнестические данные представлены в таблице 1.

Среди пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² было диагностировано у 30,5%, СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² — у 3,5%. Пациенты с ИМ и ХБП были статистически значимо старше пациентов с сохранной функцией почек: средний возраст пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — 70 лет, а с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² —

Таблица 1

Клинико-anamнестические характеристики пациентов

Показатель	Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=7109)	Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=3120)	Пациенты с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м ² (n=354)	p (для пациентов с СКФ < 60 и СКФ ≥ 60)	p (для пациентов с СКФ ≥ 60 и СКФ ≤ 30)
Средний возраст, годы (min-max)	60 (21-93)	70 (29-98)	73 (32-97)	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с ИМnST, %	73,4	66,7	62,7	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с ИМбпST, %	26,6	33,3	37,3	$< 0,001$	$< 0,001$
Возраст > 75 лет, %	7,4	29,6	41,0	$< 0,001$	$< 0,001$
Мужчины, %	76,2	49,8	41,5	$< 0,001$	$< 0,001$
Вес ≤ 60 кг, %	5,7	8,9	12,3	$< 0,001$	$< 0,001$
ИМТ* ≥ 30 кг/м ²	32,4	38,9	38,4	$< 0,001$	0,019
Курящие пациенты, %	44,7	21,5	13	$< 0,001$	$< 0,001$
ИИ/ТИА в анамнезе, %	6,5	10,8	16,7	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с артериальной гипертензией, %	83,5	92,5	94,6	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с сахарным диабетом, %	14,7	27,4	31,9	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с ХСН, %	20,2	34,6	49,4	$< 0,001$	$< 0,001$
ФП в анамнезе, %	7,3	16,4	21,5	$< 0,001$	$< 0,001$
Уровень гемоглобина < 10 г/дл, %	2,1	6,8	19,4	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты со стенокардией, %	30,9	42,1	44,6	$< 0,001$	$< 0,001$
ЧКВ/КШ в анамнезе, %	10,2	10,8	10,5	$< 0,001$	$< 0,001$
Пациенты с повторным ИМ, %	16,2	21,1	25,7	$< 0,001$	$< 0,001$
Госпитальные данные					
Проводилась КАГ, %	90,9	85,5	74,0	$< 0,001$	$< 0,001$
Стеноз в 1 артерии, %	24,3	19,7	17,2	$< 0,001$	0,002
Стеноз в 2 артериях, %	18,4	17,2	12,4	–	0,005
Стеноз в 3 артериях и более, %	26,9	31,6	31,1	$< 0,001$	–
Пациенты с любым ЧКВ в ходе госпитализации, %	79,2	71,3	58,2	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: * — ИМТ (индекс массы тела) — m/h^2 , где: m — масса тела в килограммах, h — рост в метрах.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Симптомы ИМ

Симптом	Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=7109)	Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=3120)	Пациенты с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м ² (n=354)	p (для пациентов с СКФ ≥ 60 и СКФ < 60)
Боль, дискомфорт в груди, %	94,0	91,1	82,5	$< 0,001$
Одышка, удушье, чувство нехватки воздуха, %	25,9	35,8	46,9	$< 0,001$
Слабость, %	60,5	60,6	65,5	–
Сердцебиение, %	6,9	8,6	10,2	0,003
Тошнота, рвота, %	5,2	7,5	7,6	$< 0,001$
Синкопальное состояние, %	1,4	2,7	3,4	$< 0,001$
Остановка кровообращения, %	0,2	0,4	1,1	0,031
Развитие острой сердечной недостаточности (Killip II-IV), %	13,9	25,5	35,9	$< 0,001$

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

60 лет ($p < 0,001$). Среди пациентов с нормальной СКФ преобладают мужчины. У пациентов со сниженной СКФ по сравнению с пациентами без ХБП статистически значимо чаще был диагно-

стирован ИМбпST (33,3% и 26,6%, соответственно, $p < 0,001$). Пациенты с ИМ и ХБП по сравнению с пациентами с сохранной почечной функцией имеют больше сопутствующих патологий, таких

Таблица 3

Лекарственная терапия на госпитальном этапе

	Пациенты с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м ² (n=6977)	Пациенты с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² (n=3027)	Пациенты с СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м ² (n=336)	p (для пациентов с СКФ ≥60 и СКФ <60)
Дезагрегантная терапия				
Ацетилсалициловая кислота, %	96,9	95,1	89,9	<0,001
Клопидогрел, %	63,4	71,0	81,5	<0,001
Тикагрелор, %	50,9	38,0	22,3	<0,001
Прасугрел, %	0,4	0,2	0	0,129
ДАТТ*, %	96,1	93,9	88,7	<0,001
Гиполипидемическая терапия				
Любой из статинов, %	96,9	94,0	85,4	<0,001
Пероральные антикоагулянты				
Варфарин, %	1,2	1,9	3,6	0,013
Апиксабан, %	2,2	4,9	5,4	<0,001
Ривароксабан, %	3,6	5,8	4,5	<0,001
Дабигатран, %	1,0	1,7	0,9	0,002
Любой из пероральных АК, %	8,0	14,1	14,3	<0,001
Клопидогрел+1 из пероральных АК, %	7,6	13,6	14,0	<0,001
Тикагрелор+1 из пероральных АК, %	1,1	0,9	0,9	0,236
Бета-адреноблокаторы				
Любой из бета-адреноблокаторов, %	89,7	85,3	75,9	<0,001
Ингибиторы АПФ				
Любой из ингибиторов АПФ, %	78,7	71,5	53,0	<0,001
Антагонисты рецепторов ангиотензина II				
Любой из антагонистов рецепторов ангиотензина II, %	8,5	11,3	12,5	<0,001
Диуретические препараты				
<i>Калийсберегающие</i>				
Эплеренон, %	2,6	2,3	1,5	0,414
Спинолактон, %	30,9	38,7	27,7	<0,001
<i>Петлевые</i>				
Фуросемид, %	10,3	15,3	17,9	<0,001
Торасемид, %	8,3	19,8	29,5	<0,001
Парентеральные антикоагулянты**				
НФГ, %	44,1	49,7	45,8	<0,001
Эноксапарин, %	34,8	28,8	36,3	<0,001
Фондапаринукс, %	5,8	4,9	3,3	0,068
Надропарин, %	2,3	1,8	1,8	0,191
Любой из парентеральных АК, %	2,3	1,8	1,8	0,191
Блокаторы кальциевых каналов				
Любой из блокаторов кальциевых каналов, %	9,6	12,6	15,5	<0,001

Примечание: * — ДАТТ — комбинация ацетилсалициловой кислоты с одним из препаратов из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, ** — указана частота назначения препарата как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими парентеральными антикоагулянтами.

Сокращения: АК — антикоагулянт, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, НФГ — нефракционированный гепарин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, они чаще имеют в анамнезе стенокардию напряжения и предшествующий ИМ, при коронароангиографии (КАГ) у них чаще выявлялось многососудистое поражение коронарных артерий. Обращает на себя внимание, что по мере снижения СКФ (группа с СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м²) увеличивается средний воз-

раст пациентов, частота встречаемости сопутствующих заболеваний (табл. 1).

Стоит отметить, что по данным нашего регистра клинические симптомы острейшего периода ИМ отличались у пациентов с сохранной и нарушенной функцией почек (табл. 2). Пациенты с ХБП по сравнению с пациентами с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² статистически значимо реже предъявляли жалобы на боли в груди (91,1% и 94,0%, соответственно, p<0,001), чаще жа-

Таблица 4

Смертность пациентов на госпитальном этапе, через 6 и через 12 мес. после выписки

Показатель	Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=7109)	Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=3120)	Пациенты с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м ² (n=354)	p (для пациентов с СКФ ≥ 60 и СКФ < 60)	p (для пациентов с СКФ ≥ 60 и СКФ ≤ 30)
Госпитальная смертность, %	1,7	8,4	20,9	<0,001	<0,001
Смерть через 6 мес. после выписки, %	2,4	7,4	13,2	<0,001	<0,001
Смерть через 12 мес. после выписки, %	3,6	10,1	17,5	<0,001	<0,001

Сокращение: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 5

Частота достижения конечных точек

Показатель	Пациенты с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м ² (n=7109)	Пациенты с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (n=3120)	Пациенты с СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м ² (n=354)	p (для пациентов с СКФ < 60 и СКФ ≥ 60)	p (для пациентов с СКФ ≥ 60 и СКФ ≤ 30)
Частота достижения ПКТ*, %	6,2	18,7	36,2	<0,001	<0,001
Частота повторных ИМ в течение всего времени наблюдения (госпитальный период + 12 мес.), %	1,5	2,1	2,3	0,028	—
Частота смерти в течение всего времени наблюдения (госпитальный период + 12 мес.), %	5	17,1	33,9	<0,001	<0,001
Частота развития кровотечений в течение всего времени наблюдения (госпитальный период + 12 мес.), %	0,9	1,3	2,3	—	0,014

Примечание: * — ПКТ (первичная конечная точка) — смерть, повторный ИМ за все время наблюдения (госпитальный период + 12 мес.).

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ПКТ — первичная конечная точка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ловились на одышку (35,8% и 25,9%, соответственно, $p < 0,001$), у них статистически значимо чаще развивались синкопальные состояния (2,7% и 1,4%, соответственно, $p < 0,001$), а также острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip II-IV (25,5% и 13,9%, соответственно, $p < 0,001$). То есть больные с ХБП характеризовались более тяжелым течением заболевания.

Пациентам со сниженной функцией почек по сравнению с пациентами без ХБП в нашем исследовании статистически значимо реже проводилась КАГ (85,5% и 90,9%, соответственно, $p = p < 0,001$) и ЧКВ (71,3% и 79,2%, соответственно, $p = p < 0,001$) (табл. 1).

Данные о лекарственной терапии на госпитальном этапе были получены у 7313 пациентов и представлены в таблице 3. Аспирин, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов, двойная антиагрегантная терапия, бета-адреноблокатор, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), статины назначались статистически значимо реже в группе пациентов со сниженной СКФ, особенно в группе с СКФ ≤ 30 . Клопидогрел был наиболее часто назначаемым препаратом из группы ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов в обеих группах пациентов. Частота назначения тикагрелора была статистически значимо выше среди пациентов с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами без ХБП — 50,9% и 38,0%, соответственно, $p < 0,001$. Варфарин и прямые ораль-

ные антикоагулянты статистически значимо чаще назначались пациентам со сниженной функцией почек.

По данным регистра РЕГИОН-ИМ пациенты с ИМ и ХБП имеют неблагоприятный краткосрочный и отдаленный прогнозы. Смертность пациентов с ХБП в нашем исследовании была статистически значимо выше по сравнению со смертностью пациентов с сохранной функцией почек (табл. 4, 5) как на госпитальном этапе (8,4% и 1,7%, соответственно, ОШ 5,31; 95% доверительный интервал (ДИ): 4,25–6,62; $p < 0,005$), так и через год после индексного события (10,1% и 3,6%, соответственно, ОШ 3,03; 95% ДИ: 2,54–3,61, $p < 0,005$).

На рисунке 1 представлены кривые Каплана-Мейера, демонстрирующие частоту достижения ПКТ (повторный ИМ и смерть) у пациентов с ИМ в зависимости от СКФ. Частота достижения ПКТ в течение года наблюдения была значимо выше у пациентов с ХБП по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек.

Для выявления факторов, влияющих на развитие ПКТ, был проведен многофакторный анализ (табл. 6), по данным которого снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² увеличивает риск повторного ИМ и смерти в ходе госпитализации и в течение года после индексного события в 1,97 раз (95% ДИ: 1,71–2,27, $p < 0,001$).

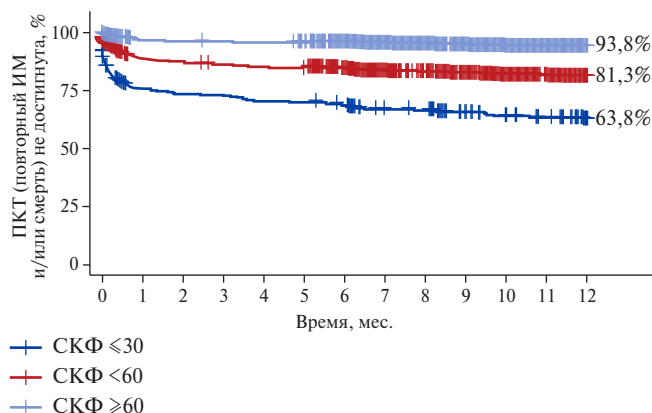


Рис. 1. Частота достижения ПКТ у пациентов с ИМ в зависимости от СКФ.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ПКТ — первичная конечная точка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 6

Факторы, ассоциированные с достижением ПКТ (повторный ИМ + смерть) в течение госпитализации и 12 мес. после индексного события (независимо от наличия ХБП)

Показатель	ОР	95% ДИ	p-value
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	1,97	1,71-2,27	<0,001
ФП	1,41	1,20-1,66	<0,001
СД	1,38	1,20-1,59	<0,001
ХСН	1,19	1,03-1,38	0,014
Возраст	1,04	1,03-1,04	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Обсуждение

По данным регистра РЕГИОН-ИМ пациенты с ИМ и ХБП в РФ старше пациентов с ИМ и сохранной функцией почек, среди них чаще встречаются женщины. У пациентов с ХБП чаще развивается ИМбпST, а также они характеризуются сниженной СКФ, чаще имеют отягощенный коронарный анамнез и большее количество сопутствующих заболеваний. Это обусловлено увеличением доли пациентов пожилого возраста в популяции, ассоциацией снижения функции почек с возрастом, а также накоплением коморбидных состояний с годами. Аналогичные статистически значимые тенденции были получены как в российских, так и в зарубежных исследованиях.

В исследование, проведенное на базе Кемеровского кардиологического диспансера, было включено 954 пациента с ИМбпST, у 35,4% из которых была диагностирована ХБП [1]. В группе ХБП, как и в нашем исследовании, пациенты статистически значимо чаще были старше, чаще страдали СД, АГ, имели в анамнезе ИМ и стенокардию. В крупном регистре SWEDENHEART (The Swedish Web-system for Enhancement and Development

of Evidence-based care in Heart disease) пациенты с ХБП также были старше пациентов с сохранной функцией почек [8]. Обращает на себя внимание, что пациенты с ХБП в Шведском регистре были старше пациентов в РЕГИОН-ИМ, так средний возраст пациентов с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² — 80 лет, с СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м² — 82 года. Как и в нашем исследовании, пациенты с любой степенью ХБП по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек статистически значимо чаще имели отягощенный коронарный анамнез, СД, АГ и нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Как и в РЕГИОН-ИМ, по мере прогрессирования ХБП увеличивалось число коморбидных патологий в анамнезе. Аналогичные статистически значимые тенденции были получены и в таких крупных регистрах ИМ, как Chest Pain-MI [9] и MINAP (The Myocardial Ischaemia National Audit Project) [10].

Течение ИМ у пациентов с ХБП имеет клинические особенности. По данным нашего регистра большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на боль в грудной клетке вне зависимости от уровня креатинина. Однако обращает на себя внимание, что по мере ухудшения почечной функции пациенты с ХБП статистически значимо реже испытывали боли в груди, статистически значимо чаще жаловались на одышку или обморочные состояния. Уменьшение частоты ангинозных болей, увеличение числа безболевых ИМ, вероятно, обусловлено более старшим возрастом пациентов с ХБП, большей распространенностью СД в анамнезе у данной группы пациентов. У пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² статистически значимо чаще развивалась ОСН по сравнению с пациентами с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (25,5% и 13,9%, соответственно, p<0,001), в группе пациентов с СКФ ≤30 мл/мин/1,73 м² ОСН встречалась еще чаще — в 35,9% случаев. Реже жаловались на боль в грудной клетке и пациенты с ИМ и ХБП по сравнению с пациентами с нормальной СКФ в регистре NRM1 (The National Registry of Myocardial Infarction): 40,4% и 61,6%, соответственно [11]. По данным регистра SWEDENHEART [8] >88% пациентов с ИМ и СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, в то время как пациенты с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² жаловались на ангинозные боли в 76% случаев, с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² — в 65%. В Шведском регистре частота развития ОСН была выше в группе пациентов с ХБП по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек и несколько выше, чем в регистре РЕГИОН-ИМ (31% при СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² и 46% при СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²), что, вероятно, связано с тем, что средний возраст пациентов в регистре SWEDENHEART выше, чем в нашем регистре.

В нашем регистре пациентам с ИМ и ХБП реже назначались все необходимые группы препаратов: дезагреганты, статины, бета-адреноблокаторы, иАПФ и БРА, также им реже проводилась КАГ и ЧКВ. Этим

отчасти можно объяснить высокую частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Обращает на себя внимание значительно меньшая частота назначения тикагрелора пациентам с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек — 38,0% и 50,9%, соответственно. Несмотря на то, что среди пациентов с ХБП больше пациентов с ФП, что требует постоянного приема антикоагулянтной терапии в сочетании с клопидогрелом, вероятнее всего, неназначение тикагрелора пациентам с ХБП обусловлено неоправданной настороженностью лечащих врачей в отношении риска кровотечений. В субанализе исследования PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes trial) [12] проводилось сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела у пациентов с ИМ и клиренсом креатинина <60 мл/мин/1,73 м². По данным субанализа назначение тикагрелора пациентам с ИМ и ХБП приводило к значимому снижению частоты ишемических событий и смертности без увеличения частоты развития крупных кровотечений.

В регистре MINAP [10], как и в нашем исследовании, пациентам с ИМбпST и ХБП также реже назначались лекарственные препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз по сравнению с пациентами без ХБП. Так, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов были назначены 86% и 89%, соответственно, иАПФ/БРА — 64% и 75% пациентов ($p < 0,001$ для всех). АСК была назначена подавляющему большинству пациентов — 95% с ХБП и 97% с сохранной функцией почек. Пациентам со сниженной функцией почек по сравнению с пациентами без ХБП статистически значимо реже проводилась КАГ (41% и 67%, соответственно, $p < 0,001$) и ЧКВ (25% и 41%, соответственно, $p < 0,001$). Аналогичные тенденции наблюдались и в SWEDENEART: пациентам с ИМпST и СКФ >60 мл/мин/1,73 м² первичное ЧКВ было проведено в 61,3% случаев, при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² — 56,5%; при ИМбпST и СКФ >60 мл/мин/1,73 м² реваскуляризация проводилась 56,1%, при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² — 36,7% [8].

В регистре РЕГИОН-ИМ смертность пациентов с ХБП на каждом этапе наблюдения (госпитально, через 6 и 12 мес.) была статистически значимо выше, чем у пациентов с сохранной функцией почек, увеличивалась по мере прогрессирования стадии ХБП. Госпитальная смертность составила 1,7% у пациентов с сохранной функцией почек, 8,4% при СКФ <60 мл/мин/1,73 м², при СКФ ≤ 30 мл/мин/1,73 м² — 20,9%. Аналогичные данные были получены и в регистре SWEDENEART [8], по данным которого госпитальная смертность пациентов с ИМ и СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составила 3,5% (ОШ 1,69; 95% ДИ: 1,47–1,94), при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² — 10,7% (ОШ 5,64; 95% ДИ: 4,95–6,43) и 25,3% при СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м² (ОШ 15,8; 95% ДИ: 13,6–18,4).

По данным регистра Chest Pain-MI госпитальная летальность пациентов с ХБП была более чем в 4 раза выше, чем у пациентов с сохранной функцией почек [9]. Так, при ИМпST и ХБП смерть в ходе госпитализации была в 14,2% случаев, у пациентов без ХБП — в 3%. При ИМбпST смертность у пациентов с ХБП составила 6,1%, с сохранной почечной функцией — 1,4%. Статистически значимо выше была летальность и у пациентов с ИМбпST и ХБП в регистре MINAP [10]. Госпитальная смертность пациентов без ХБП составила 5%, со сниженной почечной функцией — 11% ($p < 0,001$), смертность через год после выписки также статистически значимо чаще была выше у пациентов с ХБП по сравнению с теми, у кого ХБП не была диагностирована (37% и 16%, соответственно, $p < 0,001$, отношение рисков 1,47; 95% ДИ: 1,44–1,51).

Заключение

Лечение пациентов с ИМ и ХБП — сложная задача, прежде всего, в связи с тем, что пациенты данной группы, как правило, старше, чем пациенты с сохранной функцией почек, имеют больше сопутствующих заболеваний, повышенный риск как ишемических, так и геморрагических осложнений. Краткосрочный и долгосрочный прогноз у пациентов с ИМ в целом остается неблагоприятным. Снижение СКФ является фактором, влияющим на увеличение смертности у пациентов с ИМ, как по данным регистра РЕГИОН-ИМ, так и по данным зарубежных регистров. При этом важно понимать, что ХБП редко является единственным неблагоприятным фактором; такие пациенты старше, у них часто присутствуют серьезные хронические заболевания, для них характерен более тяжелый атеросклероз. Пациенты с ХБП и ИМ имеют очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нуждаются в интенсивной терапии в острый и отсроченный период заболевания, однако они зачастую не получают медикаментозную терапию в полном объеме, им реже проводится КАГ и инвазивное лечение. Это в первую очередь связано с тем, что врачи, не всегда оправданно, в отсутствии четких клинических рекомендаций, опасаются потенциального ухудшения почечной функции на фоне введения контрастного препарата и ряда других медикаментов. При соблюдении мер предосторожности, проведении адекватной гидратации до и после вмешательства, риск усугубления почечной недостаточности невысокий, а польза от проведения ЧКВ при ИМ намного превышает потенциальные риски. Необходимо проведение крупных клинических исследований для изучения особенностей течения заболевания и выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ИМ и сниженной функцией почек.

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

Литература/References

- Karetnikova VN, Kalaeva VV, Evseeva MV, et al. The role of chronic kidney disease in assessing the risk of the poor course of hospital ST-segment elevation myocardial infarction. *Therapeutic Archive*. 2016;88(6):26-32. (In Russ.) Каретникова В.Н., Калаева В.В., Евсеева М.В. и др. Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2016;88(6):26-32. doi:10.17116/terarkh201688626-32.
- Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. 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. и др. 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.
- Zhivtsova NYu, Brezhneva EM, Lysenko AA, et al. Problems of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3S):120-35. (In Russ.) Живцова Н.Ю., Брежнева Е.М., Лысенко А.А. и др. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома у пациентов с хронической болезнью почек. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3S):120-35. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3S-120-135.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
- Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(9):1535-43. doi:10.1016/j.jacc.2003.06.001.
- Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, et al.; TIMI Study Group. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13,307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1998-2005. doi:10.1016/j.ehj.2004.08.016.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
- Szumner K, Lundman P, Jacobson SH, et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*. 2010;268(1):40-9. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02204.x.
- Bagai A, Lu D, Lucas J, et al. Temporal Trends in Utilization of Cardiac Therapies and Outcomes for Myocardial Infarction by Degree of Chronic Kidney Disease: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(24):e010394. doi:10.1161/JAHA.118.010394.
- Weight N, Moledina S, Ullah M, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on the Processes of Care and Long-Term Mortality of Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study and Long-Term Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(16):e032671. doi:10.1161/JAHA.123.032671.
- Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/ National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J*. 2012;163(3):399-406. doi:10.1016/j.ahj.2011.12.002.
- James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122(11):1056-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933796.

Региональная динамика и вариабельность госпитализации пациентов по поводу хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектах в 2014-2023 годах

Шепель Р. Н.¹, Самородская И. В.^{1,2}, Какорина Е. П.², Драпкина О. М.¹

Цель. Оценить динамику и вариабельность числа случаев госпитализации пациентов по поводу хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) в Российской Федерации и ее субъектах в 2014-2023 гг.

Материал и методы. Проведен анализ данных Росстата о структуре числа случаев госпитализации пациентов по поводу ишемической болезни сердца (ИБС)/ХИБС/постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) среди взрослых (18 лет и старше), содержащихся в таблице 2000 федеральной формы статистического наблюдения № 14, и выполнена оценка их динамики за 2014-2023 гг. Определены среднерегionalные показатели госпитализации с ИБС/ХИБС/ПИКС на 100 тыс. взрослого населения ($M \pm \sigma$), относительные значения (%). Для проведения статистического анализа использовали пакеты SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft для Microsoft Windows).

Результаты. Среднерегionalное число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в 2014 г составило 1612,0 $\pm$ 416,8 на 100 тыс. взрослого населения, в 2023 г — 1331,8 $\pm$ 448,4 на 100 тыс. взрослого населения ($p < 0,0001$; показатель наглядности 82,7 $\pm$ 15%). Среднерегionalное число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в 2014 г составило 550,9 $\pm$ 325,7 на 100 тыс. взрослого населения, в 2023 г — 551,4 $\pm$ 367,5 на 100 тыс. взрослого населения ($p = 0,9$; показатель наглядности 107,3 $\pm$ 47,4%). Среднерегionalная доля госпитализаций пациентов по поводу ХИБС в общей структуре числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в 2014 г составила 33,4 $\pm$ 15,7%, в 2023 г — 39,4 $\pm$ 16,2%. Коэффициент вариации числа случаев госпитализаций пациентов по поводу ИБС увеличился с 25,8% до 33,7%; по поводу ХИБС — с 59,5% до 66,6%. В 2023 г по сравнению с 2014 г отмечен статистически значимый ($p < 0,0001$) рост вклада ПИКС в число случаев госпитализаций пациентов по поводу ХИБС: среднерегionalное значение в 2014 г составило 25,1 $\pm$ 16,7%, а в 2023 г — 32,4 $\pm$ 19,3%. В 36 субъектах зарегистрировано снижение относительного и абсолютного числа случаев госпитализации пациентов по поводу как ИБС, так и ХИБС; в 7 субъектах — зафиксирован рост, в 39 субъектах — разнонаправленные изменения.

Заключение. Региональная динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС и вклада ХИБС в ИБС в Российской Федерации и ее субъектах в 2014-2023 гг значительно варьирует, за десятилетний период не отмечено однонаправленных изменений. Для корректных сопоставлений показателей в динамике необходимы изменения в подходах к сбору статистической информации. Выявленные тенденции могут быть связаны как с подходами к организации лечебно-диагностической помощи, так и особенностями учета причин госпитализации по кодам МКБ-10. Ввиду большого числа факторов, оказывающих влияние на госпитализацию пациентов по поводу ХИБС, целесообразно определить степень влияния каждого из них в условиях практического здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, госпитализация.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва, Россия.

Шепель Р. Н.* — к.м.н., зам. директора по перспективному развитию медицинской деятельности, в.н.с., ORCID: 0000-0002-8984-9056, Самородская И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора по науке, профессор, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
r.n.shepel@mail.ru

ДН — диспансерное наблюдение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛП — лекарственный препарат, МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, МО — медицинская организация, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПМСП — первичная медико-санитарная помощь, РФ — Российская Федерация, СКС — стандартизированный коэффициент смертности, СН — сердечная недостаточность, ФФСН — федеральная форма статистического наблюдения, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

Рукопись получена 02.06.2025

Рецензия получена 22.06.2025

Принята к публикации 07.07.2025



Для цитирования: Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П., Драпкина О.М. Региональная динамика и вариабельность госпитализации пациентов по поводу хронической ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ее субъектах в 2014-2023 годах. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6435. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6435. EDN: RTVHBE

Regional changes and variability of hospitalization of patients for chronic coronary artery disease in the Russian Federation and its subjects in 2014-2023

Shepel R. N.¹, Samorodskaya I. V.^{1,2}, Kakorina E. P.², Drapkina O. M.¹

Aim. To assess the changes and variability of hospitalization of patients for chronic coronary artery disease (CAD) in the Russian Federation and its subjects in 2014-2023.

Material and methods. We analyzed Rosstat data on the hospitalization structure for CAD/chronic CAD/old myocardial infarction (MI) among adults (18 years and older), contained in table 2000 of the federal statistical observation form № 14 and assessed its changes for 2014-2023. The average regional rates of hospitalization with CAD/chronic CAD/old MI per 100 thousand of the adult population ($M \pm \sigma$), relative values (%) were determined. SPSS 26.0 (IBM Company) and Excel (Microsoft for Microsoft Windows) packages were used for statistical analysis.

Results. The mean regional hospitalization rate of patients due to CAD in 2014 was 1612,0 $\pm$ 416,8 per 100 thousand of the adult population, in 2023-1331,8 $\pm$ 448,4

per 100 thousand of the adult population ($p < 0,0001$; visibility index 82,7 $\pm$ 15%). The mean regional hospitalization rate of patients due to chronic CAD in 2014 was 550,9 $\pm$ 325,7 per 100 thousand of the adult population, in 2023-551,4 $\pm$ 367,5 per 100 thousand of the adult population ($p = 0,9$; visibility index 107,3 $\pm$ 47,4%). The mean regional share of hospitalization due to chronic CAD in the overall hospitalization structure due to CAD in 2014 was 33,4 $\pm$ 15,7%, in 2023-39,4 $\pm$ 16,2%. The coefficient of variation in hospitalization rate due to CAD increased from 25,8% to 33,7%; due to chronic CAD — from 59,5% to 66,6%. In 2023, compared to 2014, a significant ($p < 0,0001$) increase in old MI contribution to hospitalization rate due to chronic CAD was noted as follows: the mean regional value in 2014 was 25,1 $\pm$ 16,7%, and in 2023-32,4 $\pm$ 19,3%. In 36 regions, a decrease in the relative

and absolute number of hospitalizations of patients due to both CAD and chronic CAD was recorded; in 7 regions, an increase was recorded, while in 39 regions, there were multidirectional changes.

Conclusion. Regional changes in hospitalization rate due to chronic CAD and the contribution of chronic CAD to CAD in Russia as a whole and Russian regions in 2014–2023 vary significantly. No unidirectional changes were noted over a 10-year period. Correct comparison of the indicators over time requires changes in approaches to collecting statistical information. The identified trends may be associated with both approaches to organizing treatment and diagnostic care and the specifics of recording the reasons for hospitalization according to ICD-10 codes. Due to the large number of factors influencing the hospitalizations for chronic CAD, influence of each of them in the context of practical healthcare in Russia should be assessed.

Keywords: coronary artery disease, chronic coronary artery disease, old myocardial infarction, hospitalization.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;
²M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia.

Shepel R.N.* ORCID: 0000-0002-8984-9056, Samorodskaya I.V. ORCID: 0000-0001-9320-1503, Kakorina E.P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
r.n.shepel@mail.ru

Received: 02.06.2025 **Revision Received:** 22.06.2025 **Accepted:** 07.07.2025

For citation: Shepel R.N., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Drapkina O.M. Regional changes and variability of hospitalization of patients for chronic coronary artery disease in the Russian Federation and its subjects in 2014–2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6435. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6435. EDN: RTVHBE

Ключевые моменты

- Региональная динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу хронической ишемической болезни сердца (ХИБС) в Российской Федерации и ее субъектах в 2014–2023 гг. значительно варьирует.
- Для корректных сопоставлений показателей в динамике необходимы изменения в подходах к сбору статистической информации.
- Ввиду большого числа факторов, оказывающих влияние на госпитализацию пациентов по поводу ХИБС, целесообразно определить степень влияния каждого из них в условиях практического здравоохранения Российской Федерации.

Число новых случаев выявления ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире с каждым годом сокращается, в то время как абсолютное количество пациентов с диагнозом ИБС растет и, по прогнозам, к 2030 г. достигнет 1845 на 100 тыс. населения [1]. Несоответствие между показателями распространенности и заболеваемости ИБС, вероятно, можно объяснить повышением доступности и качества проведения методов диагностики и лечения пациентов с ИБС, следовательно — улучшением показателей выживаемости. Рост распространенности ИБС потенциально может привести к росту числа пациентов с декомпенсацией заболевания и последующей госпитализацией.

В то же время ИБС служит основной причиной летального исхода среди пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в мире [2]. В Российской Федерации (РФ) ИБС обуславливает >24% случаев среди всех причин смерти, при этом хронические формы преобладают в структуре смертности от ИБС [3]. Результаты проведенных на-

Key messages

- Regional changes of hospitalization rate of patients for chronic coronary artery disease (CAD) in Russia as a whole and its regions in 2014–2023 vary significantly.
- For correct comparisons of indicators in dynamics, changes in approaches to collecting statistical information are necessary.
- Due to the large number of factors influencing the hospitalizations for chronic CAD, influence of each of them in the context of practical healthcare in Russia should be assessed.

ми ранее исследований свидетельствуют о том, что в целом по РФ стандартизированный коэффициент смертности (СКС) от хронической ИБС (ХИБС) за 2014–2023 гг. снизился на 14,6% (с 196,2 до 167,5 на 100 тыс. населения), при этом доля ХИБС от всех причин смерти существенно не изменилась, в то время как доля ХИБС от всех форм ИБС ежегодно увеличивалась [4]. Вместе с тем в целом по РФ за период 2014–2023 гг. нами зафиксировано устойчивое снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС и изменение структуры госпитализации пациентов по поводу ИБС с сохраняющимся преобладанием случаев госпитализации по поводу хронических форм ИБС [5]. Настоящее исследование служит логичным продолжением инициированной ранее научно-исследовательской работы и направлено на системную оценку региональной динамики и вариабельности числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС, входящей в нозологическую группу ИБС.

Цель исследования — оценить динамику и вариабельность числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в РФ и ее субъектах в 2014–2023 гг.

Материал и методы

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России из Росстата за 2014-2023гг о составе пациентов в стационаре, сроках и исходах лечения среди взрослых (18 лет и старше), содержащихся в таблице 2000 федеральной формы статистического наблюдения (ФФСН) № 14, выполнен анализ числа случаев выписанных пациентов (в данном исследовании для описания суммарного числа использовался термин "госпитализация") по следующим видам ИБС:

- ИБС-I20-I25;
- хронические формы ИБС (ХИБС) — I25, в т.ч. постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — I25.8.

При расчёте использовали данные по 82 субъектам РФ (при анализе использовались данные Архангельской области с учетом Ненецкого автономного округа, Тюменской области с учетом Ямало-Ненецкого и Ханты-Мансийского автономных округов; не использовались данные по Донецкой и Луганской Народным Республикам, Запорожской и Херсонской областям). Для описания результатов исследования определены: среднерегionalные показатели госпитализации пациентов по поводу ИБС/ХИБС/ПИКС, на 100 тыс. взрослого населения (стандартизация относительного показателя числа случаев госпитализации не проводилась, поскольку ФФСН № 14 не содержит обезличенные данные с учетом демографических характеристик); относительные значения (доля числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС от общего числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС (в %) и числа случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС от общего числа случаев госпитализации по поводу ХИБС (в %)); показатели, характеризующие динамику (среднерегionalный показатель наглядности к 2014г, в %). Показатель наглядности — относительная величина, характеризующая динамику изучаемого явления, для вычисления которой одну из сравниваемых величин принимают за 100% (обычно это исходная величина), а остальные рассчитывают в процентном отношении к ней. Чаще всего за 100% принимается первая исходная величина ряда, в данном исследовании — значения показателя за 2014 г. Для каждого субъекта определялся показатель наглядности, с последующим определением среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Коэффициент вариации — относительный показатель разброса данных, который выражает стандартное отклонение как процент от среднего значения; рассчитывается по формуле:

$$CV = (\sigma/\mu) \times 100\%,$$

где: CV — коэффициент вариации, выраженный в %; σ — стандартное отклонение, показывающее разброс данных; μ — среднее арифметическое значение выборки.

Оценка изменений в структуре числа случаев госпитализации проведена с помощью критерия хи-квадрат. Сравнение среднерегionalных значений СКС ($M \pm \sigma$) в 2014 и 2023гг выполнялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона. При сравнении показателей значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использовали пакеты SPSS 26.0 (IBM Company) и Excel (Microsoft для Microsoft Windows).

Результаты

В 2023г по сравнению с 2014г в РФ число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС сократилось на 20% (с 1310 на 100 тыс. взрослого населения до 1054 на 100 тыс. взрослого населения). При этом снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС отмечено в 71 субъекте РФ (среднерегionalный показатель наглядности составил $82,7 \pm 15\%$), в двух из которых (Калининградская область и г. Севастополь) на фоне снижения относительного числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС отмечается увеличение абсолютного числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС; в 11 субъектах, в которых отмечено увеличение относительного числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, абсолютное число случаев госпитализации по поводу ИБС увеличилось в 8 субъектах (Новгородская, Пензенская, Самарская, Саратовская области, Республики Дагестан, Северная Осетия — Алания, Хакасия, Чувашская Республика) (рис. 1). Разница между субъектом с минимальным и максимальным числом случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в 2014г составляла 3,6 раза, в 2023г — 6,5 раз (табл. 1). Несмотря на выраженные различия между минимумом и максимумом и высоким коэффициентом вариации, среднерегionalный показатель госпитализации сократился статистически значимо ($p < 0,0001$).

В таблице 2 представлены среднерегionalные значения числа случаев госпитализации пациентов (на 100 тыс. населения) по поводу ХИБС и их доля в общей структуре числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в 2014 и 2023гг: в отличие от среднерегionalных значений числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, аналогичные показатели среди пациентов с ХИБС значимо не отличались ($p = 0,9$) и увеличились в 42 субъектах РФ (среднерегionalный показатель наглядности составил $107,3 \pm 47,4\%$) (рис. 2). В 5 субъектах РФ на фоне увеличения относительного числа госпитализации пациентов по поводу ХИБС отмечено снижение абсолютного числа госпитализации пациентов по поводу ХИБС (Костромская, Мурманская, Смоленская области, Республика Хакасия, Хабаровский край). Коэффициент вариации числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в 2 раза выше, чем

Таблица 1

**Среднерегиональные значения числа случаев госпитализации пациентов
(на 100 тыс. населения) по поводу ИБС в 2014 и 2023гг**

Год	Число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, на 100 тыс. взрослого населения			Коэффициент вариации, %	Показатель наглядности, %
	Среднерегиональный показатель (M±σ)	Минимальные значения	Максимальные значения		
2014	1612,0±416,8	846,1 (Чукотский автономный округ)	3079,6 (Пензенская область)	25,8	100
2023	1331,8±448,4	560,8 (Магаданская область)	3622,5 (Пензенская область)	33,7	82,7±15

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.



- 71** Субъекты с отрицательной динамикой
- 6** Субъекты с положительной динамикой до +10%
- 5** Субъекты с положительной динамикой от +10%

Рис. 1. Динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС в субъектах РФ в 2014-2023гг.

коэффициент вариации числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, а доля числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС от общего числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС варьировала от 4,8% в Приморском крае до 76% в Архангельской области в 2014г и от 11,9% в Курганской области до 72,8% в Забайкальском крае в 2023г. Разница между субъектом с минимальным и максимальным числом случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в 2014г составляла 26,6 раз (табл. 2), в 2023г — 16,9 раз.

В 10 субъектах РФ отмечено увеличение числа случаев госпитализации пациентов как по поводу ИБС, так и по поводу ХИБС; в 39 субъектах РФ отмечено снижение числа случаев госпитализации пациентов как по поводу ИБС, так и по поводу ХИБС; в Амурской области число случаев госпитализации па-

циентов по поводу ИБС увеличилось, в то время как число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС снизилось; в 32 субъектах РФ число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС снизилось, в то время как число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС увеличилось.

В 36 субъектах РФ зарегистрировано уменьшение относительных и абсолютных значений числа госпитализаций пациентов как по поводу ИБС, так и по поводу ХИБС: г. Москва, Архангельская, Брянская, Владимирская, Вологодская, Ивановская, Калужская, Кировская, Курская, Ленинградская, Магаданская, Воронежская, Омская, Орловская, Тульская, Челябинская, Рязанская, Сахалинская, Еврейская автономная области, Забайкальский край, Кабардино-Балкарская и Карачаево-Черкесская Республики, Алтайский, Краснодарский, Красноярский, Пермский,

Таблица 2

**Среднерегиональные значения числа случаев госпитализации пациентов
(на 100 тыс. населения) по поводу ХИБС в 2014 и 2023гг**

Год	Число случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС, на 100 тыс. взрослого населения			Коэффициент вариации, %	Показатель наглядности, %	Среднерегиональная доля числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС от общего числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, %
	Среднерегиональный показатель	Минимальные значения	Максимальные значения			
2014	550,9±325,7	54,2 (Приморский край)	1446,5 (Республика Крым)	59,5	100	33,4±15,7
2023	551,4±367,5	123,0 (Республика Татарстан)	2085,7 (Пензенская область)	66,6	107,3±47,4	39,4±16,2

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХИБС — хроническая ишемическая болезнь сердца.

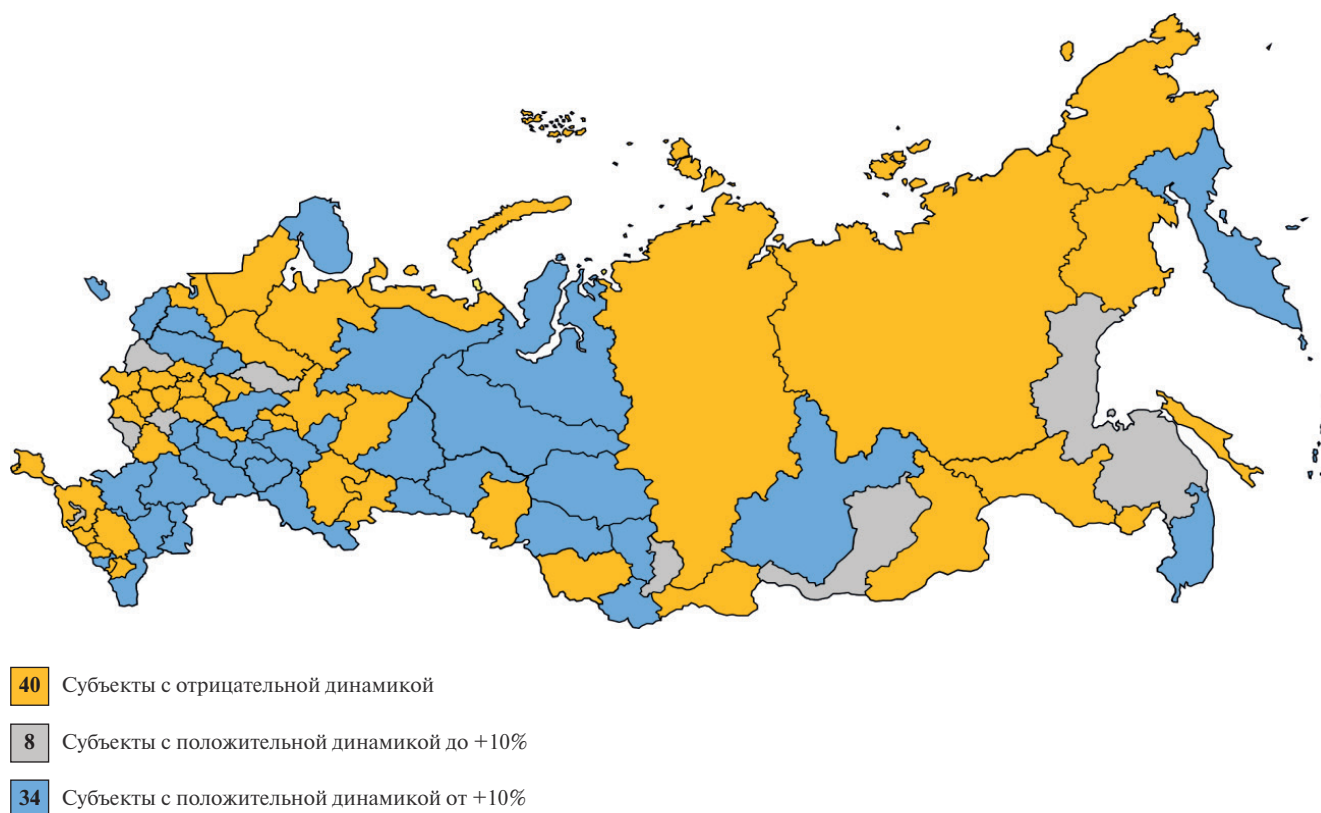


Рис. 2. Динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС в субъектах РФ в 2014-2023гг.

Ставропольский край; Республики Башкортостан, Ингушетия, Карелия, Крым, Марий Эл, Мордовия, Саха (Якутия), Тыва, Чукотский автономный округ. В 7 субъектах РФ (Новгородская, Пензенская, Самарская и Саратовская области, Республики Дагестан, Северная Осетия — Алания и Чувашия) отмечен рост относительных и абсолютных значений числа госпитализаций пациентов как по поводу ИБС, так и по поводу ХИБС.

В 2023г по сравнению с 2014г отмечен статистически значимый ($p < 0,0001$) рост вклада ПИКС в число случаев госпитализаций пациентов по поводу ХИБС: среднерегиональное значение в 2014г состави-

ло $25,1 \pm 16,7\%$, а в 2023г — $32,4 \pm 19,3\%$. Между субъектами отмечаются значительные различия в процентном вкладе: в 2014г максимальное значение отличалось от минимального в 36 раз (в Чувашской Республике — $75,5\%$, в Липецкой области — 2%); в 2024г — в 30 раз (в Чувашской Республике — $92,9\%$, в Смоленской области — $3,1\%$). Снижение процентного вклада ПИКС в число случаев госпитализаций пациентов по поводу ХИБС зарегистрировано в 19 субъектах, но только в 12 из них зарегистрировано снижение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, ХИБС с одновременным снижением и абсолютного числа случаев и процентного

вклада ПИКС (Архангельская, Воронежская, Ивановская, Кировская, Курская, Магаданская, Омская, Рязанская, Челябинская области, Республика Ингушетия, Крым, Чукотский автономный округ). В то же время в 7 субъектах отмечено увеличение числа случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС, ХИБС и абсолютного числа случаев и процентного вклада ПИКС (Новгородская, Пензенская, Самарская области, Республики Дагестан, Северная Осетия — Алания, Хакасия, Чувашская Республика).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что в субъектах РФ за 2014–2023гг не зафиксировано единой направленности изменений как в относительных, так и в абсолютных значениях числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС. Аналогичная ситуация прослеживается в отношении динамики числа случаев госпитализации пациентов по поводу ПИКС. Лишь в 12 субъектах установлено снижение числа госпитализаций пациентов по поводу ИБС, ХИБС и одновременным снижением абсолютного числа случаев госпитализаций пациентов и их процентного вклада от ПИКС; в 7 субъектах отмечены противоположные изменения. В подавляющем большинстве субъектов (76%, 63 субъекта) изменения имели разнонаправленный характер.

Нам не удалось найти публикаций в отечественной научной литературе, в которых был бы представлен анализ динамики числа случаев госпитализации пациентов с разными формами ХИБС и комплексным изучением факторов, влияющих на изменения данных показателей. Вместе с тем в зарубежных и отечественных публикациях имеется большое количество исследований, описывающих влияние отдельных факторов на объемы стационарной помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями, основными из которых являются: финансирование системы здравоохранения, в т.ч. финансовое стимулирование врачей; доступность инфраструктуры; график работы медицинских организаций (МО), оказывающих первичную медико-санитарную помощь (ПМСП); расстояние от МО ПМСП до ближайшей больницы; количество и регулярность посещений МО ПМСП; число врачей, оказывающих ПМСП (терапевты, врачи общей практики и др.); время ожидания врача ПМСП; рабочая нагрузка врачей, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь; модели организации ПМСП (прием только врачом/совместно со средним медицинским персоналом/с привлечением немедицинских работников/формирование междисциплинарных бригад ПМСП и пр.) и др. [6–15].

В частности, одними из ключевых причин (помимо распространенности и степени тяжести ИБС среди населения регионов), на наш взгляд, могут служить

как демографическая ситуация в регионе, так и структурные факторы (материально-технические и кадровые ресурсы). К примеру, доля лиц старше 60 лет (среди взрослого населения) в 2023г и в Пензенской, и в Псковской областях составляет ~34%. Однако заболеваемость ИБС (на 100 тыс. взрослого населения) в Пензенской области составила 15195 (ХИБС — 14229); число случаев госпитализации пациентов по поводу ИБС составило 3622 на 100 тыс. населения, по поводу ХИБС — 2085 на 100 тыс. населения; заболеваемость в Псковской области (на 100 тыс. взрослого населения) составила 7452 ИБС (ХИБС — 5887); госпитализации 1608 и 821 на 100 тыс. населения, соответственно. СКС от ИБС в Пензенской области составил 263 на 100 тыс. населения, от ХИБС — 246 на 100 тыс. населения; в Псковской области — 452 и 389 на 100 тыс. населения, соответственно. В Псковской области, в отличие от Пензенской области, ангиопластика при ИБС выполняется в 4 раза меньше и не выполняется аортокоронарное шунтирование [16]. Обеспеченность кардиологами в Пензенской области в 2023г составила 1,08 на 10 тыс. населения, а в Псковской области — 0,65 на 10 тыс. населения; обеспеченность врачами по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению — 0,18 на 10 тыс. населения и 0,14 на 10 тыс. населения, соответственно; обеспеченность кардиологическими койками — 5,1 на 10 тыс. населения и 3,8 на 10 тыс. населения, соответственно [17]. Таким образом, в Пензенской области на фоне лучшей обеспеченности специалистами заболеваемость ХИБС выше в 2,4 раза, что вероятно обуславливает более высокое число госпитализаций (в 2,5 раза). В то время как СКС от ХИБС в Псковской области выше в 1,6 раза. Нельзя исключить, что применение высокотехнологичных методов лечения настолько эффективно снижает смертность на фоне более высокой заболеваемости. Однако подобного рода гипотезы нуждаются в доказательствах и диктуют необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

Результаты недавно проведенного итальянского исследования свидетельствуют о том, пациенты с ХИБС в 2019г, как правило, получали лечение в терапевтических (15% от общего числа пролеченных), гериатрических (19,5%) и кардиологических (25%) отделениях стационаров [18]. Среди пациентов, получивших лечение в терапевтических и гериатрических отделениях, наиболее часто встречались следующие сопутствующие заболевания: острая дыхательная недостаточность (12,8%), фибрилляция предсердий (10,3%), пневмония и бронхопневмония (6,6%), обострение хронической обструктивной болезни легких (3,4%) и хроническая почечная недостаточность (2,9%). Напротив, пациенты, которые получали лечение в кардиологических отделениях, демонстрировали другую картину сопутствующих заболеваний, наиболее

распространенными из которых были фибрилляция предсердий (10,9%), левосторонняя сердечная недостаточность (СН) (6,2%), коронарный атеросклероз (6,1%), доброкачественная эссенциальная гипертензия (6,0%) и сахарный диабет (5,3%). Перечисленные данные схожи с результатами европейского реестра The European Society of Cardiology EURObservational Research Programme Chronic Ischemic Cardiovascular Disease Long-Term (ESC-EORP CICD-LT), в котором у пациентов с ХИБС установлена связь более высокого риска госпитализации и возраста, инсульта в анамнезе, наличие хронической обструктивной болезни лёгких/бронхиальной астмы, фибрилляции предсердий, заболеваний печени, повышенного уровня креатинина, снижения фракции выброса левого желудочка <40% [19]. Таким образом, высокая распространенность ХИБС, обусловленная не только абсолютным ростом заболеваемости из-за старения, но и улучшением диагностических и терапевтических возможностей, которые позволяют пациентам пережить острые фазы ИБС, накладывает значительное бремя на систему здравоохранения за счет увеличения числа госпитализаций, сроков пребывания в стационаре, потенциальной необходимостью применения высокотехнологических хирургических методов лечения и последующей реабилитации пациентов.

Обращает внимание быстрый рост госпитализаций по поводу ПИКС (I25.8). В крупном метаанализе Sayed A, et al. отмечают рост госпитализаций по поводу СН [20]. Нельзя исключить, что выявленный в нашем исследовании значительный рост числа госпитализаций по поводу ПИКС обусловлен именно наличием и тяжестью СН у пациентов с ХИБС и во многих странах такие случаи кодируются как случаи госпитализации с СН. Результаты международного реестра амбулаторных пациентов с ХИБС CLARIFY, включающего 26769 пациентов без СН в анамнезе, свидетельствуют о том, что при 5-летнем наблюдении 4393 пациента (16,4%) достигли первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию от СН или нового начала СН [21]. 16,7% из них (732 пациента) потребовалась госпитализация по поводу СН. Смерть от всех причин произошла у 6,6% пациентов. Возраст более 70 лет, фракция выброса левого желудочка <50%, ≥2 класс стенокардии по классификации Канадского общества по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляция предсердий на электрокардиограмме, индекс массы тела <20 кг/м² и инсульт в анамнезе были наиболее надежными предикторами первичной конечной точки. Возраст <50 лет, азиатская этническая принадлежность и чрескожная реваскуляризация в анамнезе служили отрицательными предикторами первичной конечной точки. В РФ традиционно СН указывается в диагнозе как осложнение основного заболевания. В более ранних публикациях мы

уже отмечали, что учет числа случаев госпитализации пациентов с СН (коды I50.-) отдельной строкой в ФФСН № 14 не предусмотрен и в выписке пациента из стационара в диагнозе в качестве основного заболевания указываются, вероятно, именно ХИБС [22]. Очевидно, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение причин диспропорционально высокой доли госпитализаций с ХИБС.

В Колумбии, Германии, Швейцарии, Ирландии, Великобритании, Франции, Бразилии и Австралии ИБС и ХИБС относят к заболеваниям, для которых своевременная и эффективная медицинская помощь, оказанная на амбулаторном этапе, может оказать влияние на снижение риска госпитализации (англ.: ambulatory care sensitive conditions, ACSC) [23]. В РФ пациенты ХИБС подлежат диспансерному наблюдению (ДН) у врача-терапевта, врача-терапевта участкового, врача-терапевта участкового цехового врачебного участка, врача общей практики (семейный врач), фельдшера в случае возложения на него руководителем МО отдельных функций лечащего врача, в т.ч. по проведению ДН, а также у врача-кардиолога^{1,2}. Медицинская помощь в рамках ДН, в т.ч. пациентам с ХИБС, оказывается в соответствии с Положениями об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, Порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций с учетом стандартов медицинской помощи³. Полнота охвата лечебно-профилактической помощью лиц, состоящих под ДН, служит одним из критериев эффективности врача-терапевта⁴. Кроме того, к критериям эффективности деятельности, в т.ч. в рамках ДН, врача-терапевта относят уменьшение числа госпитализаций по экстренным медицинским показаниям по причине обострений и осложнений заболеваний, по поводу которых пациент состоит под ДН. Потому становится крайне важным соблюдение периодичности, длительности и объема обследований и лечения при ДН пациентов с ИБС, и ХИБС, в частности имеются убедительные данные о том,

¹ Приказ Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". <https://base.garant.ru/404523658/>.

² Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 марта 2012г № 252н "Об утверждении Порядка возложения на фельдшера, акушерку руководителем медицинской организации при организации оказания первичной медико-санитарной помощи и скорой медицинской помощи отдельных функций лечащего врача по непосредственному оказанию медицинской помощи пациенту в период наблюдения за ним и его лечения, в том числе по назначению и применению лекарственных препаратов, включая наркотические лекарственные препараты и психотропные лекарственные препараты". <https://base.garant.ru/70170588/>.

³ Федеральный закон от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". <https://base.garant.ru/12191967/>.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 19 апреля 2007г № 282 "Об утверждении критериев оценки эффективности деятельности врача-терапевта участкового". <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084699/>.

что рост числа сопутствующих заболеваний, низкая приверженность к назначенному лечению, полипрагмазия, недостижение целевых значений контролируемых показателей состояния здоровья в рамках диспансерного приема (осмотра, консультации) ассоциированы с увеличением числа неблагоприятных событий, в т.ч. с увеличением числа внеплановых госпитализаций [24, 25]. В исследовании, проведенном под руководством Немто SI, выполнена оценка связи числа назначений лекарственных препаратов (ЛП) и числом госпитализаций от различных форм ИБС в Англии и Уэльсе в 1999-2019гг [26]. За анализируемый период времени частота госпитализации пациентов с ХИБС увеличилась на 6,8%, при этом доля ХИБС (I25) в структуре госпитализаций ИБС была наибольшей (36,7%). Число случаев госпитализации пациентов с ХИБС отрицательно коррелировало с увеличением частоты выдачи ЛП, действие которых направлено на лечение ХИБС: бета-адреноблокаторов, антигипертензивных препаратов, нитратов, блокаторов кальциевых каналов и активаторов калиевых каналов, препаратов, регулирующих липидный обмен ($p < 0,05$). Вместе с тем по данным отечественного регистра ПРОГНОЗ ИБС выявлена низкая частота назначения ЛП с доказанным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХИБС до госпитализации и значительное улучшение качества терапии в специализированном кардиологическом стационаре: частота назначения аспирина в специализированном стационаре увеличилась на 30%, статинов — на 80%, бета-адреноблокаторов — на 70%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — на 60% ($p < 0,0001$) [27]. Однако с течением времени после выписки частота приема назначенных ЛП снижалась в среднем на 15-20% за 3,9 лет. Это, в свою очередь, может служить одной из причин повторной госпитализации пациентов с ХИБС по поводу декомпенсации состояния или развития осложнений.

Следует отметить, что на статистику госпитализаций по поводу ИБС/ХИБС могут оказывать влияние особенности регистрации и статистического учета нозологических форм ИБС [5]. Отсутствие четких клинических и инструментальных критериев диагностики отдельных терминов и рубрик Международной

статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), приводит к проблемам организационного и прикладного характера в части использования МКБ-10 в отечественном практическом здравоохранении.

Ограничения исследования. Существенным ограничением исследования является отсутствие информации о причинах госпитализации (уточнение диагноза, декомпенсация СН, выполнение кардиохирургических операций и др.). Кроме того, ФФСН № 14 содержит неполную информацию о лицах, госпитализированных по поводу ИБС/ХИБС/ПИК, в частности, не представляется возможным выполнить анализ о числе и кратности госпитализированных пациентов; оценить возраст госпитализируемых, в т.ч. с проведением стандартизации и учетом демографических особенностей субъектов, которые могут в значительной степени влиять на показатели госпитализации; выполнить анализ причин госпитализации ХИБС и пр.

Заключение

Региональная динамика числа случаев госпитализации пациентов по поводу ХИБС и вклада ХИБС в ИБС в РФ и ее субъектах в 2014-2023гг значительно варьируют, за десятилетний период не отмечено однонаправленных изменений. Выявленные тенденции могут быть связаны как с подходами к организации лечебно-диагностической помощи, так и особенностями учета причин госпитализации по кодам МКБ-10. Существующая система сбора данных о случаях госпитализации с ИБС/ХИБС/ПИКС требует совершенствования с целью последующего использования собранной информации для принятия практических и организационных решений. Ввиду большого числа факторов, оказывающих влияние на показатели госпитализации пациентов по поводу ХИБС, целесообразно определить степень влияния каждого из них с помощью анализа обезличенных данных с учетом демографических характеристик.

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

Литература/References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus*. 2020;12:e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
2. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, et al. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(6): e005375. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
3. Boytsov SA, Provatorov SI. Possibilities of dispensary observation in reducing mortality from coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(1):5-10. (In Russ.) Бойцов С. А., Проваторов С. И. Возможности диспансерного наблюдения в снижении смертности от ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):5-10. doi:10.26442/00403660.2023.01.202038.
4. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Mortality from chronic ischaemic heart disease in the Russian Federation: are there enough data for analysis and decision-making? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4293. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Смертность от хронических форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации: достаточно ли данных для анализа и принятия управленческих решений? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(12):4293. doi:10.15829/1728-8800-2024-4293.
5. Shepel RN, Samorodskaya IV, Kakorina EP, et al. Dynamics and structure of the number of patients hospitalized for coronary artery disease in the Russian Federation in 2014-2023. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2025;14(3):81-95. (In Russ.) Шепель Р.Н., Самородская И.В., Какорина Е.П. и др. Динамика и структура числа случаев госпитализации пациентов по поводу ишемической болезни сердца в Российской Федерации в 2014-2023 гг. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2025;14(3):81-95. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-3-81-95.

6. Golukhova EZ, Semenov VYu. The first results of changes in the financing of federal centers in the system of compulsory health insurance on the example of the Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery. *National Health Care (Russia)*. 2022;3(2):13-9. (In Russ.) Голухова Е.З., Семенов В.Ю. Первые результаты изменения финансирования федеральных центров в системе обязательного медицинского страхования на примере Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. *Национальное здравоохранение*. 2022;3(2):13-9. doi:10.47093/2713-069X.2022.3.2.13-19.
7. Shalberkina MN. On the problems of implementing measures of social support for health workers during the COVID-19 pandemic. *Courier of Kutafin Moscow State Law University (MSAL)*. 2021;1(8):136-45. (In Russ.) Шалберкина М.Н. О проблемах реализации мер социальной поддержки медицинских работников в период пандемии COVID-19. *Вестник Университета им. О.Е. Кутафина (МГЮА)*. 2021;1(8):136-45. doi:10.17803/2311-5998.2021.84.8.136-145.
8. Fiorentini G, Iezzi E, Lippi Bruni M, et al. Incentives in primary care and their impact on potentially avoidable hospital admissions. *Eur J Health Econ*. 2011;12(4):97-309. doi:10.1007/s10198-010-0230-x.
9. Santos FMD, Macieira C, Machado ATGDM, et al. Association between hospitalizations for sensitive conditions and quality of primary care. *Rev Saude Publica*. 2023;57:85. doi:10.11606/s1518-8787.2023057004879.
10. Lavoie JG, Forget EL, Prakash T, et al. Have investments in on-reserve health services and initiatives promoting community control improved First Nations' health in Manitoba? *Soc Sci Med*. 2010;71(4):717-24. doi:10.1016/j.socscimed.2010.04.037.
11. Khushalani JS, Holmes M, Song S, et al. Impact of rural hospital closures on hospitalizations and associated outcomes for ambulatory and emergency care sensitive conditions. *J Rural Health*. 2023;39(1):79-87. doi:10.1111/jrh.12671.
12. Chang CH, O'Malley AJ, Goodman DC. Association between temporal changes in primary care workforce and patient outcomes. *Health Serv Res*. 2017;52(2):634-55. doi:10.1111/1475-6773.12513.
13. Bonfim S, Massago M, de Carvalho Dutra A, et al. Hospitalizations for cardiovascular diseases sensitive to primary health care in Paraná State, Brazil: a bayesian spatiotemporal model. *Ann Fam Med*. 2024;22(2):140-8. doi:10.1370/afm.3083.
14. Nazarov AM, Tolpygina SN, Kicha DI, et al. Big data analysis on medical services in coronary heart disease for outpatient care quality management and assessment of the risk of the adverse outcomes. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(11):21-7. (In Russ.) Назаров А.М., Толпыгина С.Н., Кича Д.И. и др. Анализ больших данных о медицинских услугах при ишемической болезни сердца для управления качеством амбулаторной помощи и оценки вероятности неблагоприятных исходов. *Профилактическая медицина*. 2021;24(11):21-7. doi:10.17116/profmed20212411121.
15. Poghosyan L, Liu J, Spatz E, et al. Nurse practitioner care environments and racial and ethnic disparities in hospitalization among medicare beneficiaries with coronary heart disease. *J GEN INTERN MED*. 2024;39:61-8. doi:10.1007/s11606-023-08367-1.
16. Semenov VYu, Kovalenko OA. Changes in the number of coronary bypass surgery in some regions of the Russian Federation in 2019-2021. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(3):83-91. (In Russ.) Семёнов В.Ю., Коваленко О.А. Динамика операций коронарного шунтирования в некоторых федеральных округах Российской Федерации в 2019-2021 годах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(3):83-91. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3-83-91.
17. Deev IA, Kobayakova OS, Starodubov VI, et al. Collection of statistical materials on diseases of the circulatory system in the Russian Federation in 2023: statistical materials. М.: Russian Research Institute of Health. 2024; 306 p. (In Russ.) Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Сборник статистических материалов по болезням системы кровообращения в Российской Федерации в 2023 году: статистические материалы. М.: ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России. 2024; 306 с. ISBN: 978-5-94116-131-7.
18. Pietrantonio F, Carrieri C, Rosiello F, et al. Clinical, economical, and organizational impact of chronic ischemic cardiovascular disease in Italy: evaluation of 2019 nationwide hospital admissions data. *International journal of environmental research and public health*. 2025;22(4):530. doi:10.3390/ijerph22040530.
19. Kerneis M, Cosentino F, Ferrari R, et al. Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CORD-LT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(15):1945-54. doi:10.1093/eurjpc/zwac089.
20. Sayed A, ElRefaei M, Awad K, et al. Heart failure and all-cause hospitalizations in patients with heart failure: a meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11): e2446684. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.46684.
21. Parma Z, Jasilek A, Greenlaw N, et al. Incident heart failure in outpatients with chronic coronary syndrome: results from the international prospective CLARIFY registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):804-12. doi:10.1002/ehfj.1827.
22. Boytsov SA, Drapkina OM, Zayratyants OV, et al. Ways to solve the problem of heart failure statistics in clinical practice. *Kardiologia*. 2020;60(10):13-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Зайратьянц О.В. и др. Пути решения проблемы статистики сердечной недостаточности в клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(10):13-9. doi:10.18087/cardio.2020.10.n1039.
23. Shepel RN, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. Ambulatory care sensitive diseases/conditions in adult patients. A systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(9):4128. (In Russ.) Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Заболевания/состояния, чувствительные к амбулаторному лечению взрослых пациентов. Систематический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(9):4128. doi:10.15829/1728-8800-2024-4128.
24. Shepel RN, Demko VV, Goncharov MV, et al. Analysis of questionnaires from the perspective of hospitalization risk prediction. Systematic review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4026. (In Russ.) Шепель Р.Н., Демко В.В., Гончаров М.В. и др. Анализ предикторов, используемых в опросниках или анкетировании пациентов, с позиции прогностической эффективности в отношении риска госпитализации. Систематический обзор. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):4026. doi:10.15829/1728-8800-2024-4026.
25. Shepel RN, Ipatov PV, Drozdova LYu, et al. Algorithm of appointment (examination; consultation) of patients under follow-up care by a general practitioner. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(3):4372. (In Russ.) Шепель Р.Н., Ипатов П.В., Дроздова Л.Ю. и др. Алгоритм диспансерного приема (осмотра, консультации) врачом-терапевтом пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(3):4372. doi:10.15829/1728-8800-2025-4372.
26. Hemmo SI, Naser AY, Alwafi H, et al. Hospital admissions due to ischemic heart diseases and prescriptions of cardiovascular diseases medications in England and Wales in the past two decades. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(13):7041. doi:10.3390/ijerph18137041.
27. Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Martsevich SYu. Treatment of patients with chronic ischemic heart disease in real clinical practice according to the data from PROGNOZ IBS REGISTER (part 2). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2013;9(5):494-9. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(5):494-9. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.

Особенности течения и прогноза хронической сердечной недостаточности у пациентов с синдромом старческой астении

Кобалава Ж.Д., Моисеева А.Ю., Ал Аутаири А., Котова Е.О.

Цель. Изучить распространенность синдрома старческой астении (ССА) и основных гериатрических синдромов у госпитализированных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также прогноз в зависимости от выраженности синдрома "хрупкости".

Материал и методы. Проспективно включено 250 пациентов старше 75 лет, госпитализированных в стационар по поводу декомпенсации ХСН, медиана возраста составила 83,0 [77,0-86,0] года, 41,6% (n=104) мужского пола. Всем пациентам помимо традиционных лабораторно-инструментальных исследований, включая N-концевой промозговой натрийуретический пептид и эхокардиографическое исследование, определялся ССА по шкале "Возраст не помеха" на 5 день госпитализации: при наличии 2 баллов и менее ССА исключался, при 3-4 баллов — считалось, что у пациента вероятная преастения, при 5-7 баллов — вероятный ССА. Пациентам, набравшим промежуточное значение в количестве 3-4 баллов, для уточнения наличия ССА применялась краткая батарея тестов физического функционирования. Для оценки распространенности других гериатрических синдромов всем пациентам оценивались когнитивная функция по Монреальской когнитивной шкале и зависимость от посторонней помощи по шкале Бартел. В качестве первичной конечной точки определялась госпитальная летальность от всех причин.

Результаты. Распространенность ССА составила 64,0% (n=160) у госпитализированных пациентов с ХСН. Частота сохранной фракции выброса левого желудочка у пациентов с ХСН и ССА составила 51,1%. Пациенты с ССА и ХСН отличались худшей переносимостью физической нагрузки (NYHA III-IV встречалась в 90,6% vs 65,6%, p<0,05), более высокими значениями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (2912,5 [1709,0-6455,0] vs 1903,1 [1577,3-3031,8] пг/мл, p<0,05) по сравнению с пациентами с ХСН и без ССА. Длительность внутривенной диуретической терапии и продолжительность госпитализации у пациентов с ССА и ХСН была выше, чем у пациентов без ССА 7,1±3,4 vs 5,5±3,4 дней (p<0,05) и 8,1±3,5 vs 7,1±2,7 дней (p<0,05), соответственно. Достижение первичной конечной точки отмечалось у 16,1% (n=22) при сопутствующей ССА по сравнению с 7,1% (n=8) у пациентов с ХСН без ССА (p<0,05). Наличие ССА увеличивало шанс госпитальной летальности почти в 3 раза у пациентов старческого возраста с ХСН (отношение шансов 2,8; 95% доверительный интервал: 1,2-6,4, p<0,05).

Заключение. Актуальность комплексной оценки гериатрического статуса пациента старческого возраста с ХСН обусловлена высокой распространенностью ССА в этой когорте пациентов и выраженным влиянием на прогноз. Выявление ССА может помочь в принятии клинически важных решений, выделении группы высокого риска развития осложнений и возможной оптимизации лечения. Учитывая, что ССА может быть потенциально обратимым, это особо подчеркивает важность оптимизации терапии ХСН, с одной стороны, и проведение комплексной оценки ССА у пациентов старческого возраста с ХСН, с другой, для улучшения прогноза обоих заболеваний.

Ключевые слова: старческая астения, синдром хрупкости, хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РУДН № 034313-0-000.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия.

Кобалава Ж.Д. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Моисеева А.Ю.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0003-0718-5258, Ал Аутаири А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0009-0001-7596-7828, Котова Е.О. — д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, Медицинский институт; врач-кардиолог Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова, ORCID: 0000-0002-9643-5089.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, МоСА — Монреальская когнитивная шкала, КБТФ — краткая батарея тестов физического функционирования, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ССА — синдром старческой астении, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 24.02.2025

Рецензия получена 31.03.2025

Принята к публикации 13.04.2025



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Моисеева А.Ю., Ал Аутаири А., Котова Е.О. Особенности течения и прогноза хронической сердечной недостаточности у пациентов с синдромом старческой астении. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6299. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6299. EDN: CSWOKD

Course and prognosis of heart failure in patients with frailty syndrome

Kobalava Zh.D., Moiseeva A.Yu., Al Autairi A., Kotova E.O.

Aim. To study the prevalence of frailty syndrome and major geriatric syndromes in hospitalized patients with heart failure (HF), as well as the prognosis depending on frailty severity.

Material and methods. We prospectively included 250 patients over 75 years old, hospitalized for decompensated HF (median age, 83.0 [77.0-86.0] years; men, 41.6% (n=104)). In addition to traditional paraclinical investigations, including N-terminal pro-brain natriuretic peptide and echocardiography, all patients were assessed for frailty using the "Age Is Not a Barrier" questionnaire on the 5th day of hospitalization. Score of 2 or less was recognized as absence of frailty, while score of 3-4 — as probable prefrailty, and score of 5-7 — probable frailty. Patients with

intermediate score of 3-4 were given a brief physical functioning tests to clarify the frailty. To assess the prevalence of other geriatric syndromes, all patients underwent cognitive function assessment using the Montreal Cognitive Assessment and functional independence using the Barthel scale. The primary endpoint was all-cause in-hospital mortality.

Results. The prevalence of SSA was 64.0% (n=160) in hospitalized patients with HF. The frequency of preserved left ventricular ejection fraction in patients with HF and frailty was 51.1%. Patients with frailty and HF were characterized by worse exercise tolerance (NYHA class III-IV, 90.6% vs. 65.6%, p<0.05), higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide (2912.5 [1709.0-6455.0] vs. 1903.1 [1577.3-3031.8] pg/ml,

$p < 0,05$) compared to patients with HF and without frailty. The duration of intravenous diuretic therapy and hospitalization in patients with frailty and HF were higher than in patients without frailty ($7,1 \pm 3,4$ vs. $5,5 \pm 3,4$ days ($p < 0,05$); $8,1 \pm 3,5$ vs. $7,1 \pm 2,7$ days ($p < 0,05$), respectively). The primary endpoint was achieved in 16,1% ($n = 22$) with concomitant frailty compared to 7,1% ($n = 8$) in patients with HF and without frailty ($p < 0,05$). Frailty increased the probability of in-hospital mortality by almost 3 times in elderly patients with HF (OR 2,8; 95% CI 1,2-6,4, $p < 0,05$).

Conclusion. The relevance of a comprehensive geriatric assessment in an elderly patient with HF is due to the high prevalence of frailty in this cohort of patients and its significant impact on the prognosis. Identification of frailty can help in making important clinical decisions, identifying a high-risk group for complications, and possibly optimizing treatment. Given that frailty can be potentially reversible, this particularly emphasizes the importance of optimizing HF therapy, on the one hand, and conducting a comprehensive frailty assessment in elderly patients with HF, on the other, to improve the prognosis of both diseases.

Keywords: frailty, fragility syndrome, heart failure, cognitive dysfunction.

Relationships and Activities. The work was carried out within the RUDN University grant № 034313-0-000.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Moiseeva A. Yu.* ORCID: 0000-0003-0718-5258, Al Autairi A. ORCID: 0009-0001-7596-7828, Kotova E. O. ORCID: 0000-0002-9643-5089.

*Corresponding author:
moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru

Received: 24.02.2025 **Revision Received:** 31.03.2025 **Accepted:** 13.04.2025

For citation: Kobalava Zh. D., Moiseeva A. Yu., Al Autairi A., Kotova E. O. Course and prognosis of heart failure in patients with frailty syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6299. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6299. EDN: CSWOKD

Ключевые моменты

- Синдром старческой астении (ССА) широко распространен среди госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью, в связи с чем актуальность приобретает комплексная оценка гериатрического статуса в этой когорте пациентов.
- Пациенты с сердечной недостаточностью и сопутствующим ССА характеризовались тяжелым функциональным классом, продленной внутривенной диуретической терапией, частой ассоциацией с когнитивными и функциональными нарушениями и неблагоприятным прогнозом.
- Принимая во внимание потенциальную обратимость ССА, особую важность имеет оптимизация терапии сердечной недостаточности и проведение комплексной гериатрической оценки у пациентов старческого возраста, для улучшения прогноза обоих заболеваний.

Синдром старческой астении (ССА) наблюдается почти у половины пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1, 2]. Высокая частота ССА при ХСН обусловлена общими патофизиологическими механизмами в основе этих двух заболеваний, с развитием мультисистемного каскада, который включает нарушения нейрогормональной, метаболической, воспалительной и иммунологической регуляции [3, 4].

Сочетание синдрома "хрупкости" с ХСН связано с неблагоприятным прогнозом — увеличением числа повторных госпитализаций, увеличением риска развития инвалидности, падений, когнитивных нарушений, снижения качества жизни, краткосрочной и отдаленной летальности [5-7]. Учитывая взаимное

Key messages

- Frailty syndrome is common among hospitalized patients with heart failure, making a comprehensive assessment of geriatric status in this cohort of patients important.
- Patients with heart failure and concomitant frailty were characterized by a severe functional class, prolonged intravenous diuretic therapy, frequent association with cognitive and functional impairment, and poor prognosis.
- Given the potential reversibility of frailty, heart failure therapy optimization and a comprehensive assessment of geriatric patients are particularly important to improve the prognosis of both diseases.

отягощение прогноза при ХСН и ССА, особую роль может играть оценка гериатрического статуса и диагностика гериатрических синдромов, которая имеет важнейшее значение для принятия терапевтических решений и стратификации по риску при лечении пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Важно отметить, что синдром "хрупкости" является динамическим и частично обратимым состоянием [9]. Кроме того, "хрупкость" напрямую не связана с биологическим старением организма: показано, что "хрупкость" у пациентов с ХСН может встречаться даже в возрасте моложе 60 лет [10].

Исследований, характеризующих особенности течения и прогноза ХСН в зависимости от наличия ССА, недостаточно. В единичных исследованиях показано преобладание фенотипа ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [11-13]. Однако не определена связь между функциональным классом ХСН по NYHA и распространенностью ССА: в одних исследованиях связь не выявлена, в других — линейная корреляция [13, 14]. Недостаточно

охарактеризованы особенности течения ХСН в этой когорте пациентов, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований.

Предложено большое количество методов диагностики ССА (оценка физического домена, модель накопления "дефицитов", многодоменный подход и др.). Каждый из них имеет свои преимущества и ограничения. Однако в настоящее время отсутствует "золотой стандарт" диагностики ССА и синдрома хрупкости у пациентов с ХСН. В связи с чем разнородность полученных результатов в плане оценки прогноза связана с применением различных методов диагностики ССА. Таким образом, является актуальным определение распространенности ССА и прогностической значимости у госпитализированных пациентов старческого возраста с ХСН.

Цель: изучить распространенность ССА и основных гериатрических синдромов у госпитализированных пациентов с ХСН, а также прогноз в зависимости от выраженности синдрома "хрупкости".

Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включались пациенты старше 75 лет, последовательно госпитализированные с декабря 2023г по сентябрь 2024г в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации ХСН, подписавшие информированное согласие на сбор обезличенных медицинских данных. Включено 250 пациентов, медиана возраста составила 83,0 [77,0-86,0] года, 41,6% (n=104) были мужчинами. Не включали пациентов с острыми инфекционными заболеваниями (<4 нед.), острым инфарктом миокарда (<6 мес.), активным онкологическим заболеванием, отечным синдромом иной этиологии, тяжелыми сопутствующими заболеваниями: хронические заболевания легких, скорость клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м², тяжелые заболевания печени (трансаминазы >5 норм).

ССА определялся по шкале "Возраст не помеха" на 5 день госпитализации, при наличии 2 баллов и менее ССА исключался, при 3-4 баллах считалось, что у пациента вероятная преастения, при 5-7 баллах — вероятная старческая астения [15]. Пациентам, набравшим промежуточное значение в количестве 3-4 баллов, для уточнения наличия ССА применялась краткая батарея тестов физического функционирования (КБТФФ, SPPB от англ. The Short Physical Performance Battery) [16]. КБТФФ включает в себя проверку равновесия, оценку скорости ходьбы и тест с 5-кратным подъемом со стула. При сумме баллов <7 из возможных 12 ССА подтверждается [16]. Всем пациентам выполняли традиционные лабораторно-инструментальные обследования, в т.ч. оценку N-концевого промозгового натрийуретического пептида, и эхокардиографическое исследование. Для оценки распространенности других гериатрических синдромов всем пациентам оце-

нивалась когнитивная функция по Монреальской когнитивной шкале (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment), зависимость от посторонней помощи по шкале Бартел (Barthel Activities of daily living Index, ADL Barthel Index [17]) — полная или выраженная зависимость от посторонней помощи считалась при сумме баллов <60 [16]. В качестве первичной конечной точки оценивалась госпитальная летальность от всех причин.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 29 от 20.06.2024).

Статистический анализ был проведен в программе IBM SPSS Statistics, Version 27. Количественные переменные описывали как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения достоверности различий качественных показателей использовали критерии хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера. Для сравнения количественных переменных в двух группах применялся U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ был проведен с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена, с учетом того, что все исследуемые переменные имели ненормальное распределение. Связь между определенным исходом и фактором риска оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (95% ДИ). Вероятность выживания оценивали методом построения кривых выживаемости Каплана-Мейера, сравнение производили с помощью логрангового критерия. Во всех видах анализа статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

Включены 250 пациентов старческого возраста (≥ 75 лет) с диагнозом ХСН. По фенотипам ХСН пациенты распределялись следующим образом: с сохраненной ФВ ЛЖ — 63,6% (n=159), с умеренно сниженной ФВ ЛЖ — 15,2% (n=38), низкой ФВ ЛЖ — 21,2% (n=53). Пациенты характеризовались высокой коморбидностью, индекс Чарльсон составил $8,0 \pm 1,5$ баллов (табл. 1).

В нашем исследовании ССА по скрининговому опроснику "Возраст не помеха" наблюдался более чем у половины обследованных пациентов с ХСН (54,8%, n=137), у трети пациентов отмечалась преастения (34,4%, n=86), норма — у 10,8% (n=27) пациентов. Данная распространенность ССА и преастении не зависела от возраста, однако отмечалась тенденция в увеличении ССА в более старших возрастных группах (рис. 1).

Таблица 1

**Характеристика включенных пациентов с ХСН
по клинко-демографическим параметрам и сопутствующим заболеваниям**

Показатель	ХСН (n=250)
Мужчин, n (%)	104 (41,6)
Возраст, лет, Me [IQR]	83,0 [77-86]
≥90 лет, n (%)	32 (12,8)
Артериальная гипертония, n (%)	235 (94)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	192 (76,8)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	105 (42,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	156 (62,4)
NYHA II ФК, n (%)	46 (18,4)
III ФК, n (%)	182 (72,8)
IV ФК, n (%)	22 (8,8)
Стадия НК 2А, n (%)	42 (16,8)
Стадия НК 2Б, n (%)	208 (83,2)
Внутрисердечное устройство, n (%)	31 (12,4)
Хроническая болезнь почек, n (%)	190 (76,0)
Инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	90 (36,0)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	64 (25,0)
ХОБЛ/бронхиальная астма вне обострения, n (%)	45 (18,0)
Анемия, n (%)	154 (61,6)
Индекс Чарльсон, баллов, M±SD	8,0±1,5
Шкала ШОКС, баллов, Me [IQR]	7,0 [6,0-8,0]
T6MX (м), Me [IQR]	255,5 [211,0-299,0]
NT-proBNP, пг/мл, Me [IQR]	1979,0 [1542,0-3229,0]

Сокращения: НК — недостаточность кровообращения, T6MX — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — классификация по Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association).

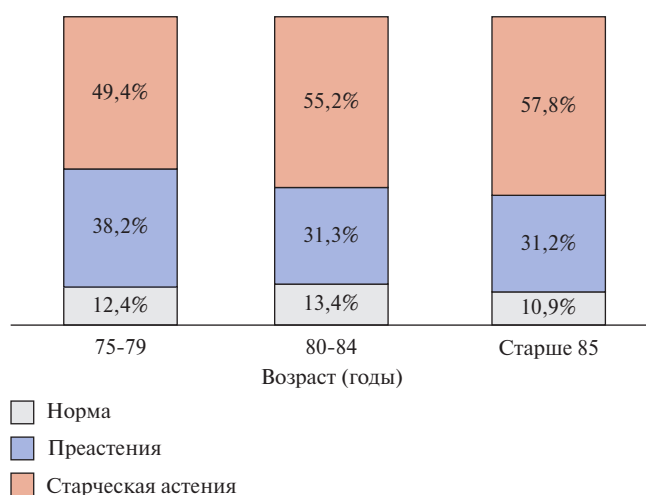


Рис. 1. Распространенность ССА и преастении в разных возрастных группах у пациентов с ХСН по опроснику "Возраст не помеха".

При уточнении функционального статуса по результатам КБТФФ дополнительно 23 пациента с преастениями переклассифицированы в ССА. Таким образом, при комплексной оценке ССА отмечался у 64,0% (n=160) пациентов. Более чем у половины пациентов наблюдалась полная или выраженная зависимость от

посторонней помощи по индексу Бартела — у 68,8% (n=172) в общей популяции включенных пациентов, с большей распространенностью этого гериатрического синдрома в группе пациентов с ССА по сравнению с пациентами без ССА (83,1% vs 43,3%, $p<0,05$). Отмечена высокая корреляция шкал, отражающих функциональную активность пациентов (индекс Бартела и КБТФФ) — $r=0,372$, $p<0,0001$.

Длительность внутривенной диуретической терапии и продолжительность госпитализации у пациентов с ССА и ХСН была более продолжительная, чем у пациентов без ССА $7,1\pm3,4$ vs $5,5\pm3,4$ дней ($p<0,05$) и $8,1\pm3,5$ vs $7,1\pm2,7$ дней ($p<0,05$), соответственно. Пациенты с ССА и ХСН отличались более плохой переносимостью физической нагрузки (NYHA III-IV встречалась в 90,6% vs 65,6%, $p<0,05$) по сравнению с пациентами с ХСН и без ССА (табл. 2). Сохранная ФВ ЛЖ была преобладающей как у пациентов с ССА (51,1%), так и пациентов без этого синдрома (78,8%).

У большинства включенных пациентов старческого возраста наблюдались когнитивные нарушения разной степени выраженности, тем не менее у пациентов с сопутствующим ССА тяжесть когнитивных нарушений была достоверно выше, чем у пациентов без ССА ($16,9\pm4,1$ vs $18,7\pm5,1$ баллов по

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от наличия ССА

Показатель	ХСН с ССА (n=160)	ХСН без ССА (n=90)	p
Мужчин, n (%)	66 (41,3)	38 (42,7)	0,68
Возраст, лет, Ме [IQR]	83,0 [78,0-86,0]	82,0 [77,0-86,0]	0,85
Индекс Чарльсон, баллов, M±SD	8,8±1,5	8,7±1,6	0,82
Шкала ШОКС, баллов, M±SD	7,1±1,4	6,6±1,5	0,61
Т6МХ (м), Ме [IQR]	257,0 [213,0-299,5]	245,0 [193,5-294,0]	0,06
NYHA III-IV, n (%)	145 (90,6)	59 (65,6)	0,001
NT-proBNP, пг/мл, Ме [IQR]	2912,5 [1709,0-6455,0]	1903,1 [1577,3-3031,8]	0,02
MoCA, баллов, Ме [IQR]	16,9±4,1	19,3±5,2	0,003
Длительность внутривенной диуретической терапии, дней, M±SD	7,1±3,4	5,5±3,4	0,01
Длительность госпитализации, дней, M±SD	8,1±3,5	7,1±2,7	0,02

Сокращения: НК — недостаточность кровообращения, ССА — синдром старческой астении, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с хронической сердечной недостаточностью, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — классификация по Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association).

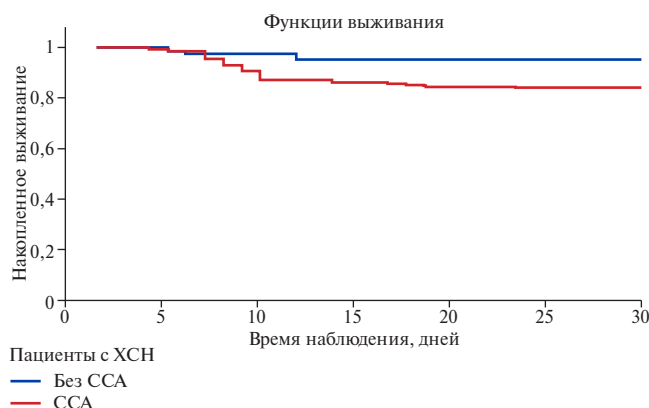


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера в зависимости от наличия ССА у госпитализированных пациентов старческого возраста с ХСН (Log Rank 7,0, $p=0,01$).

Сокращения: ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

MoCA, $p<0,05$). У 60,7% ($n=91$) пациентов отмечались умеренные когнитивные нарушения или деменция (MoCA ≤ 17 баллов), у 39,3% ($n=59$) пациентов — легкие когнитивные нарушения или норма (MoCA ≥ 18 баллов). Пациенты с худшим когнитивным статусом отличались большей длительностью в/в диуретической терапии (9,0 [7,0-10,0] vs 7,0 [3,5-10,0] дней, $p=0,03$) по сравнению с пациентами с ХСН и легкими когнитивными нарушениями или нормой. Степень ограничения физической активности и тяжесть симптомов ХСН были более выражены у пациентов с худшим когнитивным статусом (III-IV функциональный класс по NYHA $n=85$ (93,4%) vs $n=53$ (89,8%), $p=0,04$), а также пациенты в этой группе характеризовались большей частотой полной/выраженной зависимости от посторонней помощи ($n=68$ (74,7%) vs $n=22$ (37,3%), $p=0,001$) по сравнению с пациентами с ХСН и легкими когнитивными нарушениями или нормой. Отмечена обратная кор-

реляция между выраженностью когнитивных нарушений по тесту MoCA с синдромом хрупкости по шкале "Возраст не помеха" ($r=-0,436$, $p=0,001$). Таким образом, выявленные значимые отличия в клинических характеристиках ХСН в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений могут быть обусловлены худшей комплаентностью пациентов и более тяжелым гериатрическим статусом.

Наличие ССА увеличивает шанс госпитальной летальности почти в 3 раза у госпитализированных пациентов старческого возраста с ХСН (ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,2-6,4, $p<0,05$). Достижение первичной конечной точки отмечалось у 16,1% ($n=22$) при сопутствующей ССА по сравнению с 7,1% ($n=8$) у пациентов с ХСН без ССА ($p<0,05$). Расхождение кривых выживаемости в течение госпитального периода наблюдения в зависимости от наличия ССА отмечалось примерно в начале второй недели наблюдения и далее прогрессивно увеличивалось к 30 дню (рис. 2).

Таким образом, ССА отмечается у каждого второго госпитализированного пациента старческого возраста с ХСН и связан с отягощенным течением ХСН — более выраженными ограничениями физической активности и тяжестью симптомов ХСН, частыми сопутствующими когнитивными и функциональными нарушениями и плохим краткосрочным прогнозом. Учитывая, что ССА является потенциально обратимым состоянием, представляется остроактуальным раннее выявление группы пациентов с высоким риском ССА, гериатрическая оценка и реабилитация, что может способствовать улучшению прогноза как ССА, так и ХСН.

Обсуждение

ССА является критически важным синдромом, влияющим на здоровье и качество жизни пациентов с ХСН, особенно среди пациентов старческого возраста. Результаты нашего исследования подтвердили

высокую распространенность ССА среди госпитализированных пациентов старше 75 лет с ХСН, что подчеркивает необходимость более детального анализа и оценки этого состояния.

Ранее было показано, что биологический возраст пациента напрямую не связан с большей распространенностью синдрома "хрупкости" [10, 13], что подтверждается результатами нашего исследования — ССА примерно одинаково был представлен во всех возрастных группах со слабовыраженной тенденцией к увеличению в старших возрастных группах.

ССА чаще встречается при ХСН, чем в общей популяции. В ранее опубликованных исследованиях распространенность ССА при ХСН сильно варьировала в зависимости от применяемого диагностического инструмента оценки ССА, поскольку до сих пор не существует "золотого" стандарта определения ССА. Так, наиболее часто в зарубежных исследованиях применяются критерии Fried LP [18] и шкала FRAIL, в большей степени оценивающие физический компонент "хрупкости", при которых распространенность ССА составляла 42,9%, тогда как в исследованиях с использованием многомерных показателей слабости распространенность ССА была выше и составляла 47,4% [13]. В нашем исследовании мы применяли отечественный опросник "Возраст не помеха", по которому распространенность ССА была сопоставимой с опубликованными ранее данными — 54,8%. Следует отметить, что опросник "Возраст не помеха" хорошо валидирован для скрининга ССА у пожилых пациентов, является удобным и простым в применении, однако специфических скрининговых инструментов для пациентов с ХСН в настоящее время не разработано. В исследовании [19] сравнивались результаты трех опросников для диагностики ССА ("Возраст не помеха", Frail и Fried), где получена высокая сопоставимость этих диагностических методов, в связи с чем использование любого из приведенных методов является оправданным. Все пациенты с ССА, согласно клиническим рекомендациям [16], были направлены в профильный гериатрический центр для обследования мультидисциплинарной гериатрической командой.

Ранее опубликованы данные о преимущественно сохраненной ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН в сочетании с ССА, по сравнению с низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, что, возможно, связано с преобладанием фенотипа сохраненной ФВ ЛЖ у пожилых полиморбидных пациентов [11-13]. Аналогичные данные представлены в нашем исследовании.

Интересными представляются результаты исследования, касающиеся особенностей ХСН при ССА. ХСН при ССА характеризуется более тяжелыми симптомами застоя, худшим функциональным классом, более продленной внутривенной диуретической терапией по сравнению с пациентами с ХСН без ССА.

Более тяжелое течение ХСН при ССА обусловлено специфическим профилем этих пациентов: выраженной степенью зависимости от посторонней помощи, когнитивными нарушениями, физическим дефицитом.

Нами выявлена высокая распространенность когнитивной дисфункции (86,0% пациентов имели MoCA <26 баллов) у пациентов с ХСН, а также ассоциация этих нарушений с ССА. Полученные результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями — до 95% пациентов с ХСН имеют нарушения когнитивных функций [13, 20-22]. Нами также показано, что пациенты с более выраженным когнитивным дефицитом характеризовались худшим функциональным статусом, большей длительностью внутривенной диуретической терапии.

Согласно исследованию Nadruz W, et al. (2017), прогноз при сочетании ССА и ХСН в большинстве случаев неблагоприятный, т.к. ССА является независимым предиктором дисфункции сердечно-сосудистой системы, прогрессирования ХСН, высокого риска летального исхода в этой когорте пациентов [23]. В других исследованиях показано прогрессирующее увеличение риска летального исхода при сочетании нарушений в нескольких доменах ССА (клиническом, когнитивном, физическом и социальном) [24, 25]. Важно отметить, что не возраст был определяющим фактором риска, а степень выраженности гериатрических синдромов. По нашим данным, наличие ССА также было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и увеличивало шанс летального исхода у пациентов с ХСН во время госпитализации практически в 3 раза. Учитывая, что ССА может быть потенциально обратимым состоянием [9], для улучшения прогноза обоих заболеваний оптимизация терапии ХСН и проведение комплексной оценки ССА у пациентов старческого возраста с ХСН является особо актуальным.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность оценки ССА у пациентов с ХСН. Учитывая высокую распространенность и взаимосвязанность этих двух состояний, необходима интеграция гериатрических подходов в клиническую практику для более точного прогноза и разработки эффективных стратегий лечения. Это позволит не только улучшить качество жизни пациентов, но и снизить вероятность повторных госпитализаций, продленного пребывания в больнице и неблагоприятного исхода ХСН.

Заключение

ХСН с сопутствующим ССА характеризовалась тяжелым функциональным классом, продленной внутривенной диуретической терапией, частой ассоциацией с когнитивными и функциональными нарушениями, а также неблагоприятным прогнозом. ССА, определенный по опроснику "Возраст не помеха", увеличивает шанс госпитальной летальности поч-

ти в 3 раза у госпитализированных пациентов старческого возраста с ХСН (ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,2-6,4, $p < 0,05$). Включение в алгоритм диагностики гериатрической оценки пациентов старческого возраста с ХСН представляется неотъемлемым звеном опти-

мального ведения пациента, стратификации риска и определения прогноза.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках гранта РУДН № 034313-0-000.

Литература/References

- Veronese N, Cereda E, Stubbs B, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;35:63-73. doi:10.1016/j.arr.2017.01.003.
- Ijaz N, Buta B, Xue QL, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(5):482-503. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.029.
- Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et al. The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med.* 2018;56:3-10. doi:10.1016/j.ejim.2018.04.023.
- Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty Is Intertwined With Heart Failure: Mechanisms, Prevalence, Prognosis, Assessment, and Management. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1001-11. doi:10.1016/j.jchf.2019.10.005.
- Yang X, Lupón J, Vidán MT, et al. Impact of Frailty on Mortality and Hospitalization in Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e008251. doi:10.1161/JAHA.117.008251.
- Dewan P, Jackson A, Jhund PS, et al. The prevalence and importance of frailty in heart failure with reduced ejection fraction — an analysis of PARADIGM-HF and ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2123-33. doi:10.1002/ehfj.1832.
- Umehara T, Kaneguchi A, Katayama N, et al. Frailty in elderly patients with acute heart failure increases readmission. *Heart Lung.* 2023;57:102-9. doi:10.1016/j.hrtlng.2022.08.021.
- Kotovskaya YuV, Rozanov AV, Kurashov DH, Tkacheva ON. Heart failure and senile asthenia syndrome. *Meditsinskiy sovet* 2018;(16):72-9. (In Russ.) Котовская Ю. В., Розанов А. В., Курашев Д. Х., Ткачева О. Н. Сердечная недостаточность и синдром старческой астении. *Медицинский совет.* 2018;(16):72-9. doi:10.21518/2079-701X-2018-16-72-79.
- Gwyther H, Bobrowicz-Campos E, Luis Alves Apóstolo J, et al. A realist review to understand the efficacy and outcomes of interventions designed to minimise, reverse or prevent the progression of frailty. *Health Psychol Rev.* 2018;12(4):382-404. doi:10.1080/17437199.2018.1488601.
- Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. *American Heart Journal.* 2013;166(5):887-94. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.032.
- Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;59(11):998-1005. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.040.
- Gastelurrutia P, Lupón J, Moliner P, et al. Comorbidities, Frailty, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018;2(2):176-85. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.02.004.
- Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, et al. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2017;236:283-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.153.
- Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1570-7. doi:10.1002/ehfj.1308.
- Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. *Successes of gerontology.* 2017;30(2):236-42. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С. и др. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии.* 2017;30(2):236-42.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3): M146-56. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
- Al Autairi A, Moiseeva AY, Kotova EO, Kobalava Zh D. Comparative evaluation of scales for the diagnosis of senile asthenia syndrome in hospitalized senile patients with acute decompensation of heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(8S):208. (In Russ.) Ал Аутайри А., Моисеева А. Ю., Котова Е. О., Кобалава Ж. Д. Сравнительная оценка шкал для диагностики синдрома старческой астении у госпитализированных пациентов старческого возраста с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(8S):208. doi:10.15829/1560-4071-2024-8S.
- Lee TC, Qian M, Liu Y, et al. Cognitive decline over time in patients with systolic heart failure: insights from WARCEF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(12):1042-53. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.003.
- Rigueira J, R Agostinho J, Aguiar-Ricardo I, et al. Heart and brain interactions in heart failure: Cognition, depression, anxiety, and related outcomes. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021;40(8):547-55. doi:10.1016/j.repc.2020.09.008.
- Tolkacheva VV, Kazakhmedov ER, Kobalava ZD, et al. Effect of Mexidol on the quality of life and functional status of patients with chronic cerebral ischemia and chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2021;14(1):80-9. (In Russ.) Толкачева В. В., Казахмедов Э. Р., Кобалава Ж. Д. и др. Влияние Мексидола на качество жизни и функциональный статус пациентов с хронической ишемией головного мозга и хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021;14(1):80-9. doi:10.17116/kardio20211401180.
- Nadruz W, Kitzman D, Windham BG, et al. Cardiovascular Dysfunction and Frailty Among Older Adults in the Community: The ARIC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2017;72(7):958-64. doi:10.1093/gerona/glw199.
- Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):2112-9. doi:10.1002/ehfj.1926.
- Villaschi A, Chiarito M, Pagnesi M, et al. Frailty according to the 2019 HFA-ESC definition in patients at risk for advanced heart failure: Insights from the HELP-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(6):1399-407. doi:10.1002/ehfj.3234.

Фенотипы пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с учетом приверженности лечению: одноцентровое обсервационное исследование

Ларина В. Н., Замятин К. А., Лунев В. И., Шерегова Е. Н.

Цель. Выделить с помощью кластерного анализа фенотипы пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в возрасте 60 лет и старше на основании клинических характеристик и уровня приверженности лечению.

Материал и методы. В обсервационное исследование включены 212 амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 60 лет с диагностированной ХСНсФВ. Приверженность определялась по шкалам Мориски-Грина (MMAS-4) и НОДФ (шкала общей приверженности лечению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями Национального общества доказательной фармакотерапии). Вероятная старческая астения оценивалась с помощью опросника "Возраст не помеха". Для выделения фенотипов проведен кластерный анализ методом Уорда с использованием z-стандартизированных показателей.

Результаты. Медиана баллов по шкале MMAS-4 составила 4 [3; 4], высокая приверженность зафиксирована у 68,9% пациентов. По шкале приверженности НОДФ медианный балл составил 0 [0; 0], полная приверженность зафиксирована у 78,3% пациентов. По опроснику "Возраст не помеха" медианный балл составил 1 [0; 3]. При проведении корреляционного и регрессионного анализа статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми параметрами выявлено не было. Оптимальное количество кластеров составило 2: 163 (76,9%) наблюдения в кластере 1, 49 (23,1%) — в кластере 2. Пациенты I группы имели более высокую приверженность медикаментозной терапии ($p < 0,001$), чаще посещали врача ($p < 0,001$) и чаще имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца ($p = 0,032$) и инфаркт миокарда ($p = 0,006$). Пациенты II группы были старше ($p = 0,016$), имели более высокий риск вероятной старческой астении ($p = 0,021$) и были менее информированы о текущих показателях глюкозы ($p < 0,001$) и холестерина ($p = 0,001$) в крови. По частоте назначения лекарственных препаратов группы статистически значимо не различались.

Заключение. Высокая приверженность ассоциирована с частыми визитами к врачу и высокой информированностью пациента. Пациенты с ХСНсФВ не-ишемической этиологии требуют дополнительного контроля и мер по повышению приверженности лечению.

Ключевые слова: сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, приверженность терапии, кластерный анализ, фенотипы пациентов, амбулаторное наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия.

Ларина В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Замятин К. А.* — врач-терапевт, аспирант кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины, преподаватель кафедры медицинского права, этики и антропологии Института мировой медицины, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Лунев В. И. — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9002-7749, Шерегова Е. Н. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9991-546X.

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

АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФГ1 — клиническая феногруппа 1, КФГ2 — клиническая феногруппа 2, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, MMAS-4-4-вопросная шкала Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association).

Рукопись получена 16.05.2025

Рецензия получена 18.06.2025

Принята к публикации 25.06.2025



Для цитирования: Ларина В. Н., Замятин К. А., Лунев В. И., Шерегова Е. Н. Фенотипы пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса с учетом приверженности лечению: одноцентровое обсервационное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6429. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6429. EDN: LGOGTU

Phenotypes of patients with heart failure with preserved ejection fraction taking into account treatment adherence: a single-center observational study

Larina V. N., Zamyatin K. A., Lunev V. I., Shereгова E. N.

Aim. To identify phenotypes of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) aged 60 years and older using cluster analysis based on clinical characteristics and treatment adherence level.

Material and methods. The observational study included 212 outpatients aged ≥ 60 years diagnosed with HFpEF. Adherence was determined using the Morisky Medication Adherence Scale-4 (MMAS-4) and the National Society for Evidence-Based Pharmacotherapy (NSEPh) adherence scale for patients with noncommunicable diseases. Probable frailty was assessed using the "Age Is Not a Barrier" questionnaire. To identify phenotypes, a cluster analysis was performed using the Ward method with z-scores.

Results. The median MMAS-4 score was 4 [3; 4], while high adherence was recorded in 68,9% of patients. The median NSEPh adherence was 0 [0; 0], while full adherence was recorded in 78,3% of patients. The median "Age Is Not a Barrier"

questionnaire score was 1 [0; 3]. No significant relationships between the studied parameters were revealed during the correlation and regression analysis. The optimal number of clusters was 2 as follows: 163 (76,9%) patients in cluster 1, 49 (23,1%) in cluster 2. Patients in group 1 had higher adherence to therapy ($p < 0,001$), visited a doctor more often ($p < 0,001$), and more often had a history of coronary artery disease ($p = 0,032$) and myocardial infarction ($p = 0,006$). Patients in group 2 were older ($p = 0,016$), had a higher risk of probable frailty ($p = 0,021$) and were less informed about current blood glucose ($p < 0,001$) and cholesterol ($p = 0,001$) levels. The groups did not differ significantly in the frequency of drug prescriptions.

Conclusion. High adherence is associated with frequent visits to the doctor and high patient awareness. Patients with non-ischemic HFpEF require additional monitoring and measures to improve treatment adherence.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, treatment adherence, cluster analysis, patient phenotypes, outpatient follow-up.

*Corresponding author:
kazamyatin@yandex.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 16.05.2025 **Revision Received:** 18.06.2025 **Accepted:** 25.06.2025

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

For citation: Larina V.N., Zamyatin K.A., Lunev V.I., Sheregova E.N. Phenotypes of patients with heart failure with preserved ejection fraction taking into account treatment adherence: a single-center observational study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6429. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6429. EDN: LGOGTU

Larina V.N. ORCID: 0000-0001-7825-5597, Zamyatin K.A.* ORCID: 0000-0001-6271-228X, Lunev V.I. ORCID: 0000-0001-9002-7749, Sheregova E.N. ORCID: 0000-0001-9991-546X.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Группа пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса отличается выраженной гетерогенностью и multimorbidity.
- Высокая приверженность лечению пациентов с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована с более низкой частотой госпитализаций и лучшим течением заболевания.

Что добавляют?

- Пациенты, чаще посещающие врача и имеющие высокую информированность о текущих уровнях глюкозы и холестерина, имеют более высокий уровень приверженности лечению.
- У пациентов, не имеющих ишемической болезни сердца или инфаркта миокарда в анамнезе, приверженность медикаментозной терапии ниже, что отражает необходимость повышенного внимания мерам по улучшению их приверженности лечению на амбулаторном приеме.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является частым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний, значительно снижает качество жизни пациентов, и её распространенность во всем мире увеличивается с каждым годом [1]. Не в последнюю очередь данная тенденция наблюдается из-за увеличения количества пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Так, по данным Фомина И. В. и др. в европейской части России распространенность ХСНсФВ составляет 1,4% от всей популяции [2], при этом летальность в течение 5 лет после постановки диагноза находится на уровне 53-74% [3]. Пациенты с ХСНсФВ являются гетерогенной группой с различными этиологическими и патогенетическими механизмами развития заболевания [4]. Несмотря на это, согласно имеющимся исследованиям, активное медицинское сопровождение пациентов в условиях специализированной помощи способствует уменьшению частоты повторных

Key messages

What is already known about the subject?

- The group of patients with heart failure with preserved ejection fraction is characterized by pronounced heterogeneity and multimorbidity.
- High medication adherence in patients with heart failure is associated with a lower hospitalization rate and a better disease course.

What might this study add?

- Patients who visit the doctor more often and have a high level of awareness of current glucose and cholesterol levels have a higher level of treatment adherence.
- Patients without a history of coronary artery disease or myocardial infarction have lower adherence to drug therapy, reflecting the need for increased attention to measures to improve their adherence to treatment in the outpatient setting.

госпитализаций [5], являющихся самостоятельным предиктором неблагоприятных исходов [6], и позволяет улучшить показатели гемодинамики [7]. При этом несоблюдение режима приема лекарственной терапии при ХСН ассоциировано с ухудшением общего состояния и снижением эффективности лечения [8]. Работа с приверженностью пациентов лечению и её контроль является одной из ключевых задач диспансерного наблюдения за пациентами с ХСН [9]. Таким образом, необходимость определения групп пациентов, нуждающихся в более прицельном индивидуализированном подходе к работе с приверженностью лечению в амбулаторных условиях, послужила основанием для проведения данного исследования.

Цель: выделить с помощью кластерного анализа фенотипы пациентов с ХСНсФВ в возрасте 60 лет и старше на основании клинических характеристик и уровня приверженности лечению.

Материал и методы

Открытое одноцентровое одномоментное сплошное исследование проводилось на базе ГБУЗ "ДКЦ № 1 ДЗМ",

Таблица 1

Демографические, клинические и ЭхоКГ характеристики пациентов

Показатель	n (%)
Мужской пол	97 (45,8)
Высшее образование	121 (57,1)
Проживание с членами семьи	175 (82,5)
Табакокурение	13 (6,1)
Ишемическая болезнь сердца	155 (73,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе	53 (25,0)
Артериальная гипертензия	207 (97,6)
Хроническая болезнь почек	64 (30,2)
Фибрилляция предсердий	87 (41,0)
Сахарный диабет	72 (34,0)
Показатель	Me [Q1; Q3]
Возраст, лет	74 [70; 78]
ММАС-4, баллы	4 [3; 4]
НОДФ, баллы	0 [0; 0]
Возраст не помеха, баллы	1 [0; 3]
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0 [25,9; 31,6]
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	69 [56; 84]
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	347 [153; 925]
Фракция выброса ЛЖ, %	62 [55; 67]
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0 [4,6; 5,4]
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,3 [2,6; 3,8]
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	97 [85; 118]
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	38 [30; 52]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 [1,1; 1,3]
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, НОДФ — шкала приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии, ММАС-4 — 4-вопросная шкала Мориски-Грина.

филиал 4. В исследовании приняли участие 212 амбулаторных пациентов в возрасте 60 лет и старше (табл. 1). Набор участников проводился в период с ноября 2022г по декабрь 2024г.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России от 20 октября 2022г, протокол заседания № 3. Всем пациентам был проведен общепринятый физикальный осмотр, подробный сбор жалоб и анамнеза. Функциональный статус пациентов оценивался с помощью классификации NYHA (New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Критерии включения: амбулаторные пациенты в возрасте ≥60 лет с подтвержденным в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями диагнозом ХСНсФВ [10], I-III функциональный класс по NYHA; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: декомпенсация сердечно-сосудистого заболевания или другое жизнеугрожающее состояние в течение 6 мес. до включения в исследование; гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; изменение классов медикаментоз-

ной терапии в течение месяца до включения в исследование; гипертрофическая кардиомиопатия; тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП), хроническая болезнь почек (ХБП) терминальной стадии.

2D-эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате GE Vivid 3, GE Vivid E90 и LOGIQ S8. При наличии ФП ЭхоКГ-параметры оценивались в ≥5 последовательных циклах с одинаковой частотой сердечных сокращений.

Основным исходом исследования являлось полное заполнение пациентом анкет и опросников, таких как шкалы приверженности Мориски-Грин (Morisky Medication Adherence Scale-4, ММАС-4), шкалы приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии "Общая фактическая приверженность лечению пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями" (НОДФ), опросника "Возраст не помеха" [11].

Перед заполнением пациенты получали устные и письменные инструкции, полнота заполнения анкет и опросников оценивалась исследователями на месте, при выявлении пропущенных пунктов участникам предлагалось внести недостающие данные.

Таблица 2

Частота назначений основных групп лекарственных препаратов

Группа препаратов	Пациенты (n=212), n (%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	87 (41,0)
Валсартан + сакубитрил	7 (3,3)
Антагонисты альдостерона	25 (11,8)
β -адреноблокаторы	162 (76,4)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	96 (45,3)
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа	11 (5,2)
Диуретики (петлевые или тиазидоподобные)	112 (52,8)
Статины	161 (75,9)

Статистический анализ. Проводился в программе IBM SPSS Statistics V26.0 (IBM, США). Качественные переменные представлены абсолютными значениями (n) и процентами (%); нормально распределенные (критерий Шапиро-Уилка) количественные — средним $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); в остальных случаях — медианой (Me) и межквартильным размахом [Q1; Q3]. При сравнении качественных переменных независимых выборок использовался анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 ; поправка Йетса; точный критерий Фишера — при количестве ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы сопряженности < 5), нормально распределенных количественных — двухвыборочный Т-критерий (при равенстве дисперсий), в остальных случаях — U-критерий Манна-Уитни. Коэффициенты корреляции (точечно-бисериальный, Фи, Спирмена) рассчитывались соответствующим образом с оценкой силы связи по шкале Чеддока, отношения шансов, отношения рисков и 95% доверительного интервала в регрессионном анализе. Результаты кластерного анализа (метод кластеризации: Ward's Method; мера подобия: квадрат евклидова расстояния) в виде тепловых карт отображают различия z-стандартизированных медиан признаков. Статистически значимым считали двустороннее значение $p < 0,05$.

Результаты

Демографические, клинические и ЭхоКГ характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Медиана баллов по шкале приверженности терапии MMAS-4 составила 4 [3; 4] (от 0 до 4 баллов), по шкале приверженности терапии НОДФ — 0 [0; 0] баллов (от 0 до 4 баллов), по опроснику "Возраст не помеха" — 1 [0; 3] (от 0 до 7 баллов). Высокая приверженность терапии по шкале MMAS-4 зафиксирована у 68,9%, полная приверженность по шкале НОДФ — у 78,3% пациентов.

Частота назначения основных групп препаратов в исследуемой когорте представлена в таблице 2.

При проведении корреляционного и регрессионного анализа статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми параметрами выявлено не было (коэффициенты корреляции в диапазоне слабой силы связи по шкале Чеддока: $-0,30 < \rho < 0,30$ и/или $\rho \geq 0,05$). Исключение составила значимая отрицательная корреляция между показателями MMAS-4 и НОДФ ($\rho = -0,692$; $p < 0,001$).

Оптимальное количество кластеров/клинических фенотипов составило 2: 163 (76,9%) наблюдений в кластере 1 (КФГ1), 49 (23,1%) — в кластере 2 (КФГ2).

Пациенты клинических фенотипов были сопоставимы по полу, уровню образования, проживанию с семьей, наличию артериальной гипертензии, ФП, ХБП, сахарного диабета любого типа, суточному употреблению овощей и фруктов, добавлению соли к готовым блюдам и уровню осведомленности о текущих показателях артериального давления (АД) (табл. 3).

Между кластерами выявлены статистически значимые различия по следующим параметрам: распространенность ишемической болезни сердца (ИБС); частота инфаркта миокарда (ИМ); среднее количество обращений за медицинской помощью; возраст; баллы по шкале приверженности MMAS-4; баллы по шкале приверженности НОДФ; баллы по опроснику "Возраст не помеха"; значения конечно-диастолического объема левого желудочка; уровень информированности пациентов о своих текущих показателях глюкозы и холестерина в крови. По частоте назначения лекарственных препаратов группы статистически значимо не различались.

Обсуждение

В рамках настоящего исследования для оценки приверженности терапии у пациентов с ХСНсФВ был применен метод иерархического кластерного анализа. Это позволило выделить два кластера: КФГ1 — пациенты с высокой частотой посещения врача и высокой приверженностью и КФГ2 — пациенты с более редким посещением врача и менее приверженные лечению, — сформированных на основе совокупности оцениваемых демографических, клинических и ЭхоКГ параметров, независимо от показателей фракции выброса левого желудочка.

КФГ1 (n=163) представлена пациентами с медианым возрастом 73 [69; 78] года, преимущественно женского пола (54%), посещающими врача минимум 1 раз в 6 мес. и имеющими ХСНсФВ ишемической этиологии. Большинство пациентов (77%) не имели вероятной старческой астении. Высокая приверженность терапии по шкале MMAS-4 зафиксирована у 84% пациентов, полная приверженность по шкале НОДФ — у 95%. 98% пациентов знали свой уровень АД, 73% — уровень глюкозы, 56% — уровень холестерина.

Таблица 3

Характеристики кластеров/клинических фенотипов

Показатель	КФГ1, n (%)	КФГ2, n (%)	p
Мужской пол	75 (46,0)	22 (44,9)	0,891
Высшее образование	96 (58,9)	25 (51,0)	0,329
Проживание с членами семьи	136 (83,4)	39 (79,6)	0,534
Потребление овощей и фруктов ≥ 400 г/сут.	50 (30,7)	12 (24,5)	0,404
Добавление соли к готовым блюдам	40 (24,5)	12 (24,5)	0,994
Регулярность посещений врача ≥ 1 раза в 6 мес.	163 (100)	38 (77,6)	$<0,001$
Информированность о текущих показателях артериального давления	160 (98,2)	48 (98,0)	$>0,999$
Информированность о текущих значениях глюкозы	119 (73,0)	22 (44,9)	$<0,001$
Информированность о текущих значениях холестерина	91 (55,8)	14 (28,6)	0,001
Высокая приверженность терапии (MMAS-4: 4 балла)	137 (84,0)	9 (18,4)	$<0,001$
Полная приверженность терапии (НОДФ: 0 баллов)	155 (95,1)	11 (22,4)	$<0,001$
Табакокурение	11 (6,7)	2 (4,1)	0,737
Ишемическая болезнь сердца	125 (76,7)	30 (61,2)	0,032
Инфаркт миокарда в анамнезе	48 (29,4)	5 (10,2)	0,006
Артериальная гипертензия	158 (96,9)	49 (100)	0,592
Хроническая болезнь почек	48 (29,4)	16 (32,7)	0,668
Фибрилляция предсердий	62 (38,0)	25 (51,0)	0,105
Сахарный диабет	60 (36,8)	12 (24,5)	0,110
Показатель	КФГ1, Me [Q1; Q3]	КФГ2, Me [Q1; Q3]	p
Возраст, лет	73 [69; 78]	76 [71; 80]	0,016
MMAS-4, баллы	4 [4; 4]	3 [2; 3]	$<0,001$
НОДФ, баллы	0 [0; 0]	1 [1; 2]	$<0,001$
Возраст не помеха, баллы	1 [0; 2]	1 [1; 3]	0,021
Индекс массы тела, кг/м ²	29,0 [26,0; 31,6]	28,4 [25,3; 32,4]	0,764
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71 [57; 85]	68 [56; 76]	0,189
N-концевой промозговой натрийуретический пептид, пг/мл	330 [134; 876]	538 [199; 1160]	0,262
Фракция выброса ЛЖ, %	62 [54; 67]	65 [58; 67]	0,194
Конечно-диастолический размер ЛЖ, см	5,0 [4,6; 5,4]	5,0 [4,6; 5,5]	0,697
Конечно-систолический размер ЛЖ, см	3,3 [2,6; 3,8]	3,2 [2,7; 3,7]	0,797
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	102 [85; 121]	91 [78; 101]	0,011
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	38 [30; 54]	35 [30; 41]	0,142
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,242
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,061

Сокращения: КФГ — клиническая фенотипа, ЛЖ — левый желудочек, НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, MMAS-4 — 4-вопросная шкала Мориски-Грина.

КФГ2 (n=49) представлена пациентами с медиан-ным возрастом 76 [71; 80] лет, преимущественно женского пола (55%), менее регулярно посещающими врача (≥ 1 раза в 6 мес.; 77%), с ИБС (61%) и ИМ (10%) в анамнезе, вероятная старческая астения встречалась в группе чаще, чем в группе 1 (p=0,021). Высокая приверженность терапии по шкале MMAS-4 зафиксирована у 18% пациентов, полная приверженность по шкале НОДФ — у 22%. 98% пациентов знали свой уровень АД, 45% — уровень глюкозы, 29% — уровень холестерина (табл. 3, рис. 1).

Подавляющее большинство исследований, анализирующих данные опросов и онлайн-анкетирования пациентов с ХСН, интерпретируют результаты через призму фракции выброса или иных ЭхоКГ параметров, используя их как основную классифи-

цирующую характеристику. Так, в исследовании Смирновой Е. А. и др. изучалась распространенность ХСНсФВ и клиническая характеристика фенотипов, выделенных с помощью двухэтапного кластерного анализа по 15 качественным переменным [12]. Авторы выделили 3 фенотипа пациентов с ХСНсФВ: 1 — "хрупкие" мультиморбидные пациенты (30,1%), отличающиеся высокой распространенностью ФП, ХБП и других заболеваний; 2 и 3 группы были представлены пациентами с кардиометаболическими нарушениями с высокой распространенностью ИБС (40,5%) во 2 группе и с высокой распространенностью пароксизмальной формы ФП (29,4%) в группе 3. Характеристики, связанные с приверженностью пациентов лечению, в данном исследовании включены не были.



Рис. 1. Тепловая карта кластеров/КФГ.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: НОДФ — Национальное общество доказательной фармакотерапии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, MMAS-4 — 4-вопросная шкала Мориски-Грина.

В другом исследовании также был выполнен кластерный анализ клинических характеристик пациентов с ХСНсФВ и выявлены 2 фенотипы пациентов, в зависимости от риска летального исхода: группа относительно низкого риска и группа умеренного риска (летальность в течение 2,5 лет ~25%). Однако в данном исследовании факторы, характеризующие и отражающие приверженность пациентов лечению, также не изучались [3].

В исследовании Sieben A, et al. с помощью кластерного анализа клинических характеристик и приверженности лечению из 492 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями было выделено 3 фенотипических группы: 1. Пациенты старшего возраста, принимающие большое количество лекарств, но избегающие вредных привычек; 2. Пациенты, достигшие целевых уровней АД, но не соблюдающие принципы ведения здорового образа жизни; 3. Представлен наиболее молодыми, работающими пациентами, которые принимают меньшее количество препаратов и имеют наиболее низкий уровень приверженности среди всех кластеров [13]. Однако в данном исследовании приверженность пациентов с ХСНсФВ отдельно не анализировалась.

Добавление в кластерный анализ результатов опросников, применение которых возможно в рамках реальной амбулаторной практики, позволяет более точно выделить группы пациентов с ХСНсФВ, в зависимости от их приверженности назначенной терапии, и выявить клинические характеристики таких фенотипических групп.

Полученные нами данные позволяют говорить о связи частого посещения врача и информирован-

ности о текущих уровнях глюкозы и холестерина с более высокой приверженностью пациентов с ХСНсФВ к терапии. Обращает на себя внимание ассоциация ишемической этиологии, отсутствие вероятной старческой астении и высокий уровень приверженности лечению на амбулаторном этапе. Вероятно, это связано с существующим влиянием ИМ или перенесенной ишемии на качество жизни [14], что заставляло пациентов ответственнее относиться к предписаниям врача.

Ограничения исследования. В связи с дизайном исследования (одномоментное) в анализ не включались динамические конечные точки (такие как частота госпитализаций по причине декомпенсации ХСН и/или ССЗ, летальный исход).

Заключение

В исследовании определены две фенотипические группы пациентов с ХСНсФВ, различающиеся по уровню приверженности терапии и клинико-демографическим характеристикам. Высокая приверженность лечению была связана с регулярными визитами к врачу и осведомленностью о состоянии здоровья, тогда как неишемическая этиология ХСНсФВ и вероятная старческая астения — с её снижением. Выделение групп риска по низкой приверженности позволяет более направленно применять меры по контролю и повышению приверженности среди пациентов с ХСНсФВ на амбулаторном этапе.

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

Литература/References

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
2. Fomin IV, Belenkov YuN, Mareev VYu, et al. EPOCH-CHF As A Mirror of the Current Problems in Cardiovascular Diseases Treatment in Real Clinical Practice. *Kardiologiya*. 2024;64(11):48-61. (In Russ.) Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. ЭПОХА-ХСН — зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2024;64(11):48-61. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2808.
3. Larina VN, Lunev VI. Phenotyping of outpatients with heart failure with preserved ejection fraction and poor prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5759. (In Russ.) Ларина В. Н., Лунев В. И. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5759. doi:10.15829/1560-4071-2024-5759.
4. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologiya*. 2022;62(7):44-53. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):44-53. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2058.
5. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н. Г., Поляков Д. С., Фомин И. В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
6. Metra M, Tomasoni D, Adamo M, et al. Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(6):776-91. doi:10.1002/ehf.2874.
7. Fomin IV, Vinogradova NG, Polyakov DS, et al. Experience of introducing a new form of organization of medical care for patients with heart failure in the Russian Federation. *Kardiologiya*. 2021;61(3):42-51. (In Russ.) Фомин И. В., Виноградова Н. Г., Поляков Д. С. и др. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации. *Кардиология*. 2021;61(3):42-51. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1005.
8. El-Zein RS, Mohammed M, Nguyen DD, et al. Association of Medication Adherence and Health Status in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the CHAMP-HF Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2024;17(9): e010211. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.123.010211.
9. Drapkina OM, Chesnikova AI. Principles of Outpatient Care of Patients With Heart Failure. *Kardiologiya*. 2024;64(11):148-56. (In Russ.) Драпкина О. М., Чесникова А. И. Принципы амбулаторного ведения больных с сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2024;64(11):148-56. doi:10.18087/cardio.2024.11.n2797.
10. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галаявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
11. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines Frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2025;1(21):6-48. (In Russ.) Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2025;1(21):6-48. doi:10.37586/2686-8636-1-2025-6-48.
12. Smirnova EA, Ponomareva OV, Skiperskikh PV, et al. Clinical and phenotypical profiles of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2025;28(1):83-8. (In Russ.) Смирнова Е. А., Пономарева О. В., Скиперских П. В. и др. Клинико-фенотипические профили пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Профилактическая медицина*. 2025;28(1):83-8. doi:10.17116/profmed20252801183.
13. Sieben A, A W van Onzenoort H, J H M van Laarhoven K, et al. Identification of Cardiovascular Patient Groups at Risk for Poor Medication Adherence: A Cluster Analysis. *J Cardiovasc Nurs*. 2021;36(5):489-97. doi:10.1097/JCN.0000000000000702.
14. Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life Quality in One Year after Myocardial Infraction with Incomplete Revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):102-5. (In Russ.) Семиохина А. С., Таратухин Е. О., Баяндин Н. Л. и др. Качество жизни у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105.

Коронарная микроваскулярная дисфункция: значимость маркеров симпатической активности и вегетативного дисбаланса

Копьева К. В.¹, Гракова Е. В.¹, Мальцева А. Н.¹, Мочула А. В.¹, Гусакова А. М.¹, Солдатенко М. В.¹, Коваленко Г. В.², Колмакова А. М.², Аптекарь В. Д.¹, Пушникова Е. Ю.¹, Завадовский К. В.¹

Цель. Изучить взаимосвязь адреномедулина, катестатина, норадреналина и параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) с коронарной микроваскулярной дисфункцией (КМД) у пациентов с неструктурным поражением коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В исследование включено 29 пациентов (55 (51; 63) лет) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (63 (61; 66)%) и неструктурным поражением КА. Оценку сывороточных уровней биомаркеров выполняли исходно и через 12 мес. наблюдения с помощью иммуноферментного анализа. По данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии оценивали стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии и параметры миокардиального кровотока. При отсутствии обструктивного поражения КА снижение уровня резерва миокардиального кровотока (CFR) ≤ 2 расценивалось как наличие КМД. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы определяли показатели ВРС.

Результаты. В зависимости от наличия КМД пациенты были разделены на 2 группы: группа "КМД+" (n=14) и группа "КМД-" (n=15). По данным суточного мониторирования электрокардиограммы у пациентов с КМД выявлено снижение общей ВРС и показателей симпатической активности. Уровни катестатина значимо коррелировали с миокардиальным кровотоком в покое ($r=0,329$; $p=0,019$) и параметрами ВРС: средним значением продолжительности всех интервалов R-R (N-N) синусового ритма (среднее NN) ($r=-0,410$; $p=0,001$), SDANN ($r=-0,276$; $p=0,036$) и SDNNidx ($r=0,287$; $p=0,029$). Концентрации норадреналина были взаимосвязаны только с CFR ($r=-0,295$; $p=0,037$), а адреномедулина — со средним NN ($r=0,272$; $p=0,038$). Уровни биомаркеров значимо не различались между группами исходно и через 12 мес. При этом уровни норадреналина практически не изменялись в течение проспективного наблюдения, тогда как уровни катестатина у пациентов с "КМД+" имели тенденцию к увеличению на 11,7% ($p=0,632$), а в группе "КМД-" — на 16,1% ($p=0,632$), а адреномедулина — на 19,4% ($p=0,325$) и 23,7% ($p=0,527$), соответственно. Независимыми факторами, связанными с КМД, являлись подавление симпатической активности, выражающееся в снижении $\sqrt{\text{rMSSD}}$ (квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами) ≤ 60 мс (отношение шансов 1,065; 95% доверительный интервал: 1,005-1,675; $p=0,001$) и индекс массы тела $\geq 27,8$ кг/м² (отношение шансов 1,061; 95% доверительный интервал: 0,998-1,668; $p=0,001$).

Заключение. Уровни норадреналина, адреномедулина и катестатина значимо не различались у пациентов с наличием КМД и без нее, однако концентрации катестатина были взаимосвязаны с миокардиальным кровотоком в покое и параметрами ВРС, тогда как значения норадреналина были взаимосвязаны с CFR, а адреномедулина — ассоциировались со средним NN.

Ключевые слова: коронарная микроваскулярная дисфункция, адреномедулин, катестатин, норадреналин, вариабельность ритма сердца, неструктурное поражение коронарных артерий.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Копьева К. В.* — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Мальцева А. Н. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гусакова А. М. — к.фарм.н., н.с. отделения клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-3147-3025, Солдатенко М. В. — к.м.н., н.с. отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223, Коваленко Г. В. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: нет, Колмакова А. М. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: нет, Аптекарь В. Д. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением № 4, ORCID: 0009-0001-1167-0814, Пушникова Е. Ю. — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения № 4, ORCID: 0000-0002-0456-9398, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Kristin-kop@inbox.ru

ВНС — вегетативная нервная система, ВРС — вариабельность ритма сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КДО — конечно-диастолический объем, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, CFR — резерв коронарного кровотока, rest-MBF — миокардиальный кровоток в покое, stress-MBF — миокардиальный кровоток в условиях стресс-теста с аденозином.

Рукопись получена 06.04.2025

Рецензия получена 29.04.2025

Принята к публикации 05.05.2025



Для цитирования: Копьева К. В., Гракова Е. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гусакова А. М., Солдатенко М. В., Коваленко Г. В., Колмакова А. М., Аптекарь В. Д., Пушникова Е. Ю., Завадовский К. В. Коронарная микроваскулярная дисфункция: значимость маркеров симпатической активности и вегетативного дисбаланса. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6335. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6335. EDN: BXXWUK

Coronary microvascular dysfunction: the importance of markers of sympathetic activity and autonomic imbalance

Kopyeva K. V.¹, Grakova E. V.¹, Maltseva A. N.¹, Mochula A. V.¹, Gusakova A. M.¹, Soldatenko M. V.¹, Kovalenko G. V.², Kolmakova A. M.², Aptekar V. D.¹, Pushnikova E. Yu.¹, Zavadovsky K. V.¹

Aim. To study the relationship between adrenomedullin, catestatin, norepinephrine and heart rate variability (HRV) parameters with coronary microvascular dysfunction (CMD) in patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 29 patients (55 (51; 63) years) with preserved left ventricular ejection fraction (63 (61; 66)%) and non-ob-

structive CAD. Serum biomarker levels were assessed at baseline and after 12-month follow-up using enzyme immunoassay. Standard semiquantitative scores of myocardial perfusion impairment and myocardial flow parameters were assessed using dynamic single-photon emission computed tomography. In the absence of obstructive CAD, a decrease in myocardial flow reserve

(MFR) ≤ 2 was regarded as CMD. HRV indices were determined using 24-hour ECG monitoring.

Results. Depending on CMD, patients were divided into 2 following groups: CMD+ (n=14) and CMD- (n=15). According to 24-hour ECG monitoring, patients with CMD showed a decrease in HRV and sympathetic activity. Cathetatin levels significantly correlated with myocardial flow at rest ($r=0,329$; $p=0,019$) and HRV parameters as follows: mean duration of all R-R (N-N) intervals of sinus rhythm (mean NN) ($r=-0,410$; $p=0,001$), SDANN ($r=-0,276$; $p=0,036$) and SDNNidx ($r=0,287$; $p=0,029$). Norepinephrine concentrations were interrelated only with CFR ($r=-0,295$; $p=0,037$), and adrenomedullin — with mean NN ($r=0,272$; $p=0,038$). Biomarker levels did not differ significantly between the groups at baseline and after 12 months. At the same time, norepinephrine levels remained virtually unchanged during prospective follow-up, while catestatin levels in CMD+ patients tended to increase by 11,7% ($p=0,632$), and in the CMD- group — by 16,1% ($p=0,632$), and adrenomedullin — by 19,4% ($p=0,325$) and 23,7% ($p=0,527$), respectively. Independent factors associated with CMD were sympathetic suppression, expressed as a decrease in square root of the mean squared differences of successive NN intervals (rMSSD) ≤ 60 ms (odds ratio 1,065; 95% confidence interval 1,005-1,675; $p=0,001$) and body mass index $\geq 27,8$ kg/m² (odds ratio 1,061; 95% confidence interval 0,998-1,668; $p=0,001$).

Conclusion. Norepinephrine, adrenomedullin, and catestatin levels did not differ significantly between patients with and without CMD. However, catestatin concentrations were associated with resting myocardial flow and HRV parameters, while norepinephrine values — with CFR, and adrenomedullin — with mean NN.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, adrenomedullin, catestatin, norepinephrine, heart rate variability, non-obstructive coronary artery disease.

Relationships and Activities: none.

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

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Kopyeva K. V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Gusakova A. M. ORCID: 0000-0002-3147-3025, Soldatenko M. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223, Kovalenko G. V. ORCID: none, Kolmakova A. M. ORCID: none, Aptekar V. D. ORCID: 0009-0001-1167-0814, Pushnikova E. Yu. ORCID: 0000-0002-0456-9398, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: Kristin-kop@inbox.ru

Received: 06.04.2025 **Revision Received:** 29.04.2025 **Accepted:** 05.05.2025

For citation: Kopyeva K. V., Grakova E. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Gusakova A. M., Soldatenko M. V., Kovalenko G. V., Kolmakova A. M., Aptekar V. D., Pushnikova E. Yu., Zavadovsky K. V. Coronary microvascular dysfunction: the importance of markers of sympathetic activity and autonomic imbalance. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6335. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6335. EDN: BXXWUK

Ключевые моменты

- Уровни норадреналина, аденомедулина и катестатина значимо не различались у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД).
- Концентрации катестатина значимо коррелировали с миокардиальным кровотоком в покое и параметрами вариабельности ритма сердца. Сывороточные уровни норадреналина были взаимосвязаны с резервом миокардиального кровотока, а аденомедулина — со средним синусового ритма (NN).
- Независимыми факторами, связанными с КМД, являлись только rMSSD (квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами) ≤ 60 мс и индекс массы тела $\geq 27,8$ кг/м².

В последние годы растет понимание важности оценки функции микроциркуляции коронарного русла, т.к. даже при отсутствии обструктивного коронарного атеросклероза более чем у половины пациентов с жалобами на ангинозные боли выявляются признаки коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД), что ассоциируется с повышенным риском смертности и развития инфаркта миокарда [1-3]. КМД была обманчиво признана женским заболеванием: исследование WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) показало, что 39% женщин, у которых наблюдались боли в груди и отсутствовало обструктивное поражение

Key messages

- Norepinephrine, adrenomedullin and catestatin levels did not differ significantly between patients with or without coronary microvascular dysfunction (CMD).
- Cathetatin concentrations were significantly correlated with resting myocardial flow and heart rate variability parameters. Serum norepinephrine levels were associated with myocardial flow reserve, while adrenomedullin levels — with mean NN.
- The only independent factors associated with CMD were rMSSD ≤ 60 ms and body mass index $\geq 27,8$ kg/m².

коронарных артерий (КА), имели признаки индуцированной ишемии миокарда и коронарной вазомоторной дисфункции [4]. Однако Murthy VL, et al., установили, что КМД (диагностированная с помощью позитронно-эмиссионной томографии) широко распространена среди обоих полов (51% у мужчин vs 54% у женщин), поэтому не только женщины, но и мужчины находятся в зоне риска развития данной патологии [2].

Патофизиология КМД многогранна и охватывает множество механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, микрососудистое ремоделирование и реперфузионное повреждение, которые приводят к изменениям в регуляции сосудистой функции, нарушениям в микрососудистой структурной целостности и системным метаболическим расстройствам [5]. В результате нарушенная регуляция микрососудисто-

го кровотока может привести к симпатической дисфункции [6]. Однако данных о вовлеченности вегетативного дисбаланса в патогенез КМД недостаточно.

Поэтому целью исследования являлось изучение взаимосвязи гуморальных факторов нейрогуморальной регуляции и симпато-парасимпатического баланса вегетативной нервной системы (ВНС) (адреномедуллина, катестатина, норадреналина) и параметров variability ритма сердца (ВРС) с КМД у пациентов с необструктивным поражением КА.

Материал и методы

Исследование являлось одноцентровым проспективным наблюдательным. Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук". Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом данного института (протокол № 204 от 18.11.2020). Информированное письменное согласие получено от всех пациентов до начала процедур исследования. В исследование включено 29 пациентов (55 (51; 63) лет) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (63 (61; 66)%) и необструктивным поражением КА (<50%), соответствующих критериям включения/исключения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография и перфузионная скintiграфия миокарда. За 48 ч до исследования все пациенты прекращали прием антиангинальных препаратов, а также кофеина и производных метилксантина. Исследования проводились в утренние часы по двухдневному протоколу "покой-нагрузка". В качестве радиофармпрепарата использовали ^{99m}Tc -метоксиизобутил-изотонитрил (болюсно 260–444 МБк), стресс-агента — аденозинтрифосфат (160 мкг/кг/мин в течение 4 мин). Исследования проводились на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми теллуридами кадмия-цинковыми-детекторами. Общая эффективная лучевая нагрузка ~6,25 мЗв.

Полученные скintiграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). Определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score — сумма баллов в покое, Summed Difference Score — разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF, мл/мин/г) — миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF, мл/мин/г) — мио-

кардиальный кровоток в покое, coronary flow reserve (CFR) — резерв коронарного кровотока. При отсутствии обструктивного поражения КА снижение уровня $\text{CFR} \leq 2$ расценивалось как наличие КМД [7, 8].

Эхокардиография. Двухмерную трансторакальную эхокардиографию выполняли в исследовании на ультразвуковом сканере с улучшенной визуализацией Philips Affiniti 70. Конечно-диастолический объем (КДО) измеряли в момент времени в диастолу, конечно-систолическое измерение выполняли непосредственно в момент времени, предшествующий открытию митрального клапана. ФВ ЛЖ определяли по методу Симпсон (Simpson) как отношение разности объемов ЛЖ к исходному объему:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО},$$

где КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем.

ВРС. Параметры ВРС анализировали по данным 24-ч мониторинга электрокардиограммы. Не менее чем за 48 ч до проведения исследования пациентам отменяли β -блокаторы. Оценивали параметры ВРС avNN; SDNN; SDANN; SDNNdx; rMSSD; NN50, 100, 200; pNN50, 100, 200. Подробная характеристика параметров ВРС и их интерпретация представлены в другой нашей работе [9].

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся утром натощак, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре -24 °С. Лабораторные анализы включали определение уровней гемоглобина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CK-EPI), общего холестерина, триглицеридов. Концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида, адреномедуллина, норадреналина и катестатина в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (N-концевой промозговой натрийуретический пептид, Biomedica, Австрия; адреномедуллин, норадреналин и катестатин, RayBiotech, Тайвань).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q — 25-й и 75-й процентиля). Для выявления ассоциации между количественными параметрами использовали критерий корреляции Спирмена. Расчет отношения шансов и 95% доверительного интервала для оценки унивариантной взаимосвязи факторов с наличием КМД проводили с помощью однофакторного регрессионного анализа. Независимые предикторы наличия КМД рассчитывали с помощью многофак-

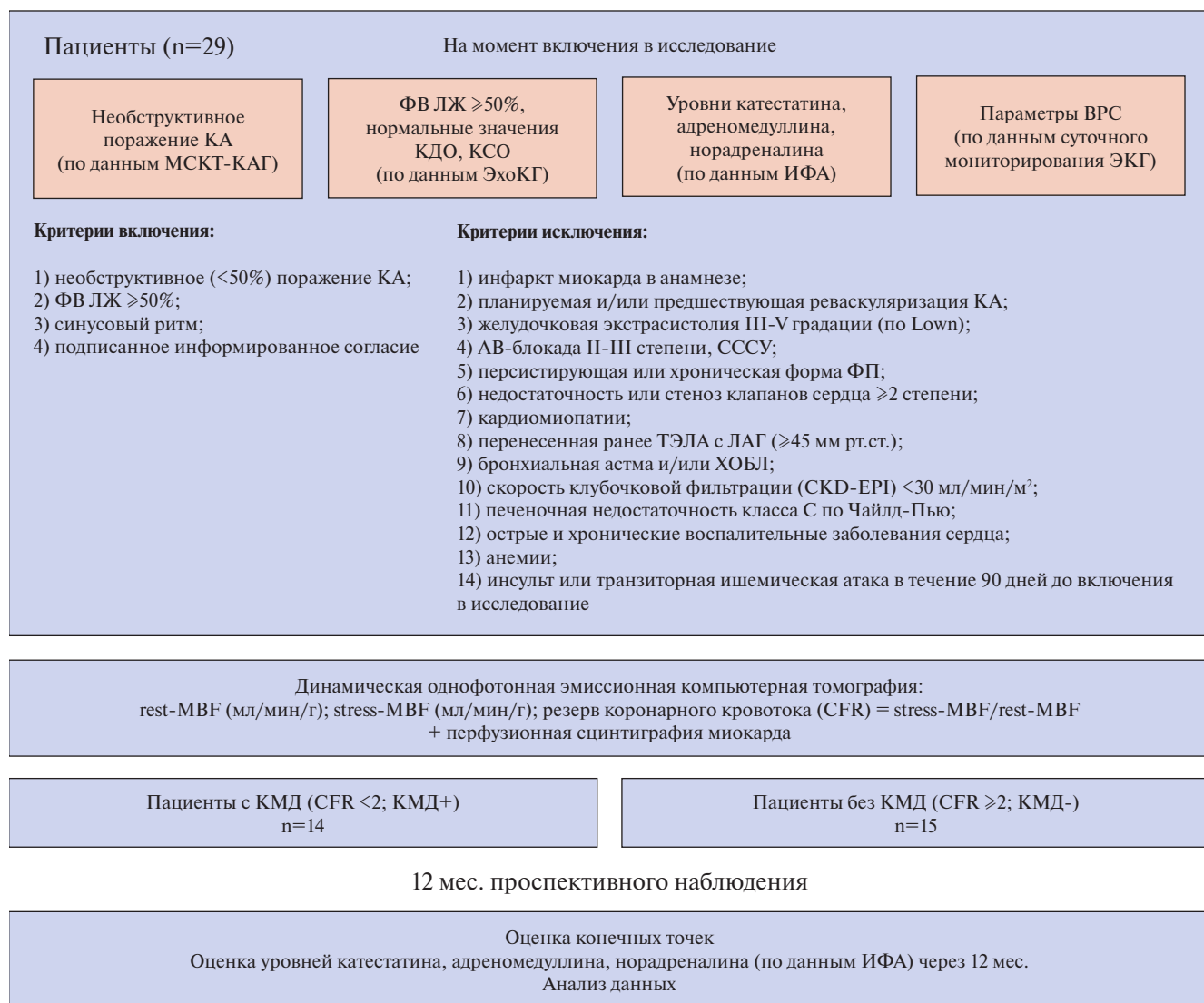


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, ВРС — вариабельность ритма сердца, ИФА — иммуноферментный анализ, КА — коронарные артерии, КДО — конечно-диастолический объем, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, КСО — конечно-систолический объем, ЛАГ — легочно-артериальная гипертензия, МСКТ-КАГ — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, CCCU — синдром слабости синусового узла, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, CFR — резерв коронарного кровотока, rest-MBF — миокардиальный кровоток в покое, stress-MBF — миокардиальный кровоток в условиях стресс-теста с аденозином.

торного регрессионного анализа. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Конечные точки. Первичными конечными точками являлись общая смертность, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, коронарная реваскуляризация и госпитализация по причине декомпенсации сердечной недостаточности.

Результаты

В зависимости от наличия КМД пациенты были разделены на 2 группы: группа "КМД+" (n=14) и группа "КМД-" (n=15). Пациенты с КМД имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) (p=0,033), и у них

чаще в анамнезе диагностировали сахарный диабет (p=0,001) и хроническую сердечную недостаточность (p=0,002). По остальным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы (табл. 1).

По данным суточного мониторингирования электрокардиограммы у пациентов с КМД выявлено снижение общей ВРС за счет выраженного подавления парасимпатического звена регуляции ВНС: значения SDNNidx были ниже на 16,9% (p=0,021), rMSSD — в 2,5 раза (p=0,008), ppNN50 — в 3,98 раз (p=0,025), NN 100 — в 1,8 раз (p=0,037), pNN 100 — в 9,8 раз (p=0,016), а pNN 200 — в 7,3 раза (p=0,032) (табл. 2).

Группы пациентов различались по стандартным полуколичественным индексам нарушения миокарди-

Таблица 1

**Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов
в зависимости от наличия КМД на момент включения в исследование**

Параметр	КМД+; n=14	КМД-; n=15	p-value
Возраст, годы	54,5 (50; 58)	57 (50; 64)	0,651
Мужчины, n (%)	6 (0,4)	10 (66,7)	1,198
Индекс массы тела, кг/м ²	31,4 (28,72; 35,62)	27,4 (24,5; 31,21)	0,033
Гипертоническая болезнь, n (%)	13 (92,9)	14 (93,3)	0,157
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	3 (21,4)	7 (46,7)	0,153
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (14,3)	0 (0,0)	0,001
ХСНсФВ, n (%)	6 (42,9)	3 (0,2)	0,002
Курение, n (%)	4 (28,6)	6 (0,4)	0,517
Гемоглобин, г/л	133 (129; 144)	137 (123; 146)	0,614
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	78,7 (56,8; 96,3)	68,2 (64,94; 75)	0,310
Общий холестерин, ммоль/л	5,46 (4,3; 5,99)	49 (47,5; 50,5)	0,747
Триглицериды, ммоль/л	1,8 (1,08; 2,55)	1,55 (0,78; 2,62)	0,914
NT-proBNP, пг/мл	109,65 (87,65; 981,5)	67,8 (45,9; 165,8)	0,001
Фракция выброса левого желудочка, %	65 (64; 68)	65 (63; 66)	0,919
Конечный диастолический размер, мм	50 (49; 52)	49 (47,5; 50,5)	0,168
Конечный систолический размер, мм	32 (30; 34)	30,5 (29; 32,5)	0,376

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI), ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Параметры ВРС в зависимости от наличия КМД

Параметр	КМД+; n=14	КМД-; n=15	p-value
avNN, мс	927,5 (850; 965)	935 (769; 1005)	0,835
SDNN, мс	117 (90; 128)	136 (92; 189)	0,077
SDANN, мс	91 (70; 104)	102 (72; 112)	0,229
SDNNidx, мс	59 (52; 72)	71 (53; 165)	0,021
rMSSD, мс	31,5 (30; 60)	80 (33; 221)	0,008
NN50	4132,5 (3345; 8670)	9901 (3578; 28253)	0,118
pNN50, %	5,7 (4,5; 12,4)	22,7 (5; 39,5)	0,025
NN 100	868 (269; 1490)	1584 (672; 15140)	0,037
pNN 100, %	0,95 (0,4; 2,8)	8,8 (1,0; 23,2)	0,016
NN 200	260,5 (90; 489)	1291 (160; 3529)	0,146
pNN 200, %	0,3 (0,1; 1,0)	2,2 (0,3; 16,2)	0,032

Сокращения: avNN — среднее значение продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма (NN-интервалов), SDNN — стандартное отклонение R-R-интервалов, SDANN — стандартное отклонение средних NN-интервалов на всех 5-мин сегментах, SDNNidx — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-мин промежуткам в указанный период записи, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами, NN50 (100, 200) — количество пар соседних NN-интервалов, различающихся более чем на 50 (100, 200) мс, pNN50 (100, 200) — значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторингирования.

альной перфузии, таким как SSS (сумма баллов при нагрузке) и SDS (разница между нагрузкой и покоем): SSS и SDS были значимо выше у пациентов с КМД ($p=0,048$ и $p=0,036$, соответственно), тогда как сумма баллов в покое значимо не различалась. Параметры миокардиального кровотока значимо различались между группами и представлены на рисунке 2.

Уровни катестатина значимо коррелировали с rest-MBF ($r=0,329$; $p=0,019$), средним NN-интервалов ($r=-0,410$; $p=0,001$), SDANN ($r=-0,276$; $p=0,036$) и SDNNidx ($r=0,287$; $p=0,029$). Концентрации норадреналина были взаимо-

связаны только с CFR ($r=-0,295$; $p=0,037$), а адреномедуллина — со средним NN ($r=0,272$; $p=0,038$) (рис. 3).

У пациентов с КМД уровни адреномедуллина значимо не различались как исходно на момент включения в исследование ($p=0,156$), так и через 12 мес. наблюдения ($p=0,325$). Однако как в группе "КМД+", так и в группе "КМД-" имелась тенденция к возрастанию уровней данного биомаркера на 19,4% ($p=0,325$) и 23,7% ($p=0,527$), соответственно (рис. 3).

Уровни норадреналина и катестатина также значимо не различались между группами исходно и через

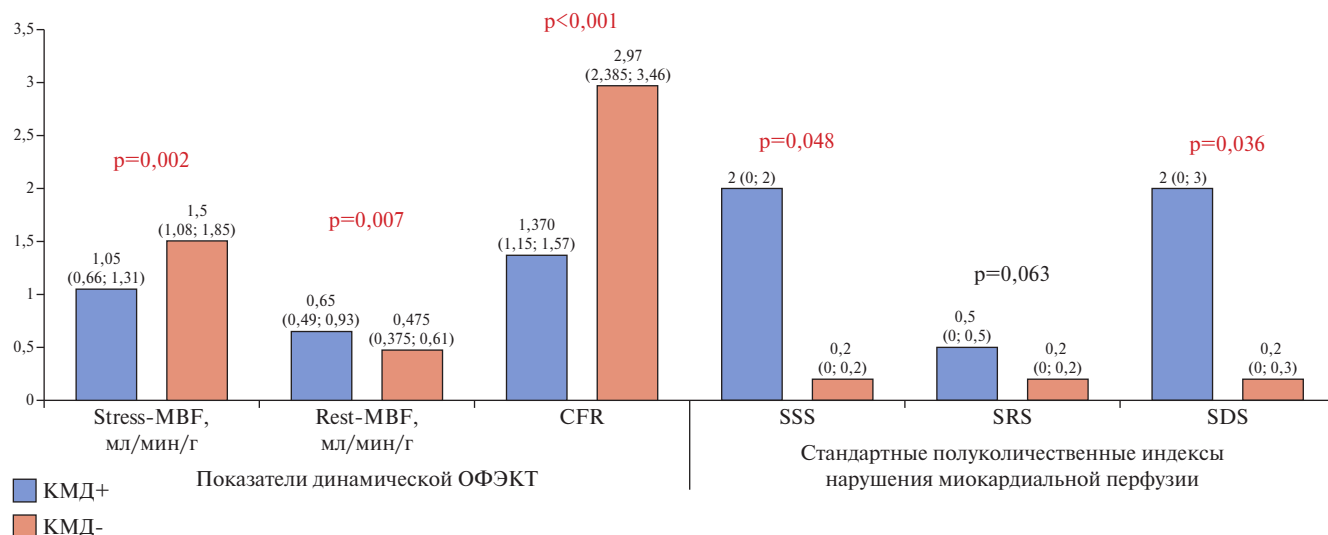


Рис. 2. Показатели динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и индексы нарушения перфузии в зависимости от наличия КМД на момент включения в исследование.

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, CFR — резерв коронарного кровотока, P-value — уровень значимости для процедур статистического анализа, stress-MBF — миокардиальный кровоток в условиях стресс-теста с аденозинтрифосфатом, rest-MBF — миокардиальный кровоток в покое, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое.

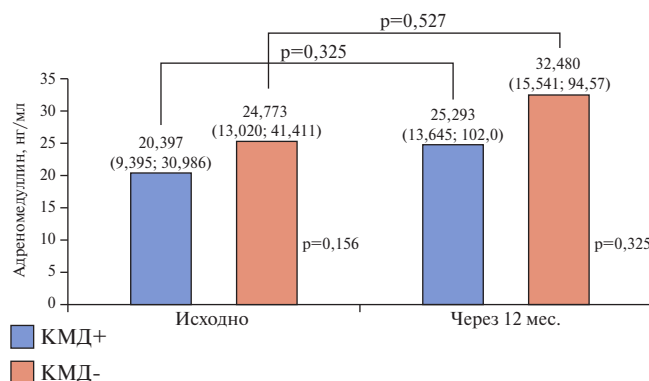


Рис. 3. Уровни адреномедулина исходно и в динамике через 12 мес. в зависимости от наличия КМД.

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, p-value — уровень значимости для процедур статистического анализа.

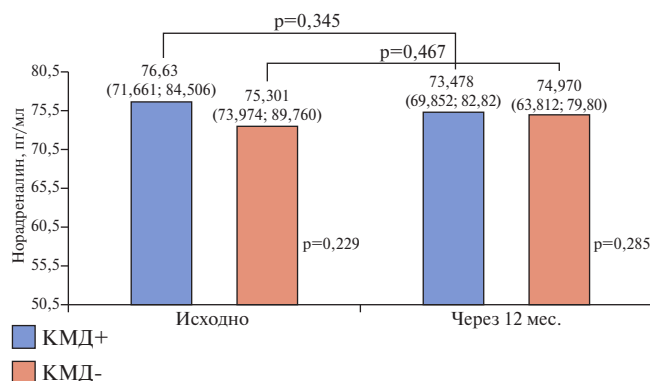


Рис. 4. Уровни норадреналина исходно и в динамике через 12 мес. в зависимости от наличия КМД.

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, p-value — уровень значимости для процедур статистического анализа.

12 мес. При этом уровни норадреналина практически не изменялись в течение проспективного наблюдения, а уровни катестатина у пациентов с "КМД+" имели тенденцию к увеличению на 11,7% (p=0,632), а в группе без "КМД-" на 16,1% (p=0,632) (рис. 4, 5).

По данным однофакторного регрессионного анализа (табл. 3) гиперэкспрессия адреномедулина $\geq 24,773$ нг/мл, катестатина $\geq 202,64$ нг/мл, снижение рNN50 $\leq 12,4\%$ и гMSSD ≤ 60 мс, наличие сахарного диабета 2 типа, а также ИМТ $\geq 27,8$ кг/м² и снижение скорости клубочковой фильтрации $\leq 70,04$ мл/мин/м² были ассоциированы с КМД. Независимыми факторами, связанными с КМД, являлись только гMSSD и ИМТ.

В течение 12 мес. наблюдение только у двух пациентов были зарегистрированы первичные конечные

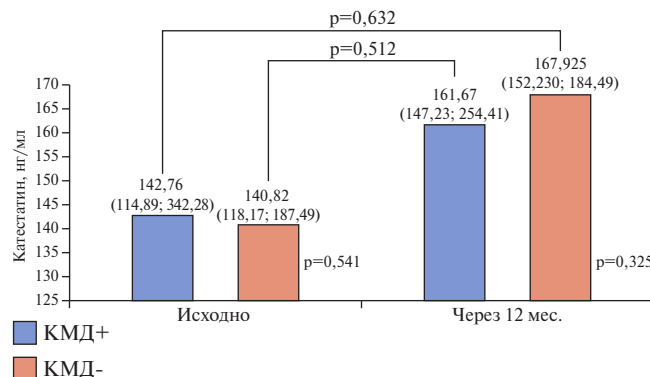


Рис. 5. Уровни катестатина исходно и в динамике через 12 мес. в зависимости от наличия КМД.

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, p-value — уровень значимости для процедур статистического анализа.

Таблица 3

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа

Параметр	Однофакторный анализ, ОШ (95% ДИ)	p-value	Многофакторный анализ, ОШ (95% ДИ)	p-value
Адреномедуллин ($\geq 24,773$ нг/мл)	1,991 (0,992-3,122)	0,049	–	–
pNN50 ($\leq 12,4\%$)	1,273 (0,951-1,996)	0,024	–	–
rMSSD (≤ 60 мс)	1,211 (0,991-1,512)	0,047	1,065 (1,005-1,675)	0,001
Индекс массы тела ($\geq 27,8$ кг/м ²)	1,197 (1,074-1,332)	0,001	1,061 (0,998-1,668)	0,001
Женский пол	1,375 (1,157-1,896)	0,027	–	–
СКФ ($\leq 70,04$ мл/мин/м ²)	1,038 (1,009-1,067)	0,009	–	–
Сахарный диабет 2 типа	1,679 (1,009-2,067)	0,004	–	–

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СКФ — скорость клубочковой фильтрации (по формуле CKD-EPI), pNN50 (100, 200) — значение NN50 (100, 200), деленное на общее число NN интервалов анализируемого периода мониторингирования, rMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами.

точки: в одном случае зарегистрирован смертельный исход из-за острого инфаркта миокарда и еще в одном случае развился нефатальный ишемический инсульт. В связи с небольшим количеством неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($n=2$; 6,8%), зарегистрированных в течение 12 мес., невозможно было оценить связь изучаемых биомаркеров с неблагоприятными исходами.

Обсуждение

Коронарная микроциркуляция играет фундаментальную роль в регуляции коронарного кровотока в ответ на потребность сердца в кислороде. Нарушение этого механизма, возникающее на фоне такой сопутствующей патологии, как сахарный диабет, гипертония, ожирение и др., и определяемое как КМД, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых клинических исходов [10]. Основной механизм коронарной вазомоторной дисфункции может быть эндотелий-зависимым и эндотелий-независимым, связанный с тонусом кардиомиоцитов [11]. При этом симпатические и парасимпатические влияния могут модулировать как артериальный тонус, так напрямую воздействовать на сосудистые гладкомышечные клетки или стимулировать высвобождение NO из эндотелия [11].

В норме в состоянии покоя симпатический контроль коронарного вазомоторного тонуса незначителен и зависит от баланса между преобладающей β -адренергической вазодилатацией и α -адренергической вазоконстрикцией, которая имеет лишь ограниченный эффект [12]. Во время повышенной физической нагрузки β -адренергическая активация, включающая в основном β_2 -адренорецепторы, способствует коронарной вазодилатации для компенсации повышенного потребления кислорода миокардом, составляя примерно 25% гиперемии при нагрузке [13]. Однако при КМД вазоконстрикция, опосредованная α_1 -адренергическими рецепторами, становится более интенсивной, снижает приток крови и может привести к ишемии миокарда, тем самым запуская "порочный

круг", приводящий в последующем к вегетативному дисбалансу ВНС [10-13], который может найти свое отражение в параметрах ВРС и изменении концентраций циркулирующих биомаркеров [9]. В данном исследовании мы подтвердили тот факт, что у пациентов с КМД имеет место вегетативная дисфункция, проявляющаяся снижением общей ВРС за счет выраженного подавления парасимпатического звена регуляции ВНС: снижение значений SDNNidx отражает нарастание симпатической эфферентации, а снижение показателей, вычисленных на основе разницы между R-R интервалами, — напряжение парасимпатической нервной системы [9]. И несмотря на то, что концентрации норадреналина значимо не различались у пациентов с КМД и без нее, они были взаимосвязаны с резервом миокардиального кровотока ($r=-0,295$; $p=0,037$).

Одним из новых перспективных биомаркеров, который может быть вовлечен в регуляцию сосудистого тонуса, является адреномедуллин. Этот гормон, синтезируемый и секретируемый в основном эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудистой стенки, отвечает за вазодилатацию и, по результатам последних исследований, может являться предиктором смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14]. В нашем исследовании данный биомаркер не различался по уровням между группами, но имел слабой силы положительную взаимосвязь со средним значением продолжительности всех интервалов R-R синусового ритма, что косвенно отражает преобладающую вазоконстрикцию на фоне снижения парасимпатических влияний. Другой биомаркер катестатин — пептид, супрессор и ингибитор высвобождения катехоламинов [15] — также имел положительную корреляцию с миокардиальным кровотоком в покое и SDNNidx, отрицательную — со средним NN и SDANN, что также может свидетельствовать о наличии вегетативного дисбаланса у пациентов с КМД. Кроме того, независимыми факторами, связанными с КМД кроме ИМТ $\geq 27,8$ кг/м², являлось и подавление симпатической активности, выражающееся в сни-

жении $gMSSD \leq 60$ мс, что может также свидетельствовать о вовлечении данного механизма в патогенез.

Отсутствие значимых различий концентраций биомаркеров между группами, вероятнее всего, свидетельствует о том, что симпатическая активность и вегетативный дисбаланс вряд ли являются лидирующими механизмами инициации и развития КМД и активируются вместе с эндотелиальной дисфункцией на фоне атеросклеротического поражения коронарного русла. Кроме того, это может быть связано и с небольшим количеством наблюдений, поэтому необходимы дальнейшие исследования по изучению данного механизма в этой когорте пациентов на большей выборке.

Несмотря на то, что патогенез КМД детально изучается в последние годы, остается много нерешенных вопросов, в т.ч. касающихся эффективных методов ее лечения, а выявление дополнительных путей прогрессирования КМД является клинически важной проблемой. Прорыв в данной области потенциально будет способствовать широкому внедрению терапевтических методик в реальную клиническую практику.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являлись: 1) одноцентровое исследование с относительно небольшой выборкой

больных; 2) недостаточное количество конечных точек для оценки прогностической роли маркеров симпатической активности; 3) непродолжительный период проспективного наблюдения — 12 мес.

Заключение

Таким образом, установлено, что при необструктивном поражении КА уровни норадреналина, адренормедулина и катестатина значимо не различались у пациентов с наличием КМД и без нее, однако концентрации катестатина были взаимосвязаны с миокардиальным кровотоком в покое и параметрами ВРС, тогда как значения норадреналина были взаимосвязаны с CFR, а адренормедулина ассоциировались со средним NN. Вероятнее всего это свидетельствует о том, что симпатическая активность и вегетативный дисбаланс не являются лидирующими механизмами инициации и развития КМД, и активируется вместе с эндотелиальной дисфункцией, способствуя ее дальнейшему прогрессированию.

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

Литература/References

- Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, et al. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J Am Heart Assoc.* 2020;9: e014954. doi:10.1161/JAHA.119.014954.
- Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
- Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7): e023207. doi:10.1161/JAHA.121.023207.
- Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2825-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.054.
- Tang N, Li KM, Li HR, et al. Advances in the diagnosis and management of post-percutaneous coronary intervention coronary microvascular dysfunction: Insights into pathophysiology and metabolic risk interactions. *World J Cardiol.* 2025;17(2):103950. doi:10.4330/wjc.v17.i2.103950.
- Mehta PK, Thomson LEJ, Slomka PJ, et al. Cardiac Sympathetic Activity by 123I-Metabolodopamine Imaging in Women With Coronary Microvascular Dysfunction: A Pilot Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(9):1873-5. doi:10.1016/j.jcmg.2021.03.031.
- Kopeva KV, Maltseva AN, Mochula AV, et al. Adverse cardiovascular events in patients with coronary microvascular dysfunction: results of a 12-month follow-up with a control group. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):5269. (In Russ.) Копьева К.В., Мальцева А.Н., Мочула А.В. и др. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией: результаты 12-месячного наблюдения с группой контроля. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3):5269. doi:10.15829/1560-4071-2023-5269.
- Mochula AV, Mochula OV, Maltseva AN, et al. Quantitative assessment of myocardial blood flow by dynamic single photon emission computed tomography: relationship with ECG changes and biochemical markers of damage in patients with acute myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2023;38(3):66-74. (In Russ.) Мочула А.В., Мочула О.В., Мальцева А.Н. и др. Количественная оценка миокардиального кровотока методом динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда: взаимосвязь с электрокардиографическими изменениями и биохимическими маркерами повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023;39(3):66-74. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-66-74.
- Grakova EV, Kopeva KV, Gusakova AM, et al. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in non-obstructive coronary artery disease: clinical utility of heart rate variability. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2023;22(2):28-38. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М. и др. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при неокклюзирующем коронарном атеросклерозе: клиническая полезность оценки вариабельности сердечного ритма. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(2):28-38. doi:10.20538/1682-0363-2023-2-28-38.
- Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J. Clin. Med.* 2020;9:2880. doi:10.3390/jcm9092880.
- Duncker DJ, Koller A, Merkus D, et al. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;57(5):409-22. doi:10.1016/j.pcad.2014.12.002.
- Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. High Prevalence of a Pathological Response to Acetylcholine Testing in Patients With Stable Angina Pectoris and Unobstructed Coronary Arteries: The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *Am Coll Cardiol.* 2012;59(7):655-62. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.015.
- Van de Hoef TP, Siebes M, Spaan JA, et al. Fundamentals in clinical coronary physiology: why coronary flow is more important than coronary pressure. *Eur Heart J.* 2015;36(47):3312-9a. doi:10.1093/eurheartj/ehv235.
- Sacco MA, Gualtieri S, Cordasco F, et al. The Role of Adrenomedullin as a Predictive Marker of the Risk of Death and Adverse Clinical Events: A Review of the Literature. *J. Clin. Med.* 2024;13:4847. doi:10.3390/jcm13164847.
- Grakova EV, Kopeva KV, Gusakova AM, et al. Significance of catestatin in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(11):5568. (In Russ.) Гракова Е.В., Копьева К.В., Гусакова А.М. и др. Значимость катестатина в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(11):5568. doi:10.15829/1560-4071-2023-5568.

Хронический миокардит у пациентов с фибрилляцией предсердий неясного генеза: объективные сложности диагностики и нерешенные вопросы

Ситкова Е.С., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Мочула О.В., Степанов И.В., Драгунова М.А., Московских Т.В., Афанасьев С.А.

Цель. Проанализировать значимость магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием и эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) в диагностике миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неясного генеза.

Материал и методы. В исследование включено 57 пациентов с ФП неясного генеза 45,5 [38,8;53,3] лет (77,2% мужчин). У 56,1% пациентов была пароксизмальная, у 22,8% — персистирующая и у 21,1% длительно персистирующая ФП. 35 пациентам была выполнена МРТ сердца с контрастированием с оценкой критериев Lake-Louise. Всем пациентам одновременно с катетерным лечением ФП выполнена ЭМБ из межжелудочковой перегородки, выводного тракта и верхушки правого желудочка с гистологической диагностикой миокардита на основании модифицированных Всемирной Федерацией сердца Далласских критериев.

Результаты. По данным МРТ сердца с контрастированием у 91,4% диагностировано отсроченное накопление контраста. В 17,1% случаев выявлены признаки отека на T2-взвешенных изображениях, при этом среднее значение индекса отека по левому желудочку составило $1,6 \pm 0,3$ (норма $< 2,0$). У 25,7% — были выявлены признаки гиперемии, при расчете индекса гиперемии левого желудочка его среднее значение составило 3,4 [2,2;4,0] (норма $< 4,0$). Миокардит был диагностирован у 12 пациентов (34,3%) с выявлением 3 критериев у 2 пациентов, 2 — у 10 (у 6 — гиперемия+фиброз, у 4 — отек+фиброз), 1 (фиброз) — у 22. Гистологические критерии лимфоцитарного миокардита выявлены у 28 пациентов из 57 (49,1%): у 19 (67,9%) — очаговый, у 6 (21,4%) диффузный и у 3 (10,7%) — диффузно-очаговый. Наличие признаков отека по МРТ было фактором, наиболее сильно связанным с общим количеством выявленных Т-лимфоцитов во фрагментах миокарда, оцененного при помощи ROC-анализа (AUC 0,782 (95% доверительный интервал: 0,61-0,93), $p=0,032$). Сочетанное использование МРТ и ЭМБ позволило повысить точность диагностики миокардита с 34,3 до 62,9%.

Заключение. Миокардит был диагностирован у 34,3% больных по данным МРТ и у 49,1% по данным ЭМБ. Наличие отека по данным МРТ было единственным признаком, имеющим предсказательную значимость выраженности воспалительной клеточной инфильтрации во фрагментах миокарда. Гистология в сочетании с МРТ повысила точность диагностики миокардита у пациентов с ФП неясного генеза с 34,3 до 62,9%.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, контрастное усиление, эндомикардиальная биопсия, миокардит, фибрилляция предсердий.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ситкова Е.С.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-0988-3642, Усенков С.Ю. — к.м.н., врач по эндоваскулярным методам диагностики и лечения отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: нет, Баталов Р.Е. — д.м.н., руководитель лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Мочула О.В. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Степанов И.В. — к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением, ORCID: 0000-0002-8543-6027, Драгунова М.А. — к.м.н., н.с. лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-7264-9904, Московских Т.В. — м.н.с. лаборатории высоких технологий диагностики и лечения нарушений ритма сердца, ORCID: 0000-0002-8689-8493, Афанасьев С.А. — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

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

ВИ — взвешенное изображение, КФК — креатинфосфокиназа, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОК — отсроченное контрастирование, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 09.01.2025

Рецензия получена 03.03.2025

Принята к публикации 30.03.2025



Для цитирования: Ситкова Е.С., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Мочула О.В., Степанов И.В., Драгунова М.А., Московских Т.В., Афанасьев С.А. Хронический миокардит у пациентов с фибрилляцией предсердий неясного генеза: объективные сложности диагностики и нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6242. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6242. EDN: ENXIWO

Chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation of unknown origin: diagnostic challenges and unresolved issues

Sitkova E. S., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Mochula O. V., Stepanov I. V., Dragunova M. A., Moskovskikh T. V., Afanasyev S. A.

Aim. To analyze the significance of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) and endomyocardial biopsy (EMB) in the diagnosis of myocarditis in patients with atrial fibrillation (AF) of unknown origin.

Material and methods. The study included 57 patients with AF of unknown origin aged 45.5 [38.8;53.3] years (men, 77.2%). Paroxysmal AF was observed in 56.1% of patients, while persistent AF — in 22.8%, and long-standing persistent AF — in 21.1%. Thirty-five patients underwent contrast-enhanced cardiac MRI and Lake-Louise criteria assessment. Simultaneously with AF ablation, all patients underwent EMB from the interventricular septum, outflow tract, and right ventricular apex with histological diagnosis of myocarditis based on the Dallas criteria modified by the World Heart Federation.

Results. According to contrast-enhanced cardiac MRI, delayed contrast accumulation was diagnosed in 91.4%. In 17.1% of cases, signs of edema were detected on T2-weighted images, while the average left ventricular (LV) edema level was 1.6 ± 0.3 (reference < 2.0). In 25.7% of patients, signs of hyperemia were detected with average LV hyperemia index of 3.4 [2.2;4.0] (reference < 4.0). Myocarditis was diagnosed in 12 patients (34.3%) with 3 criteria detected in 2 patients, 2 in 10 patients (6 with hyperemia + fibrosis, 4 with edema + fibrosis), and 1 (fibrosis) in 22 patients. Histological criteria of lymphocytic myocarditis were detected in 28 out of 57 patients (49.1%): focal in 19 (67.9%), diffuse in 6 (21.4%), and diffuse-focal in 3 (10.7%). Edema signs on MRI was the factor most strongly associated with the total number of detected T-lymphocytes in myocardial fragments, assessed using

ROC analysis (AUC 0,782 (95% confidence interval 0,61-0,93) $p=0,032$). The combined use of MRI and EMB allowed to increase the accuracy of myocarditis diagnosis from 34,3 to 62,9%.

Conclusion. Myocarditis was diagnosed in 34,3% of patients according to MRI and in 49,1% according to EMB. Edema according to MRI data was the only sign that had predictive value for the severity of inflammatory cell infiltration in myocardial fragments. Histological analysis in combination with MRI increased the accuracy of myocarditis diagnosis in patients with AF of unknown origin from 34,3 to 62,9%.

Keywords: magnetic resonance imaging, contrast enhancement, endomyocardial biopsy, myocarditis, atrial fibrillation.

Relationships and Activities: none.

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

Sitkova E. S.* ORCID: 0000-0002-0988-3642, Usenkov S. Yu. ORCID: none, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Stepanov I. V. ORCID: 0000-0002-8543-6027, Dragunova M. A. ORCID: 0000-0002-7264-9904, Moskovskikh T. V. ORCID: 0000-0002-8689-8493, Afanasyev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Corresponding author:
chekruzhova@mail.ru

Received: 09.01.2025 **Revision Received:** 03.03.2025 **Accepted:** 30.03.2025

For citation: Sitkova E. S., Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Mochula O. V., Stepanov I. V., Dragunova M. A., Moskovskikh T. V., Afanasyev S. A. Chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation of unknown origin: diagnostic challenges and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7):6242. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6242. EDN: ENXIWO

Ключевые моменты

- Рассмотрена проблема верификации хронического миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий неясного генеза, что связано с диагностическими ограничениями метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ограниченного использования эндомикардиальной биопсии в клинической практике.
- Показано, что наличие отека по данным МРТ сердца является единственным признаком, имеющим предсказательную значимость выраженности воспалительной клеточной инфильтрации во фрагментах миокарда по данным гистологического исследования.
- Сочетанное использование МРТ сердца с контрастированием и эндомикардиальной биопсии повышает диагностику хронического миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий неясного генеза.

Key messages

- The problem of verification of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation of unknown origin is considered, which is associated with diagnostic limitations of the magnetic resonance imaging (MRI) and the limited use of endomyocardial biopsy in clinical practice.
- The study showed that edema according to cardiac MRI data is the only sign that has predictive value for the severity of inflammatory cell infiltration in myocardial fragments according to histological examination.
- The combined use of contrast-enhanced cardiac MRI and endomyocardial biopsy improves the diagnosis of chronic myocarditis in patients with atrial fibrillation of unknown origin.

Миокардит является серьезной проблемой современной кардиологии. Типы его клинического течения варьируют от бессимптомного до тяжелого, обуславливая развитие до 4% всех случаев хронической сердечной недостаточности, 21% — дилатационной кардиомиопатии, от 6 до 10% случаев внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста, а также тахикардий и нарушений проводимости сердца [1, 2]. Многоликость проявлений миокардита является непредсказуемой, что не позволяет однозначно подойти к вопросу диагностики и, соответственно, курации пациента. Ранее, в течение 1 мес., формирование хронической воспалительной кардиомиопатии с развитием ремоделирования и прогрессирующей дилатацией полостей зачастую не позволяет своевременно диагностировать заболевание.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием в настоящее время облада-

ет высокой диагностической значимостью и широко рекомендуется как неинвазивная методика диагностики острого миокардита. При этом диагностика основана на верификации как минимум 2 критериев из 3 (Lake Louise Criteria): отек на T2-взвешенных изображениях (ВИ), гиперемия на T1-ВИ (при сравнении пре- и постконтрастных изображений в раннюю фазу контрастирования), отсроченное контрастирование (ОК), имеющих мультифокальный характер, патоморфологически соответствующих фиброзу/некрозу миокарда [3]. Сочетание 2 критериев из трех со специфичностью 95,5%, чувствительностью 76% и точностью 85% позволяет диагностировать острый миокардит. При этом спорным остается вопрос диагностической ценности МРТ у пациентов с хроническим миокардитом, когда критерии показывают низкую эффективность, а также при различных подтипах миокардита [4]. Обусловлено это преимущественным выявлением в данных случаях фиброза с отсутствием активности воспалительного процесса, что при

отсутствии характерной клинико-лабораторной картины в совокупности не позволяет диагностировать заболевание.

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) остается золотым стандартом диагностики миокардита. Действующие рекомендации Минздрава России 2020г регламентируют использование ЭМБ в качестве прижизненной диагностики чаще в случаях, когда наступили выраженные нарушения функции сердца (снижение фракции выброса (ФВ), развитие сердечной недостаточности, возникновение жизнеугрожающих желудочковых тахикардий). Широкое ее использование в клинической практике лимитировано риском развития осложнений у 1-2% пациентов в экспертных центрах и до 9% в центрах с небольшим опытом проведения и существующими рекомендациями по применению ЭМБ, в которых пациенты с предсердными тахикардиями остаются вне зоны возможности рутинного применения метода при неясном генезе нарушений ритма. Вместе с тем эффективность катетерного лечения предсердной тахикардии у пациентов с критериями миокардита по данным ЭМБ не превышает 35% vs 89% у пациентов с интактным миокардом [5].

Цель исследования — проанализировать значимость МРТ сердца с контрастированием и ЭМБ в диагностике миокардита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неясного генеза.

Материал и методы

Одноцентровое наблюдательное исследование выполнено на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции в соответствии с национальными и международными стандартами проведения клинических исследований (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации) при одобрении Комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ. В исследование включались пациенты старше 18 лет, поступающие в отделение с ФП неясного генеза, имеющие показания для проведения катетерной абляции и подписавшие информированное согласие на включение в исследование.

Критериями не включения являлись органическая патология сердца, гипертоническая болезнь, клапанная патология, ишемическая болезнь сердца, эндокринный или токсический генез аритмии. Ишемическая болезнь сердца была исключена на основании данных инвазивной коронарографии или мультиспиральной томографии коронарных артерий.

35 пациентам кроме общеклинического обследования выполнена МРТ сердца с контрастированием на томографе мощностью 1,5 Т (Vantage Titan, Toshiba Medical Systems Corporation, Япония). В качестве контрастного препарата был использован "Гадобутрол" (Гадовист Bayer AG, Германия) в дозе 0,1-0,2 мл/кг.

МРТ была выполнена по стандартному протоколу: кино-последовательности (ИП GRE-SSFP) в стандартных проекциях; T2-ВИ и T1-ВИ (ИП TSE) по короткой оси левого желудочка (ЛЖ); раннее и ОК. На T2-ВИ определяли наличие признаков отека миокарда. Ранние контрастные изображения были получены через 1-2 мин после внутривенного введения контрастного препарата на T1-ВИ по короткой оси ЛЖ для определения гиперемии миокарда ЛЖ. Отсроченные контрастные изображения были получены через 8-15 мин на T1-ВИ в ИП GRE (режим "Inversion recovery") с ручным подбором времени инверсии для определения характера и локализации ОК. Анализ МР-исследований сердца проводился на специализированной рабочей станции для постпроцессинга CMR42 (Circle Cardiovascular Imaging, Калгари, Канада).

Одномоментно с катетерным лечением ФП 57 пациентам выполнена ЭМБ с забором фрагментов миокарда из выводного тракта правого желудочка, межжелудочковой перегородки и верхушки правого желудочка с последующим проведением гистологического и иммуногистохимического исследования с выявлением антигенов вирусов. Фрагменты миокарда размером не менее 1 мм² фиксировали в течение 24 ч в 10% забуференном нейтральном формалине, после чего выполняли стандартную гистологическую проводку в аппарате Thermo Fisher Scientific Excelsior AS (США), заливку в парафин на модульной системе Sacura Tissue-Tec® TEC™ 5 (Япония). Затем при помощи ротационного микротомы Thermo Scientific HM355S (Thermo Fisher Scientific, США) с каждого парафинового блока были приготовлены срезы толщиной 2-3 мкм для последующего гистологического и иммуногистохимического исследования. Для иммуногистохимического исследования срезы фиксировались на предметных стеклах с адгезивным полилизинным покрытием. Для рутинного гистологического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону на автоматическом гистостейнере Leica ST5010 XL (Германия) в соответствии со стандартными протоколами окрашивания, заключали под покровные стекла на аппарате Thermo Fisher Scientific ClearVue (США). Микроскопическое исследование полученных образцов проводили на исследовательском микроскопе Carl Zeiss Axio Imager M2 (Германия), в светлом поле. Морфологическую верификацию миокардита проводили в соответствии с модифицированными Всемирной Федерацией сердца Далласскими критериями. Степень активности воспаления и выраженности фиброза оценивали с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных Basso C, et al.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием мышиных моноклональных антител к CD45RO (Clone UCHL-1, Leica) RTU, CD3 (Clone LN10, Leica) RTU, CD68 (Clone 514H12, Leica) RTU,

Adenovirus (Clone 20/11 & 2/6, Cell Marque), Parvovirus B19 (Clone R92F6, Cell Marque), Anti-HHV6 (Clone C3108-103, Abcam), CMV (Clone DDG9/CCH2, Cell Marque), кроличьего моноклонального антитела к Epstein-Barr Virus (Clone MRQ-47, Cell Marque). А также кроличьих поликлональных антител к Herpes Simplex Virus I (Polyclonal, Cell Marque), Herpes Simplex Virus II (Polyclonal, Cell Marque) и к Enterovirus 71 Antibody (Polyclonal, Invitrogen). Иммуногистохимическое окрашивание проводилось по следующей методике. Изучаемые срезы сушили в термостате при температуре 60 °C в течение ночи. Далее их помещали в автоматизированный иммуностейнер Leica BOND-MAX (Leica Microsystems GmbH, Вецлар, Германия) для окрашивания в соответствии с протоколом. Сначала ткань подвергали депарафинизации и предварительной обработке раствором для демаскировки антигенов (ER1, pH 7,5) при 98 °C в течение 20 мин. После промывки наносился пероксидазный блок с использованием набора Bond Polymer Refine Detection Kit DC9800 (Leica Microsystems GmbH) на 10 мин. Далее срезы снова промывали и инкубировали с первичным антителом в течение 30 мин и затем инкубировали с полимером в течение 10 мин. В заключение тканевые образцы обрабатывали DAB-хромогеном в течение 10 мин и докрашивали гематоксилином и эозином в течение 10 мин.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. Для выявления типа распределения выборки использован анализ гистограмм и критерий Шапиро-Уилка. Корреляционный анализ выполнен с расчетом коэффициента Спирмена или Пирсона в зависимости от нормальности распределения и типа анализируемых данных. Для оценки прогностической значимости факторов использована однофакторная логистическая регрессия. С использованием ROC-анализа доказана диагностическая эффективность использованных в работе методик. Показатель информативности диагностического теста получен путем определения площади под ROC-кривой и нахождением оптимального порогового значения. Различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение, $Me [LQ; UQ]$, где Me — медиана, а LQ и UQ — 25-й и 75-й квартиль, соответственно.

Результаты

Таким образом, в исследование было включено 57 пациентов с ФП неясного генеза в возрасте $46 \pm 9,5$ лет (77,2% мужчин). У 32 пациентов (56,1%) была пароксизмальная, у 13 (22,8%) — персистирующая и у 12 (21,1%) длительно персистирующая форма ФП. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При трансторакальной эхокардиографии средний показатель глобальной систолической функции был в пределах нормы. При этом ФВ $\leq 40\%$ документирована у 6 чел. (13,9%), ФВ 40-50% — 7 чел. (19,4%)

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Все пациенты (n=57)
Возраст, лет, Me [LQ;UQ]	45,5 [38,8;53,3]
Мужчины, %	77,2
Пароксизмальная ФП, n (%)	32 (56,1)
Персистирующая ФП, n (%)	13 (22,8)
Длительно персистирующая ФП, n (%)	12 (21,1)
Данные ЭхоКГ	
ФВ ЛЖ, %, Me [LQ;UQ]	65 [55;69]
ЛП, мм, Me [LQ;UQ]	42 [38,8;45,0]
МЖП, мм, Me [LQ;UQ]	10 [9;10,5]
ЗСЛЖ, мм, Me [LQ;UQ]	9,5 [9;10]
КДР, мм, Me [LQ;UQ]	49,5 [47;54]
КСР, мм, Me [LQ;UQ]	32 [30;36]
Лабораторные данные	
КФК-МВ, ед./л, Me [LQ;UQ]	10,7 [9,1;12,6]
Тропонин I, ед./л, Me [LQ;UQ]	3,8 [2,4;7,3]
СРБ, мг/л, Me [LQ;UQ]	1 [1;1,5]
Антиаритмическая терапия	
Амиодарон, n (%)	15 (26,3)
Соталол, n (%)	6 (10,5)
Пропафенон, n (%)	15 (26,3)
Аллапинин, n (%)	3 (5,3)
Бета-блокатор, n (%)	9 (15,8)

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КФК-МВ — креатинфосфокиназа МВ фракция, ЛП — левое предсердие, МЖП — межпредсердная перегородка, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

и ФВ $\geq 50\%$ — у 24 чел. (66,7%). Медиана размеров полостей сердца не выходила за пределы нормальных значений. У 2 пациентов документировано повышение тропонина I при отсутствии повышения креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и С-реактивного белка (СРБ).

По данным МРТ сердца с контрастированием у 91,4% диагностировано ОК неишемического генеза. В 17,1% случаев выявлены признаки отека на Т2-ВИ, при этом среднее значение индекса отека по ЛЖ (T2 SI Ratio) составило $1,6 \pm 0,3$ (норма $< 2,0$). У 25,7% — были выявлены признаки гиперемии, при расчете индекса гиперемии ЛЖ (EGER) его среднее значение составило $3,4 [2,2;4,0]$ (норма $< 4,0$). Примеры томографических изображений, отражающих отек и отсроченное накопление парамагнетика представлены в рисунках 1 и 2.

При анализе ОК в миокард большее распространение накопления контраста отмечено в базальных нижних и перегородочных отделах, в меньшей мере — в передних срединных и базальных боковых (рис. 3).

По данным МРТ миокардит был диагностирован у 12 пациентов (34,3%) с выявлением 3 критериев у 2 пациентов, 2 — у 10 (у 6 в сочетании гиперемия+фиброз,

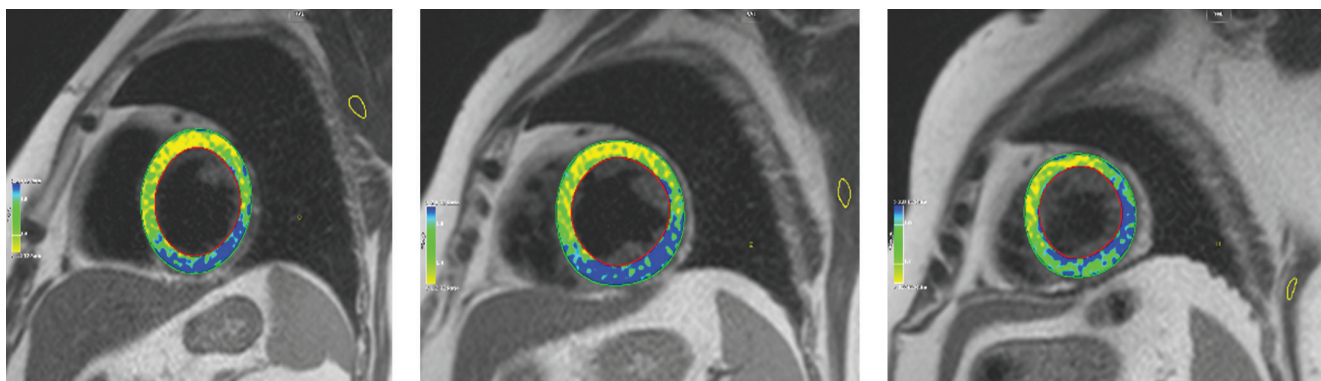


Рис. 1. Изображения по короткой оси ЛЖ в базальном, среднем, апикальном отделах с оценкой тканевых характеристик миокарда (с использованием программы для постпроцессинга CMR42).

Примечание: синим цветом показана область миокарда, соответствующая признакам отека — T2 Ratio >2. Индекс раннего гадолиниевого усиления (EGER) в базальном отделе — 4,25, среднем — 4,75, апикальном — 4,25. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

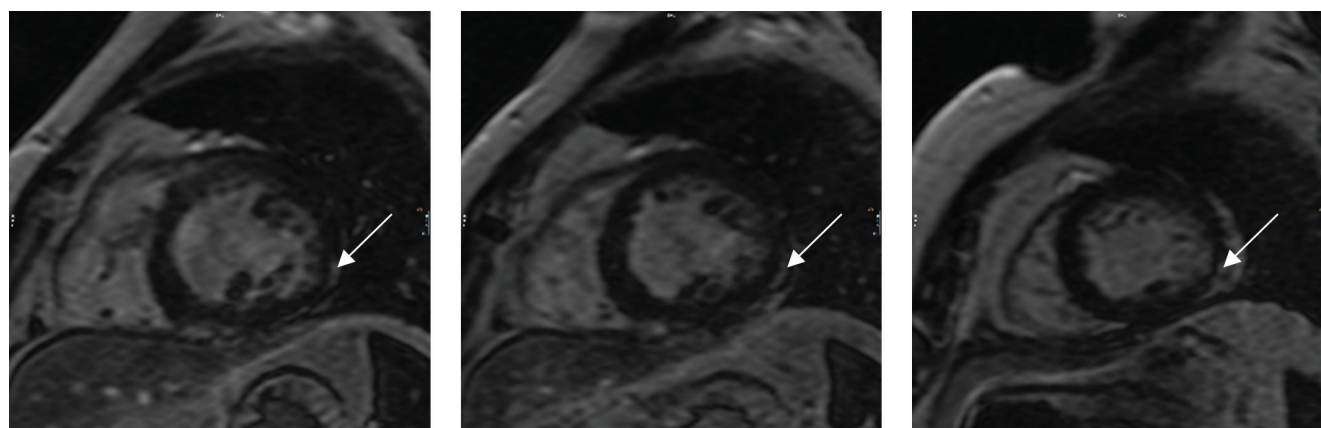


Рис. 2. Изображения по короткой оси ЛЖ в базальном, среднем, апикальном отделах в IR-режиме (ОК).

Примечание: в проекции нижнебоковой стенки ЛЖ определяется субэпикардальное контрастирование (стрелки), также в проекции нижней стенки ЛЖ можно видеть низкой интенсивности минимальное интрамиокардиальное мелкоочаговое контрастирование.

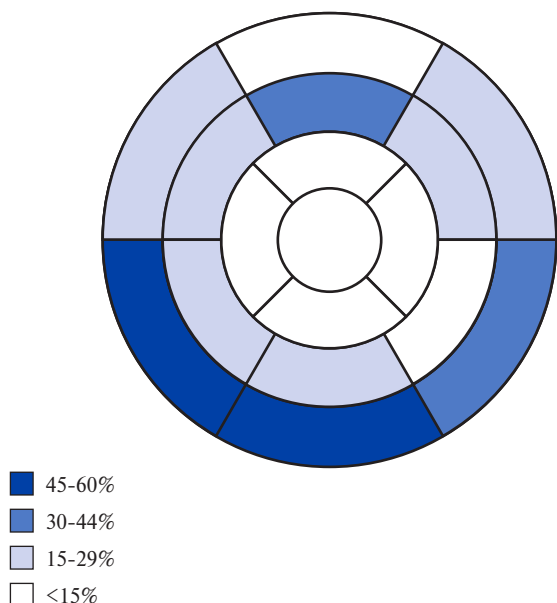


Рис. 3. Частота встречаемости поражения сегментов ЛЖ на поздних изображениях (LGE). 17-сегментарная модель ЛЖ.

у 4 — отек+фиброз), 1 (фиброз) — у 22, ни одного — у 1 пациента.

Гистологические критерии лимфоцитарного миокардита выявлены у 28 пациентов из 57 (49,1%): у 19 (67,9%) — очаговый, у 6 (21,4%) диффузный и у 3 (10,7%) — диффузно-очаговый. Общее количество Т-лимфоцитов в 3 фрагментах у всех пациентов составило 8 [4;15], 9 [5;16] и 8 [4,5;13,5] клеток, соответственно. Активность воспаления соответствовала 1 степени — у 46,4%, 2 степени — 35,7% и 3 степени — у 1,8%, при отсутствии активности воспаления у 14,3% больных. Отсутствие фиброза во фрагментах миокарда документировано у 16 пациентов, фиброз 1 степени — у 34, 2 — у 4, 3 — у 2 пациентов.

При иммуногистохимическом исследовании у большинства больных выявлена экспрессия антигенов вируса герпеса 6 типа (90,6%) и энтеровируса (77,4%) с их сочетанием у 37 больных (69,8%), у 3,8% пациентов выявлена экспрессия вируса герпеса 2 типа, у 5,7% — парвовируса, у 2 — Эпштейн-Барр, у 11,9% — цитомегаловируса, у 1,9% — вируса гриппа тип А, у 11,3% — антигена Covid-19 nucleocapsid.

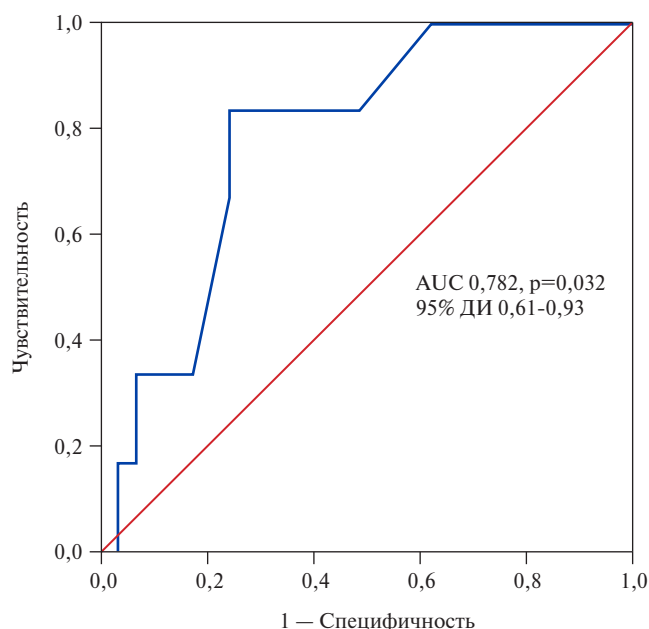


Рис. 4. Связь критерия накопления контрастного вещества на T2-ВИ (отек) с общим количеством Т-лимфоцитов во фрагментах.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

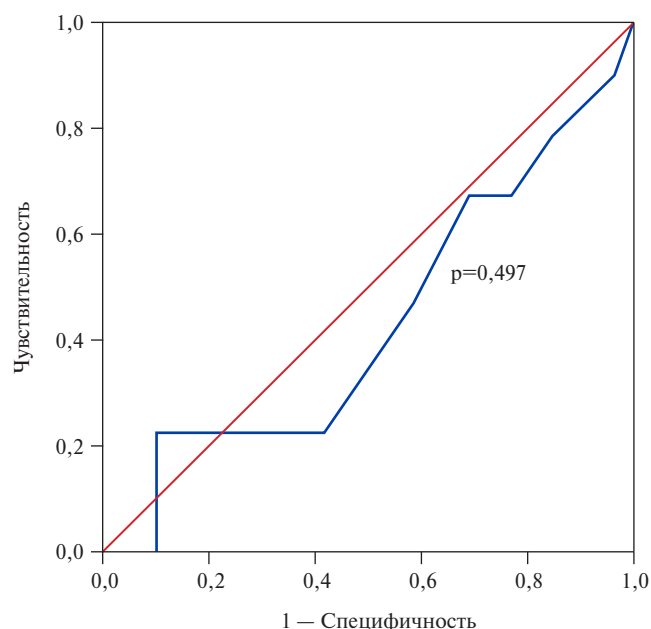


Рис. 5. Связь критерия накопления контрастного вещества на T1-ВИ (гиперемия) с общим количеством Т-лимфоцитов во фрагментах.

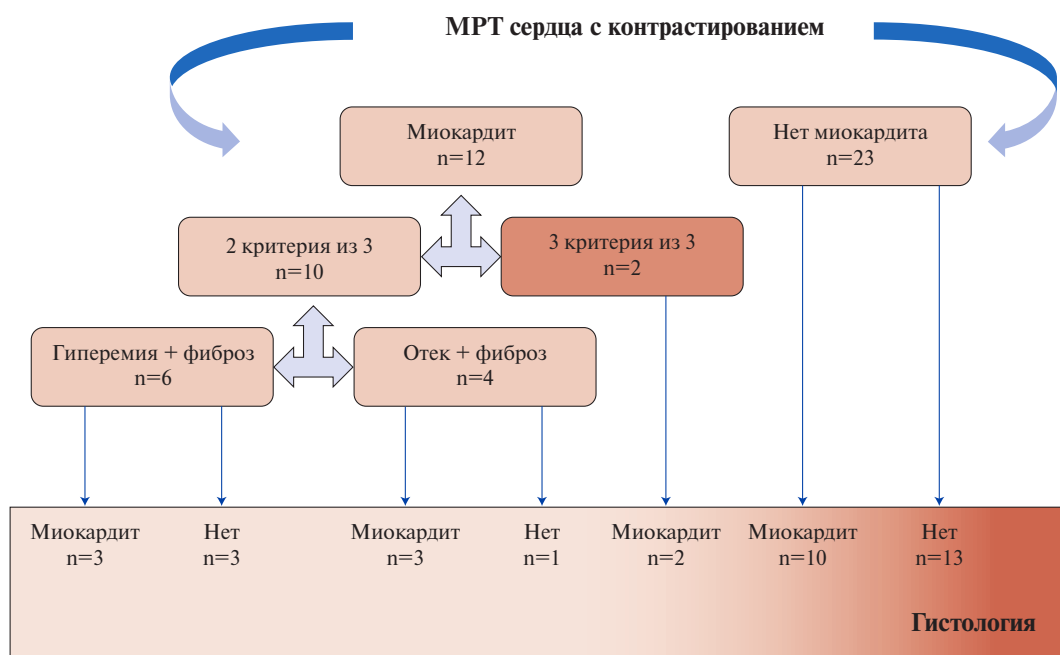


Рис. 6. Схематичное сопоставление данных МРТ и ЭМБ у пациентов с ФП неясного генеза.

Сокращение: МРТ — магнитно-резонансная томография.

Наличие признаков отека по МРТ было фактором, наиболее сильно связанным с общим количеством выявленных Т-лимфоцитов во фрагментах миокарда, оцененного при помощи ROC-анализа (AUC 0,782 (95% доверительный интервал: 0,61-0,93), $p=0,032$). При этом наличие отека по результатам МРТ предсказывает выраженность лимфоцитарной инфильтрации биоптатов более 11,5 клеток с чувствительностью 83%

и специфичностью 76%. Наличие гиперемии не обладало предсказательной способностью в выявлении миокардита по ЭМБ (рис. 4, 5).

Связь при этом была двусторонней: при применении однофакторной логистической регрессии Т-клеточная лимфоцитарная инфильтрация предсказывает вероятность выявления накопления контраста на T2-ВИ с индексом >2 ($p=0,036$), что соответству-

ет критерию отека, отношение шансов 1,18; 95% доверительный интервал: 1,01-1,38.

Схематичное сопоставление данных МРТ диагностики и ЭМБ представлено на рисунке 6. При сочетании критериев гиперемия+фиброз гистологические критерии миокардита присутствовали во фрагментах у 50% больных. При наличии критерия отека в 5 из 6 случаев документирован миокардит. При отсутствии критериев Lake Louise или наличии только позднего гадолиниевого усиления гистологически в 10 случаях подтвержден миокардит, что повышает диагностику с 34,3% до 62,9%. Совпадение диагностики по данным МРТ и ЭМБ составило 60%.

Обсуждение

Актуальной проблемой в аритмологии при курации пациентов с ФП неясного генеза является выбор стратегии лечения и дальнейшего наблюдения. Отсутствие документированной причины и, как следствие, понимания перспектив дальнейшего течения заболевания не дает возможности прогнозировать эффективность катетерного лечения аритмии. Важно, что в клинике пациентов, поступающих в плановом порядке для катетерной абляции ФП неясного генеза, доминируют жалобы на неритмичное и/или частое сердцебиение, проявления сердечной недостаточности разной степени выраженности, реже боль в грудной клетке. Следование перечню диагностических критериев при предполагаемом миокардите в такой категории пациентов должно потенцировать поиск маркеров и критериев воспалительного поражения миокарда. Среди таких критериев острая боль в груди, в т.ч. по типу перикардита, или псевдоишемическая боль; вновь возникшая (от нескольких дней до 3 мес.) или ухудшение имевшейся ранее одышки в покое или нагрузке и/или утомляемость, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности; подострое/хроническое (>3 мес.) наличие одышки в покое или нагрузке, и/или утомляемости, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности, или ухудшение этих симптомов; сердцебиение и/или аритмия неясного генеза и/или синкопальные состояния и/или предотвращенная внезапная сердечная смерть (успешная реанимация); кардиогенный шок, причина которого неясна [6]. По данным одноцентрового исследования в НИИ кардиологии при обследовании 145 пациентов с неясной этиологией ФП в 44,1% случаев гистологически был подтвержден миокардит [7].

Наиболее простым и доступным методом диагностики является определение кардиоспецифических ферментов и острофазовых показателей воспаления. Однако согласно литературным данным между высвобождением тропонина и тяжестью сердечной дисфункции существует лишь слабая корреляция [8]. Даже нормальные значения тропонина Т, I, КФК и КФК-МВ не исключают диагноза миокардита. Еще одним

важным диагностическим методом является определение СРБ. Его повышение является неспецифическим маркером миокардита. Сравнительный анализ групп пациентов с острым (<14 дней) процессом и хроническим (>14 дней) продемонстрировал значительно более высокие уровни как КФК-МВ, так и СРБ, в то время как уровень тропонина был сопоставим между группами. Важно, что подобный результат имеет большее клиническое значение в острый период заболевания и отражает выраженность повреждения миокарда в ранней стадии. В нашей практике плановый характер госпитализации не позволяет соблюсти подобные временные сроки. Анамнез заболевания во включенной нами категории пациентов составил 2 [1;5] лет. Этим может объясняться отсутствие у них повышения острофазовых показателей и кардиоспецифических маркеров. Повышение тропонина I выявлено в 2 случаях (3,5%).

Ограничения критериев Lake-Louise с помощью МРТ в данной категории пациентов обусловлены в первую очередь необходимостью использования эталонных областей интереса в предполагаемой нормальной ткани миокарда, которая может иметь явления отека, но визуально/качественно не определяться. Обусловлено это тем, что явления отека являются динамическим процессом при воспалении, который постепенно исчезает с течением времени. Выявление ОК в основном отражает поствоспалительный заместительный фиброз, что, безусловно, при стертой клинико-лабораторной картине не позволяет достоверно диагностировать миокардит. При этом методика с ОК не позволяет оценивать диффузное поражение миокарда, которое нередко встречается в хроническую фазу заболевания. По нашим данным при выявлении в 91,4% феномена ОК, ранее накопление на T2-ВИ выявлено в 17,1% случаев, на T1-ВИ — в 25,7%, позволяя диагностировать миокардит в 34,3% случаев. Высокая прогностическая значимость и двусторонняя связь с Т-клеточной лимфоцитарной инфильтрацией в биоптатах критерия раннего контрастного усиления на T2-ВИ придает большое значение выявлению данного феномена на МРТ. Наши данные аналогичны ранее описанным группой авторов во главе с Philipp Lurz, где в диагностике хронического миокардита прогностическое значение было значимым только для этого критерия [9].

Повысить диагностическую ценность и преодолеть ограничения критериев Lake-Louise стало возможным благодаря методам параметрического T1- и T2-картирования за счет прямых количественных попиксельных карт без необходимости использования эталонных областей интереса. Bohnen S, et al. и ряд других авторов показали, что как нативные T1- и T2-карты, так и сочетание ОК с анализом фракции внеклеточного объема (ECV-карты) являются диагностическими в острую и хроническую фазу заболевания [10].

Чувствительность метода ЭМБ составляет 53-98% и зависит от опыта центра, количества фрагментов, размера биоптатов и характера патологического процесса [11]. При локализации процесса в ЛЖ информативность ЭМБ из правого желудочка снижается до 53%, а мозаичность поражения миокарда приводит к снижению чувствительности и ценности метода. Несмотря на объективные ограничения и недостаточную эффективность ЭМБ, его недоступность в большинстве клиник [12], методика обладает равной диагностической ценностью как в выявлении острого, так и хронического миокардита. Возможности иммуногистохимии позволяют достоверно оценить персистенцию вируса в ткани миокарда, определить стратегию этиотропного противовирусного лечения, иммуномодулирующей терапии. В нашей работе миокардит по данным ЭМБ подтвержден в 49,1% случаев, в ряде из которых при наличии диагностических критериев по МРТ гистологически миокардит не подтвердился. И напротив, в 10 из 21 случаев отсутствия критериев миокардита по данным МРТ гистологически был диагностирован миокардит. При этом совпадение данных, как по исключению, так и по диагностике достигло 60%. Учитывая специфику метода и его ограничения, расценивать подобные результаты как исключающие миокардит лишь на основании данных ЭМБ неправильно. В подобных случаях диагностика должна быть комплексной и опираться на совокупность клинико-лабораторных и инструментальных данных, поскольку комбинация МРТ с контрастом и ЭМБ более значима, чем каждый метод по отдельности [6]. В нашем исследовании подобный подход позволил повысить точность диагностики миокардита с 34,3 до 62,9%.

Ограничения исследования. Ограничениями исследования является малая выборка пациентов, что может снижать достоверность полученных результатов. В нашем исследовании ввиду технических ограничений не использована методика мультипараметрического T1- и T2-картирования, что при реализации поспособствовало бы повышению диагностической ценности МРТ.

Заключение

В настоящее время имеющиеся рекомендации о порядке диагностики миокардита имеют существенные пробелы. Точность диагностики/исключения миокардита по данным МРТ при сопоставлении с ЭМБ у пациентов с ФП неясной этиологии составила 60%. Наличие отека по данным МРТ было единственным признаком, имеющим предсказательную значимость выраженности воспалительной клеточной инфильтрации во фрагментах миокарда. Достичь повышения точности диагностики возможно, используя совокупность данных клинико-лабораторных, инструментальных методик, в т.ч. с использованием ЭМБ. Гистология в сочетании с МРТ повысила точность диагностики миокардита с 34,3 до 62,9%. Невысокая точность неинвазивной диагностики хронического миокардита у пациентов с предсердными тахикардиями при ограничении использования метода ЭМБ требует решения вопроса об алгоритме использования гистологического исследования после МРТ и возможном расширении показаний к ЭМБ.

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

Литература/References

1. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(11):e007405. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
2. De Gaspari M, Rizzo S, Thiene G, et al. Causes of sudden death. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl B):B16-B20. doi:10.1093/eurheartjsupp/suad077.
3. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Sanguineti F, et al. Prognostic Impact of Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):e011492. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.011492.
4. Domínguez F, Uribarri A, Larrañaga-Moreira JM, et al. Diagnosis and treatment of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Consensus document of the SEC-Working Group on Myocarditis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2024;77(8):667-79. doi:10.1016/j.rec.2024.02.022.
5. Batalov RE, Khlynin MS, Rogovskaya YuV, et al. S. Isolated Atrial Fibrillation, Inflammation and Efficacy of Radiofrequency Ablation: Preliminary Insights Based on a Single-Center Endomyocardial Biopsy Study. *J. Clin. Med.* 2023;12:1254. doi:10.3390/jcm12041254.
6. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
7. Batalov RE, Rogovskaya YuV, Ryabov VV, et al. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(12):7-12. (In Russ.) Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В. и др. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(12):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
8. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:601-17. doi:10.2147/VHRM.S327661.
9. O'Brien AT, Gil KE, Varghese J, et al. T2 mapping in myocardial disease: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2022;24(1):33. doi:10.1186/s12968-022-00866-0.
10. Gaizauskiene K, Leketaite K, Glaveckaitė S, et al. Diagnostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance T1 and T2 Mapping in Acute Myocarditis: A Systematic Literature Review. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(7):1162. doi:10.3390/medicina60071162.
11. Mitrofanova LB. The role of endomyocardial biopsy in diagnostics of inflammatory myocardium diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(1):73-9. (In Russ.) Митрофанова Л.Б. Роль эндомикардиальной биопсии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(1):73-9. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-73-79.
12. Li ZP, Li GL, Wang RN, et al. Endomyocardial Biopsy: short- and long-term safety in myocarditis patients. *Cardiology.* 2025;1-26. doi:10.1159/000543593.

Оценка циркулирующих биомаркеров и экспрессии релевантных генов фиброза у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии

Зайцев В. В.¹, Образцова Л. А.¹, Воронкина Д. С.¹, Оболенский А. С.¹, Гурщенков А. В.¹, Рыжков А. В.¹, Рунов А. Л.^{1,2}, Митрофанова Л. Б.¹, Моисеева О. М.¹

Цель. Сопоставить профиль циркулирующих биомаркеров и экспрессию релевантных генов фиброза в миокарде с результатами клинико-морфологической оценки выраженности миокардиального фиброза у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), перенесших септальную миозектомию (СМЭ).

Материал и методы. В проспективное исследование включено 69 пациентов с обструктивной ГКМП и показаниями к септальной редукции. Проведена оценка результатов лабораторно-инструментального обследования, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца, гистологического исследования, уровней сывороточных биомаркеров (трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1), галектин-3, солибилизированный ST2 рецептора 4 интерлейкина-1 (sST2), C-телопептид коллагена I типа (C1TP), C-концевой пропептид коллагена I типа (PICP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP)), анализ РНК, полученной из интраоперационных биоптатов миокарда.

Результаты. Выявлено повышение уровней галектина-3, TGF-β1, sST2 и маркеров синтеза коллагена, а также уровня маркера деградации коллагена C1TP в сыворотке крови. Установлены связи между уровнем PIIINP и толщиной межжелудочковой перегородки, индексированной к площади поверхности тела ($p=0,049$), а также диаметром левого предсердия ($p=0,024$). Отмечено повышение уровней экспрессии релевантных генов фиброза, за исключением *TIMP1*. Повышенный уровень циркулирующего PICP был ассоциирован с увеличением экспрессии генов галектина-3 и рецептора 1 типа интерлейкина-1 в миокарде. После выполнения СМЭ выявлено, что у пациентов с отсутствием положительной динамики N-концевого промозгового натрийуретического пептида был более высокий уровень sST2. Установлена отрицательная связь между экспрессией гена *MMP9* в миокарде и динамикой размера левого предсердия в отдаленном периоде после СМЭ ($p=0,032$).

Заключение. Профиль циркулирующих биомаркеров связан с экспрессией релевантных генов фиброза в миокарде и является перспективным неинвазивным методом, позволяющим судить об активности процессов фиброза. Миокардиальный фиброз играет важную роль при оценке прогноза на этапах динамического наблюдения пациентов с ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, миокардиальный фиброз, биомаркеры, гены фиброза, магнитно-резонансная томография, септальная миозектомия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГУП Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербург, Россия.

Зайцев В. В.* — ассистент кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID:

0000-0003-1905-2575, Образцова Л. А. — ординатор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5283-4996, Воронкина Д. С. — студент лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0009-0004-6895-9987, Оболенский А. С. — студент лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0009-0002-2218-2936, Гурщенков А. В. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8494-0646, Рыжков А. В. — к.м.н., зав. отделением магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-5226-1104, Рунов А. Л. — м.н.с. НИО некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов, н.с. НИО государственных эталонов и стандартных образцов в области биоаналитических и медицинских измерений, ORCID: 0000-0001-9496-4414, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии Лечебного факультета Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vzvaytsev92@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени, СМЭ — септальная миозектомия, ФП — фибрилляция предсердий, C1TP — C-телопептид коллагена I типа, Gal-3 — галектин-3, IL1R1 — рецептор 1 типа интерлейкина-1, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пропептид, PICP — C-концевой пропептид коллагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, T-2/IL-33 — система туморогенности/интерлейкин-33, sST2 — солибилизированный ST2 рецептора 4 интерлейкина 1, TGF-β1 — трансформирующий ростовой фактор бета-1, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

Рукопись получена 19.03.2025

Рецензия получена 10.04.2025

Принята к публикации 18.04.2025



Для цитирования: Зайцев В. В., Образцова Л. А., Воронкина Д. С., Оболенский А. С., Гурщенков А. В., Рыжков А. В., Рунов А. Л., Митрофанова Л. Б., Моисеева О. М. Оценка циркулирующих биомаркеров и экспрессии релевантных генов фиброза у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6318. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6318. EDN: ZGJTMTR

Evaluation of circulating biomarkers and expression of relevant fibrosis genes in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy

Zaitsev V. V.¹, Obratsova L. A.¹, Voronkina D. S.¹, Obolensky A. S.¹, Gurshchenkov A. V.¹, Ryzhkov A. V.¹, Runov A. L.^{1,2}, Mitrofanova L. B.¹, Moiseeva O. M.¹

Aim. To compare the profile of circulating biomarkers and expression of relevant fibrosis genes in the myocardium with clinical and morphological data on the severity of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy (HCM) who underwent septal myectomy.

Materials and methods. This prospective study included 69 patients with obstructive HCM and indications for septal reduction. The results of paraclinical investigation, echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, histological examination, serum biomarker levels (transforming growth factor beta-1 (TGF-β1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP-1), galectin-3, soluble interleukin-1 receptor 4 (sST2) (sST2), C-telopeptide of type I collagen (CITP), C-terminal propeptide of type I collagen (PICP) and N-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP)), analysis of RNA obtained from intraoperative myocardial biopsies were assessed.

Results. Increased serum levels of galectin-3, TGF-β1, sST2 and collagen synthesis markers, as well as the level of the collagen degradation marker CITP were revealed. Relationships were established between the PIIINP level and interventricular septum thickness indexed to the body surface area ($p=0,049$), as well as the left atrial diameter ($p=0,024$). An increase in the expression levels of relevant fibrosis genes, with the exception of *TIMP1*, was noted. An increased level of circulating PICP was associated with an increase in the expression of galectin-3 and interleukin-1 receptor type 1 genes in the myocardium. Septal myectomy allowed revealing that patients without improvement in N-terminal pro-brain natriuretic peptide had a higher sST2 level. A negative relationship was established between the *MMP9* gene expression in the myocardium and changes of the left atrial size in the long-term period after septal myectomy ($p=0,032$).

Conclusion. The profile of circulating biomarkers is associated with the expression of relevant fibrosis genes in the myocardium and is a promising non-invasive

method for assessing the activity of fibrosis processes. Myocardial fibrosis plays an important role in assessing the prognosis during the follow-up of patients with HCM.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, myocardial fibrosis, biomarkers, fibrosis genes, magnetic resonance imaging, septal myectomy.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Mendeleyev All-Russian Research Institute for Metrology, St. Petersburg, Russia.

Zaitsev V. V.* ORCID: 0000-0003-1905-2575, Obratsova L. A. ORCID: 0000-0001-5283-4996, Voronkina D. S. ORCID: 0009-0004-6895-9987, Obolensky A. S. ORCID: 0009-0002-2218-2936, Gurshchenkov A. V. ORCID: 0000-0001-8494-0646, Ryzhkov A. V. ORCID: 0000-0001-5226-1104, Runov A. L. ORCID: 0000-0001-9496-4414, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: vyzaytsev92@yandex.ru

Received: 19.03.2025 **Revision Received:** 10.04.2025 **Accepted:** 18.04.2025

For citation: Zaitsev V. V., Obratsova L. A., Voronkina D. S., Obolensky A. S., Gurshchenkov A. V., Ryzhkov A. V., Runov A. L., Mitrofanova L. B., Moiseeva O. M. Evaluation of circulating biomarkers and expression of relevant fibrosis genes in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2025; 30(7):6318. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6318. EDN: ZGJTMR

Ключевые моменты

- Профиль циркулирующих биомаркеров отражает структурные изменения у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.
- Подтверждена связь уровня циркулирующих биомаркеров фиброза с экспрессией релевантных генов в миокарде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.
- Отдаленный прогноз после септальной редукции может определяться выраженностью миокардиального фиброза.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — наследственное, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка при отсутствии вторичных причин [1]. Наряду с гипертрофией кардиомиоцитов и дискомплексацией мышечных волокон, основой патогенеза большинства клинических проявлений ГКМП может быть миокардиальный фиброз, механизмы развития которого по-прежнему служат предметом научного интереса ведущих экспер-

Key messages

- Circulating biomarker profile reflects structural changes in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
- The association of circulating fibrosis biomarkers with the myocardial expression of relevant genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy was confirmed.
- Long-term prognosis after septal reduction may be determined by the severity of myocardial fibrosis.

тов в данной области. Оценка площади и объема фиброзных изменений применяется для стратификации риска внезапной сердечной смерти в качестве предиктора развития жизнеугрожающих нарушений ритма у пациентов промежуточного риска [1, 2]. "Золотым стандартом" оценки миокардиального фиброза остается морфологическое исследование биоптатов миокарда. Однако в современной клинической практике все чаще используются неинвазивные методы диагностики фиброза миокарда, среди которых ведущее место занимает магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца. Комплексная оценка МР-изображений

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с обструктивной формой ГКМП в зависимости от пола

Показатель	Все пациенты (n=69)	Женщины (n=38)	Мужчины (n=31)	p
Возраст, лет	55,5±10,3	58,0±9,9	52,3±10,0	0,021
ИМТ, кг/м ²	29,6±4,9	30,4±4,7	28,5±5,0	0,099
Курение, n (%)	29 (42%)	8 (21%)	21 (68%)	<0,001
АГ, n (%)	61 (88%)	34 (89%)	27 (87%)	0,759
ФП, n (%)	11 (16%)	8 (21%)	3 (9,7%)	0,199
Сахарный диабет, n (%)	10 (14%)	6 (16%)	4 (13%)	0,454
Риск ВСС*, %	4,75 [2,75;6,56]	3,26 [2,67;5,79]	4,22 [2,88;7,24]	0,098
Стенокардия I/II ФК, n (%)	45 (65%)	21 (55%)	24 (77%)	0,155
Синкопальные состояния, n (%)	17 (25%)	9 (24%)	8 (26%)	0,749
Одышка II-III ФК, n (%)	69 (100%)	38 (100%)	30 (97%)	0,044
Медикаментозная терапия				
Бета-адреноблокаторы, n (%)	39 (57%)	22 (58%)	17 (55%)	0,859
Недигидропиридиновые БКК, n (%)	6 (8,7%)	4 (11%)	2 (6,5%)	0,572
иАПФ/АРА, n (%)	27 (39%)	15 (39%)	12 (39%)	0,922
МРА, n (%)	21 (30%)	12 (32%)	9 (29%)	0,890
Петлевые диуретики, n (%)	32 (46%)	17 (45%)	15 (48%)	0,470
Статины, n (%)	26 (38%)	15 (39%)	11 (35%)	0,786

Примечание: * — расчетный риск ВСС по калькулятору HCM Risk-SCD (европейская модель).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВСС — внезапная сердечная смерть, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МРА — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ФП — фибрилляция предсердий, ФК — функциональный класс.

с анализом паттернов накопления гадолиния при отсроченном контрастировании и определением общего объема внеклеточного пространства по данным нативного T1-картирования позволяет с высокой точностью оценивать выраженность миокардиального фиброза при ГКМП [3, 4].

В отличие от большинства сердечно-сосудистых заболеваний, где миокардиальный фиброз носит замещающий характер, для ГКМП характерна активация фиброзных путей уже на ранних стадиях заболевания [5]. Поэтому особое внимание по-прежнему уделяется исследованию циркулирующих биомаркеров как потенциальным диагностическим инструментам в изучении активности фиброзных изменений в миокарде. Ограничением к рутинному использованию биомаркеров фиброза в клинической практике остается отсутствие достаточного количества сравнительных исследований, анализирующих данные морфологических изменений миокарда, неинвазивных визуализирующих методов и, в частности, МРТ сердца, с данными лабораторных тестов. Другим лимитирующим фактором является отсутствие сопоставлений между уровнем циркулирующих биомаркеров и экспрессией релевантных генов фиброза в миокарде.

Цель исследования — провести сопоставление профиля циркулирующих биомаркеров и экспрессии релевантных генов фиброза в миокарде с результатами клинико-морфологической оценки выраженности миокардиального фиброза у пациентов с обструктивной

формой ГКМП, перенесших септальную миоэктомию (СМЭ).

Материал и методы

В проспективное исследование с 2020 по 2024 гг. включено 69 пациентов (38 женщин и 31 мужчина) с установленным в соответствии с действующими клиническими рекомендациями диагнозом обструктивной формы ГКМП, имеющих показания для выполнения септальной редукции. В соответствии с Хельсинкской декларацией исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 11-20-02С от 30 ноября 2020 г.). Обязательной процедурой для включения в исследование было получение письменного информированного согласия. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам были выполнены электрокардиография, эхокардиография на аппарате Vivid 9 (GE, США), МРТ сердца с контрастным усилением и электрокардиографической синхронизацией на высокопольном 3,0 Тл МР-томографе VAGNETOM Trio A Tim (Siemens), гистологическое исследование интраоперационного биоптата миокарда, забор которого осуществлялся во время СМЭ. Оценка миокардиального фиброза осуществлялась в соответствии с ранее опубликованным методом путем суммирования площадей отсроченного контрастирования во всех срезах по короткой оси и выражалась в процентах как объемная доля общего миокарда ЛЖ [6].

Таблица 2

Результаты эхокардиографического исследования и МРТ сердца у пациентов с обструктивной формой ГКМП

Показатель	ЭхоКГ (n=69)	МРТ сердца (n=56)
ЛП, мм	47,5±6,8	55,5±8,4
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	54,7±16,3	–
КДР ЛЖ, мм	46,4±5,3	41,2±5,8
КСР ЛЖ, мм	26,7±4,9	22,5±5,3
КДО, индексированный к ППТ, мл/м ²	54 [45;63]	70 [58;80]
КСО, индексированный к ППТ, мл/м ²	17 [13;23]	18 [13;23]
МЖП, мм	21 [19;23]	30 [27;40]
ЗС ЛЖ, мм	14 [12;15]	12 [11;14]
Индекс ММЛЖ, г/м ²	196 [168;221]	–
ОТС	0,59 [0,52;0,69]	–
ФВ ЛЖ, %	69 [61;73]	74 [68;78]
E/e'	15,9 [10,6;18,4]	–
ВТЛЖ, dPmax	95 [84;132]	–
SAM-синдром	(+) 100%	(+) 100%
% фиброза от массы миокарда ЛЖ	–	10,6 [7,13;13,6]

Сокращения: ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, dPmax — максимальный градиент давления, SAM-синдром — передне-систолическое движение створок митрального клапана.

Для определения сывороточных уровней трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-β1, R&D system), матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9, R&D system), тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1, R&D system), галектина-3 (R&D system), солюбилизованного ST2 рецептора 4 интерлейкина-1 (sST2, Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), а также маркеров обмена коллагена, таких как C-телопептид коллагена I типа (CITP), C-концевой пропептид коллагена I типа (PICP, USCN Life Science) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIINP, USCN Life Science), использовали метод ручного планшетного иммуноферментного анализа с детекцией на планшетном ридере "BioRad 690". Контрольная группа для анализа циркулирующих биомаркеров фиброза была представлена практически здоровыми донорами крови, сопоставимыми по полу и возрасту с основной группой. Оценка сывороточной концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) осуществлялась электрохемилуминесцентным методом на анализаторе Elecsys (Roche Diagnostic).

Выделение РНК проводили из интраоперационных биоптатов с использованием наборов RNAqueous Micro Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific). Концентрацию РНК определяли спектрофотометрически (BioSpec Nano, Shimadzu). Для постановки обратной транскрипции использовали набор RevertAid H Minus (Thermo Fisher Scientific) с олиго(dT)₁₈, в каждую реакцию брали 1 мкг РНК. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили на

приборе Bio-Rad CFX96, результаты ПЦР-РВ анализировали, используя программу REST2009.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программы STATISTICA 64 ver. 10.0. Полученные данные, отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения. В случае отличного от нормального распределения данных для описания количественных переменных использованы медиана и квартили. Определение статистически значимых различий между независимыми выборками осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценка корреляционных взаимосвязей между количественными переменными выполнена с использованием критерия Спирмена. Статистически достоверными считались различия, отвечающие критерию значимости $p < 0,05$.

Результаты

Женщины, включенные в исследование, были старше лиц мужского пола и имели более высокий индекс массы тела, что согласуется с данными ранее опубликованного регистрового исследования [7]. По данным эхокардиографического исследования и МРТ сердца с контрастным усилением пациенты ГКМП, включенные в исследование, имели не только выраженную гипертрофию ЛЖ, но и проявления диастолической дисфункции 1-2 типа, объективизированной увеличением площади миокардиального фиброза к массе миокарда (табл. 2). Не установлено ассоциа-

Таблица 3

**Сывороточные уровни циркулирующих биомаркеров у пациентов
с обструктивной формой ГКМП и у здоровых добровольцев**

Показатель	ГКМП (n=69)	Контрольная группа (n=16)	p
TIMP-1, нг/мл	146,6 [123,1;170,5]	143,0 [127;168]	0,918
MMP-9, нг/мл	1218,7 [877,6;1576,2]	282,5 [248,5;508,5]	<0,001
PICP, нг/мл	113,6 [78,4;154]	82,1 [79,3;104,7]	0,056
PIIINP, нг/мл	9,6 [6,8;15,5]	7,7 [3,8;8,7]	0,047
CITP, нг/мл	4,0 [2,1;8,6]	3,24 [2,7;4,0]	0,023
Галектин-3, нг/мл	7,0 [5,0;9,0]	5,9 [4,4;6,8]	0,008
TGF-β1, мг/мл	19,5 [17,9;21,4]	12,8 [12,0;18,6]	0,0005
sST2, пг/мл	17,9 [12,9;23,0]	11,8 [7,9;12,8]	0,027
NT-proBNP, пг/мл	957 [401,9;1926]		

Сокращения: CITP — С-телопептид коллагена I типа, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, PICP — С-концевой пропептид коллагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа, sST2 — солибилизованный ST2 рецептор 4 интерлейкина 1 (IL1 R4), TGF-β1 — трансформирующий ростовой фактор- β1, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Таблица 4

Экспрессии релевантных генов фиброза

Ген	Уровень экспрессии	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Уровень Р	Результат
<i>MMP2</i>	1,703	0,832-3,347	0,398-6,339	0,011	повышена
<i>MMP9</i>	25,191	6,105-105,642	1,575-412,181	0,000	повышена
<i>TIMP1</i>	0,180	0,051-0,590	0,021-3,136	0,000	понижено
<i>TGF</i>	2,129	0,367-7,852	0,127-47,083	0,151	
<i>GAL</i>	1,870	0,883-3,845	0,433-9,466	0,002	повышена
<i>IL1R1</i>	5,715	2,313-17,952	0,637-37,682	0,000	повышена
<i>ACT*</i>	1,000				

Примечание: * — гены "домашнего хозяйства" (англ. housekeeping genes) — это конститутивные гены обще клеточных функций, необходимые для поддержания важнейших жизненных функций организма, которые экспрессируются практически во всех тканях и клетках, например, актин, убиквитин и рибосомные гены.

Сокращения: *ACT* — гены "домашнего хозяйства", *GAL* — галектин, *IL1R1* — рецептор 1 интерлейкина 1, *MMP-2* — матриксная металлопротеиназа 2 типа, *MMP-9* — матриксная металлопротеиназа 9 типа, *TGF* — трансформирующий ростовой фактор, *TIMP-1* — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

ции структурных изменений миокарда с такими традиционными факторами риска, как возраст, артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет. Процент фиброзных изменений в интраоперационных биоптатах миокарда был сопоставим с данными МРТ сердца: 11,1% [6,8;14,9] vs 10,6% [7,13;13,6], соответственно, $p=0,814$.

У пациентов с обструктивной формой ГКМП выявлено повышение уровней галектина-3, TGF-β1, sST2 и маркеров синтеза коллагена, а также уровня маркера деградации коллагена CITP в сыворотке крови. Неожиданно высоким оказался уровень MMP-9 по сравнению с уровнем TIMP-1 (табл. 3). Содержание галектина-3 и MMP-9 в сыворотке крови было ассоциировано с уровнем диастолического артериального давления: $r_s=0,277$; $p=0,035$ и $r_s=0,337$; $p=0,006$, соответственно. В группе курящих пациентов отмечены более высокие значения PIIINP и sST2: 11,6 нг/мл [6,9;18,0] и 21,3 пг/мл [15,5;27,0] по сравнению с некурящими пациентами 9,0 нг/мл [6,9;14,3], $p=0,044$ и 15,9 пг/мл [12,5;19,0], $p=0,013$. Нельзя ис-

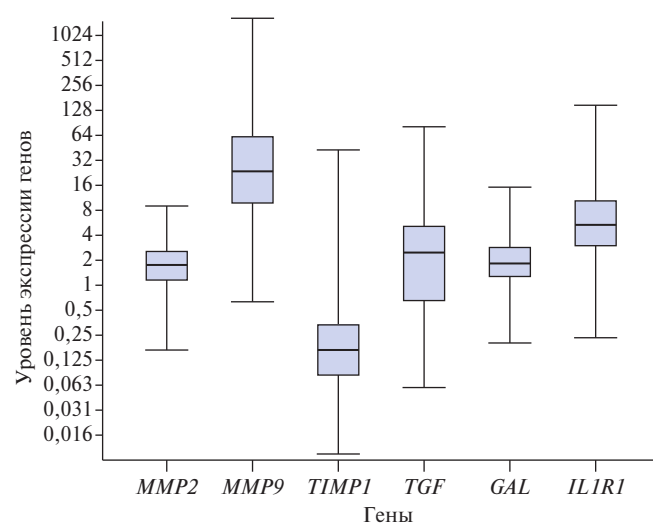


Рис. 1. Экспрессии релевантных генов фиброза.

Сокращения: *GAL* — галектин, *IL1R1* — рецептор 1 интерлейкина 1, *MMP-2* — матриксная металлопротеиназа 2 типа, *MMP-9* — матриксная металлопротеиназа 9 типа, *TGF* — трансформирующий ростовой фактор, *TIMP-1* — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

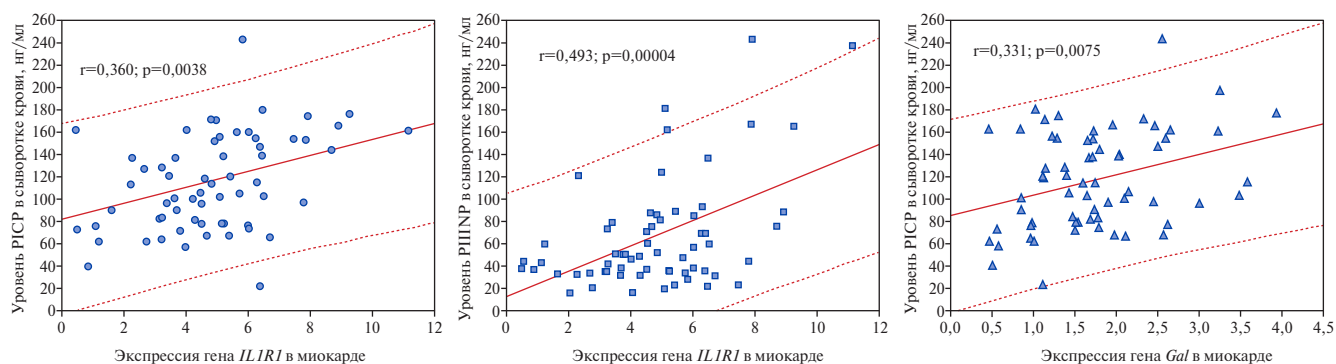


Рис. 2. Сопоставление сыровоточных уровней биомаркеров и экспрессии релевантных генов фиброза.

Сокращения: *Gal* — галектин, *IL1R1* — рецептор 1 типа интерлейкина 1, PICP — С-концевой пропептид коллагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

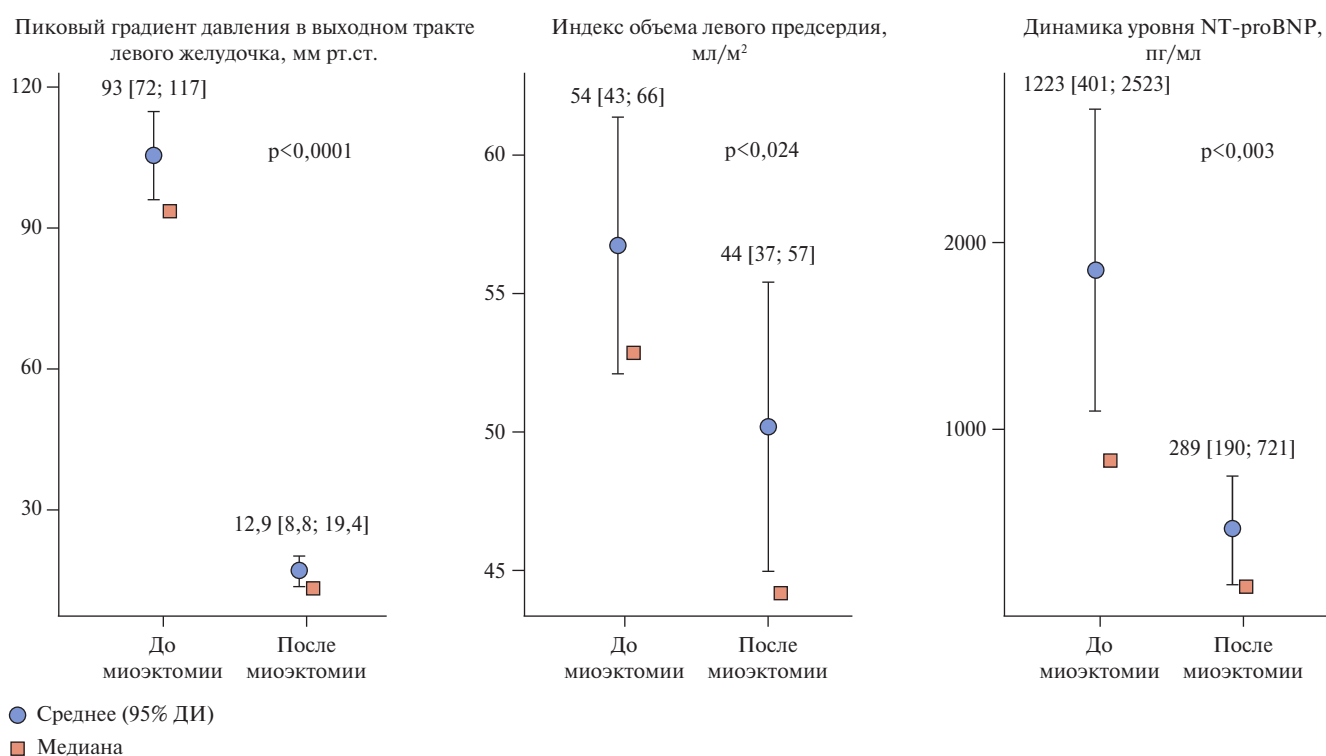


Рис. 3. Динамика пикового градиента, индекса объема ЛП и уровня NT-proBNP в сыровотке крови до и после септальной редукции.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ключить, что факт курения имел ключевое значение в выявленных нами гендерных различиях при оценке уровня sST2 в сыровотке крови: 18,4 пг/мл [13,2;27,2] у мужчин и 16,0 пг/мл [11,2;20,2] у женщин, т.к. доля курящих мужчин составляла 68% против 21% у женщин ($p < 0,001$).

Подтверждением того, что процессы гипертрофии и фиброза при ГКМП тесно связаны между собой, служит выявленная нами корреляционная связь между относительной толщиной стенки ЛЖ и площадью фиброза в интраоперационном биоптате миокарда при гистологическом исследовании ($r = 0,588$; $p = 0,002$). Аналогичные связи прослеживались между

уровнем PIIINP и толщиной межжелудочковой перегородки, индексируемой к площади поверхности тела ($r = 0,244$; $p = 0,049$), а также диаметром левого предсердия (ЛП) как маркером диастолической дисфункции ЛЖ ($r = 0,283$; $p = 0,024$).

Результаты экспрессии релевантных генов фиброза представлены в таблице 4 и рисунке 1. Наблюдалась повышенная экспрессия генов матриксной металлопротеиназы 2 типа (в 1,7 раз; $p = 0,011$), *MMP-9* (в 25 раз; $p < 0,0001$), галектина-3 (*Gal-3*) (в 1,87 раз; $p = 0,002$), рецептора 1 типа интерлейкина 1 (*IL1R1*) (в 5,7 раз; $p < 0,0001$) и пониженная экспрессия гена *TIMPI* ($p < 0,0001$).

Проводя сопоставление сывороточных уровней биомаркеров и экспрессии релевантных генов фиброза, мы установили, что повышение уровня *PICP* было тесно связано с увеличением экспрессии генов *Gal-3* и *IL1R1* в миокарде (рис. 2). Повышенная экспрессия гена *IL1R1* также ассоциировалась с увеличением содержания *PIINP*. В свою очередь, содержание галектина-3 в сыворотке крови было тесно связано с экспрессией гена *TIMP1* ($r_s=0,379$; $p=0,003$) и гена *TGFβ1* ($r_s=0,430$; $p=0,0007$), регулирующих процессы образования соединительной ткани. В подгруппе пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) выявлено не только увеличение процентного содержания фиброзных изменений в миокарде по данным гистологического исследования: 24,4% [14,9;27,2] по сравнению с 10,2% [6,8;13,3] у пациентов без ФП ($p=0,003$), но и более высокие значения экспрессии гена *IL1R1* в миокарде: 5,2 [4,9;6,4] vs 4,6 [3,4;6,0], соответственно, $p=0,01$.

Спустя 12 мес. после выполнения СМЭ обследовано 54 пациента (78% от включенных в исследование). После выполнения СМЭ отмечалась положительная динамика пикового градиента в выходном тракте ЛЖ, индекса объема ЛП как маркера диастолической дисфункции ЛЖ и уровня NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности (рис. 3). Примечательно, что среди пациентов с отсутствием положительной динамики NT-proBNP был выявлен более высокий уровень sST2: 29,5 пг/мл [21,5;34,6] по сравнению с 18,5 пг/мл [11,1;22,0] у пациентов с закономерным снижением маркера сердечной недостаточности. Установлена отрицательная связь между экспрессией гена *MMP9* в миокарде и динамикой размера ЛП в отдаленном периоде после СМЭ ($r_s=-0,292$; $p=0,032$).

Обсуждение

Фиброз, который приводит к повышению жесткости миокарда и клинически проявляется развитием диастолической дисфункции, может рассматриваться в качестве ключевого патологического процесса при ГКМП. В последние годы наметилась тенденция к комплексной оценке миокардиального фиброза, о чем свидетельствует увеличение числа работ, рассматривающих, наряду с визуализирующими методами исследований, широкий спектр циркулирующих биомаркеров [8]. Выявленное нами повышение уровня циркулирующих маркеров синтеза коллагена, таких как *PICP* и *PIINP*, свидетельствует об активации процессов фиброгенеза при ГКМП. В ранее опубликованных работах уже отмечалась связь вышеперечисленных биомаркеров с внеклеточным объемом, определяемым с помощью T1 MR-картирования, и объемной фракцией коллагена, измеренной в интраоперационных образцах, полученных при СМЭ [9]. Однако не во всех исследованиях вывод об информативности маркеров синтеза коллагена был столь одно-

значен [8]. В процессе исследования мы попытались ответить на вопрос, в какой степени профиль релевантных маркеров фиброза отражает морфологические изменения в миокарде при ГКМП? Нами выявлены особенности профиля циркулирующих биомаркеров фиброза, связанные прежде всего со структурными изменениями миокарда, характерными для ГКМП: увеличением относительной толщины стенки ЛЖ, а также поперечного размера ЛП как маркера диастолической дисфункции миокарда. Однако объем выборки не позволяет исключить вклад традиционных факторов риска и в первую очередь АГ в анализируемые параметры [10]. На это указывает высокий процент пациентов с ГКМП, имеющих сопутствующую АГ, а также выявленная нами ассоциация между значениями офисного диастолического артериального давления и уровнями галектина-3, MMP-9 в сыворотке крови. Повышенная экспрессия гена *MMP9* в миокарде, негативно влияющая на динамику размера ЛП после выполненной СМЭ, также может быть следствием сопутствующей АГ.

Наиболее интересными оказались данные, указывающие на роль системы туморогенности (ST)-2/IL-33 (интерлейкин-33) в генезе структурных изменений миокарда у пациентов ГКМП. Известно, что повышенная экспрессия и секреция sST2 увеличивает гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов, способствует активации фибробластов и развитию фиброза [11]. Исследования, касающиеся изучения системы ST-2/IL-33 при ГКМП немногочисленные и достаточно противоречивые. В исследовании Song B, et al. выявлено, что у пациентов с ГКМП уровень sST2 ассоциирован с толщиной стенки ЛЖ, функциональным классом сердечной недостаточности и развитием неустойчивой желудочковой тахикардии [12]. В нашем исследовании продемонстрирована связь повышенной экспрессией гена *IL1R1* в миокарде больных ГКМП с увеличением циркулирующих маркеров синтеза коллагена 1 и 3 типа, что указывает на активацию процессов фиброгенеза. Кроме того, отмечено негативное влияние повышенного уровня sST2 на процессы обратного ремоделирования ЛЖ после септальной редукции. Отмечено также, что дополнительное влияние на повышение уровня sST2 в сыворотке крови могут оказывать традиционные факторы риска и, в частности, курение. Об этом свидетельствует более высокий уровень биомаркера у курящих пациентов. Нами показано, что активность синтеза коллагена I типа может повышаться за счет экспрессии гена *Gal-3*, регулирующего продукцию белка семейства лектинов, секретируемого активированными макрофагами и фибробластами. Следует также отметить высокий уровень MMP-9 в сыворотке крови у обследованных нами пациентов ГКМП, источником которой традиционно принято считать клетки воспаления. Повышение уровня sST2 и MMP-9 служит дополнительным под-

тверждением сопряженности процессов воспаления и фиброза при ГКМП.

К настоящему времени накоплено достаточное количество данных, позволяющих судить о ведущей роли интерстициального фиброза в формировании аритмогенного субстрата. Подтверждением этому факту служит выявленная нами связь между развитием ФП и выраженностью фиброзных изменений в миокарде по данным гистологического исследования интраоперационных биоптатов, а также уровнем экспрессии гена *IL1R1* в миокарде.

Наиболее важными с точки зрения реальной клинической практики стали данные, подтверждающие высокую информативность оценки интерстициального фиброза при отсроченном контрастировании с полностью сопоставимыми результатами гистологических исследований.

Основными ограничениями исследования были объем выборки и включение только пациентов с тяжелой симптомной обструкцией выходного тракта ЛЖ.

Заключение

Мультимодальный подход позволяет получить наиболее детальную картину выраженности миокардиального фиброза у пациентов ГКМП. Профиль циркулирующих биомаркеров связан с экспрессией релевантных генов фиброза в миокарде и является перспективным неинвазивным методом, позволяющим судить об активности процессов фиброза. Миокардиальный фиброз играет важную роль при оценке прогноза на этапах динамического наблюдения пациентов с ГКМП. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностической и прогностической значимости исследуемых биомаркеров.

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

Литература/References

1. Gabrusenko SA, Gudkova AY, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. 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.
2. Wang J, Yang S, Ma X, et al. Assessment of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy improves risk stratification based on current guidelines. Eur Heart J. 2023;44(45):4781-92. doi:10.1093/eurheartj/ehad581.
3. Shayakhmetova SV, Sinitsyn VE, Afanasyev AV. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value. Russian Journal of Cardiology. 2019;(12):131-6. (In Russ.) Шаяхметова С.В., Синицын В.Е., Афанасьев А.В. Магнитно-резонансная томография сердца при гипертрофической кардиомиопатии: диагностические возможности, применение в клинической практике, прогностическая значимость. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):131-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-131-136.
4. Oleinikov VE, Averyanova EV, Vdovkin AV, et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of myocardial fibrosis in life-threatening ventricular arrhythmias. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5476. (In Russ.) Олейников В.Э., Аверьянова Е.В., Вдовкин А.В. и др. Роль магнитно-резонансной томографии в выявлении миокардиального фиброза при жизнеугрожающих желудочковых аритмиях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5476. doi:10.15829/1560-4071-2023-5476.
5. Schlittler M, Pramstaller PP, Rossini A, De Bortoli M. Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Perspective from Fibroblasts. Int J Mol Sci. 2023;24(19):14845. doi:10.3390/ijms241914845.
6. Kim EK, Lee SC, Hwang JW, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(6):678-86. doi:10.1093/ehjci/jev192.
7. Rowin EJ, Maron MS, Wells S, et al. Impact of Sex on Clinical Course and Survival in the Contemporary Treatment Era for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2019;8(21):e012041. doi:10.1161/JAHA.119.012041.
8. Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, et al. Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2022;11(23):e027618. doi:10.1161/JAHA.122.027618.
9. Yang C, Qiao S, Song Y, et al. Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovasc Pathol. 2019;43:107150. doi:10.1016/j.carpath.2019.107150.
10. Nemtsova V, Vischer AS, Burkard T. Hypertensive Heart Disease: A Narrative Review Series-Part 1: Pathophysiology and Microstructural Changes. J Clin Med. 2023;12(7):2606. doi:10.3390/jcm12072606.
11. Brunetti G, Barile B, Nicchia GP, et al. The ST2/IL-33 Pathway in Adult and Paediatric Heart Disease and Transplantation. Biomedicines. 2023;11(6):1676. doi:10.3390/biomedicines11061676.
12. Song B, Yao B, Dang H, Dong R. Soluble ST2, Galectin-3 and clinical prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing ventricular septal myectomy: a correlation analysis. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(2):145-52. doi:10.21037/cdt.2020.01.04.

Исследование биоэквивалентности препарата Розувастатин у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак

Котовская Ю. В.¹, Малая И. П.¹, Григорьев А. В.², Сидорова А. А.², Степанов В. А.³, Понасенкова С. В.³

Цель. Изучить сравнительную фармакокинетику и установить биоэквивалентность препаратов Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия) (Т) и препарата Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) (Р), при однократном применении в дозе 20 мг натощак здоровыми добровольцами, а также изучение безопасности и переносимости.

Материал и методы. Открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Т и Р при однократном приеме натощак было проведено с участием 46 здоровых добровольцев на базе одного исследовательского центра. После рандомизации добровольцы в каждом Периоде исследования однократно принимали 20 мг розувастатина в различной последовательности (TR или RT). Периоды I и II были разделены 14-дневным отмывочным периодом. Концентрацию розувастатина в плазме определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и рассчитывали основные фармакокинетические параметры: площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до 72 ч (AUC_{0-72}) и максимальную концентрацию (C_{max}). Препараты считались биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы (ДИ) отношений средних геометрических значений T/R для C_{max} и AUC_{0-72} находились в диапазоне 80-125%. Оценка безопасности включала анализ показателей жизнедеятельности, физикального осмотра, лабораторных исследований, электрокардиографии в 12 отведениях и регистрацию нежелательных явлений (НЯ), возникших в ходе исследования. **Результаты.** 44 из 46 рандомизированных добровольцев составили популяцию безопасности, 42 участника завершили исследование без значительных отклонений от протокола и составили популяцию для оценки фармакокинетических параметров, статистического анализа и оценки биоэквивалентности. Значения фармакокинетических параметров Т и Р были сопоставимы. 90% ДИ для AUC_{0-72} и C_{max} находились в границах приемлемости 80,00-125,00%: 91,71-107,41% и 91,58-115,83%, соответственно. Всего в исследовании было зарегистрировано 2 НЯ у 1 участника после приема препарата Р. Частота НЯ не отличалась между группами. Ни в одной из групп в ходе исследования не было зарегистрировано клинически значимых отклонений показателей жизнедеятельности, физикального осмотра, лабораторных исследований и ЭКГ. **Заключение.** Препараты Т и Р были признаны биоэквивалентными и продемонстрировали сходные профили безопасности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гиперлипидемия, розувастатин, биоэквивалентность, фармакокинетика, безопасность.

Отношения и деятельность. Проведение исследования и написание статьи выполнено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия).

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам ООО "Экс Севен Клиникал Ресеч": врачу-неврологу Никоновой О. В., врачу-терапевту Жернакову К. А., врачу-терапевту, пульмонологу, Симоновой Е. С., врачу-кардиологу Липченко Е. Ю.

ID исследования: GRSLBASE: RSN-BE-2024-GT9. <https://grslbase.ru/clinicaltrials/clintrail/14059>.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ООО "ЦКП Аналитическая спектроскопия", Санкт-Петербург; ³ООО "Экс Севен Клиникал Ресеч", Санкт-Петербург, Россия.

Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Малая И. П. — к.м.н., зав. лабораторией изучения геронпротекторов и клинических исследований ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, ORCID: 0000-0001-5964-5725, Григорьев А. В.* — к.ф.-м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0002-0327-8644, Сидорова А. А. — к.х.н., зав. лабораторией, ORCID: 0000-0001-5022-0480, Степанов В. А. — врач-терапевт, ORCID: 0009-0005-8484-7851, Понасенкова С. В. — врач-нефролог, зав. отделением I фазы и биоэквивалентности, ORCID: 0009-0003-4088-2570.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e_talikova@polysan.ru

ДИ — доверительный интервал, ИП — исследуемые препараты, НЯ — нежелательные явления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография, ANOVA — дисперсионный анализ (Analysis of variance), AUC_{0-72} — суммарная площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до 72 ч, C_{max} — максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови, f' — относительная степень абсорбции (отношения средних геометрических значений AUC_{0-72} препаратов Т и Р), f'' — относительная скорость абсорбции (отношения средних геометрических значений C_{max} препаратов Т и Р), Т — исследуемый препарат Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия), T_{max} — время достижения максимальной концентрации, $t_{1/2}$ — период полувыведения, Р — референтный препарат Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

Рукопись получена 06.06.2025

Рецензия получена 09.07.2025

Принята к публикации 12.07.2025



Для цитирования: Котовская Ю. В., Малая И. П., Григорьев А. В., Сидорова А. А., Степанов В. А., Понасенкова С. В. Исследование биоэквивалентности препарата Розувастатин у здоровых добровольцев при однократном приеме натощак. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6416. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6416. EDN: YBRRVL

Bioequivalence study of Rosuvastatin in healthy volunteers after a single dose on an empty stomach

Kotovskaya Yu. V.¹, Malaya I. P.¹, Grigoriev A. V.², Sidorova A. A.², Stepanov V. A.³, Ponassenkova S. V.³

Aim. To assess comparative pharmacokinetics and establish bioequivalence of film-coated Rosuvastatin 20 mg (ООО NTFF "POLYSAN", Russia) (T) and film-coated Crestor® 20 mg (AstraZeneca UK Limited, UK) (R) after a single dose of 20 mg on an empty stomach in healthy volunteers, as well as to study their safety and tolerability.

Material and methods. This open-label, randomized, crossover, two-period study of comparative pharmacokinetics and bioequivalence of T and R following

a single dose in the fasted state was conducted in 46 healthy volunteers at a single center. After randomization, volunteers in each Study Period received a single 20 mg rosuvastatin dose in a different sequence (TR or RT). Periods I and II were separated by a 14-day washout period. Plasma rosuvastatin concentrations were determined by high-liquid chromatography–mass spectrometry. Following pharmacokinetic parameters were calculated: area under the concentration–time

from 0 to 72 h (AUC_{0-72}) and the maximum concentration (C_{max}). The drugs were considered bioequivalent if the 90% confidence intervals (CI) of the T/R geometric mean ratios for C_{max} and AUC_{0-72} were in the range of 80-125%. Safety assessment included analysis of vital signs, physical examination, laboratory tests, 12-lead electrocardiography (ECG), and registration of adverse events (AEs) during the study.

Results. Of the 46 randomized volunteers, 44 comprised the safety population. Forty two participants completed the study without significant protocol deviations and comprised the population for pharmacokinetic, statistical analysis and bioequivalence. The values of pharmacokinetic parameters T and R were comparable. The 90% CIs for C_{max} and AUC_{0-72} were within the acceptable bioequivalence range of 80,00-125,00% as follows: 91,71-107,41% and 91,58-115,83%, respectively. A total of 2 AEs were recorded in 1 participant after receiving the reference drug. The frequency of AEs did not differ between the groups. No clinically significant deviations in vital signs, physical examinations, laboratory tests, or ECG data were observed in either group during the study.

Conclusion. T and R were considered bioequivalent and demonstrated similar safety profiles.

Keywords: cardiovascular diseases, hyperlipidemia, rosuvastatin, bioequivalence, pharmacokinetics, safety.

Relationships and Activities. The study and writing of the article were financially supported by the pharmaceutical company ООО NTF POLYSAN (Russia).

Acknowledgements. We are grateful to following staff of ООО X7 Clinical Research: neurologist O.V. Nikonova, internist K.A. Zhernakov, internist, pulmonologist E.S. Simonova, cardiologist E. Yu. Lipchenko.

Trial ID: GRLSBASE: RSN-BE-2024-GT9. <https://grlsbase.ru/clinicaltrials/clintrial/14059>.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²ООО CSU "Analytical Spectrometry", St. Petersburg; ³ООО X7 Clinical Research, St. Petersburg, Russia.

Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Malaya I. P. ORCID: 0000-0001-5964-5725, Grigoriev A. V.* ORCID: 0000-0002-0327-8644, Sidorova A. A. ORCID: 0000-0001-5022-0480, Stepanov V. A. ORCID: 0009-0005-8484-7851, Ponasenkov S. V. ORCID: 0009-0003-4088-2570.

*Corresponding author: e_talikova@polysan.ru

Received: 06.06.2025 **Revision Received:** 09.07.2025 **Accepted:** 12.07.2025

For citation: Kotovskaya Yu. V., Malaya I. P., Grigoriev A. V., Sidorova A. A., Stepanov V. A., Ponasenkov S. V. Bioequivalence study of Rosuvastatin in healthy volunteers after a single dose on an empty stomach. *Russian Journal of Cardiology*. 2025; 30(7):6416. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6416. EDN: YBRRVL

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место в структуре причин инвалидизации и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от ССЗ погибает >17 млн человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире [2]. Совокупное влияние гиперхолестеринемии, дислипидемии и повышенных значений артериального давления вносит ключевой вклад в развитие и прогрессию ССЗ, в связи с чем контроль данных факторов риска должен являться единой приоритетной стратегией в рамках как первичной, так и вторичной профилактики [3, 4]. Основным фактором риска развития ССЗ и атеросклероза считается повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), который преимущественно встречается у пациентов с гиперхолестеринемией. В равной степени развитию атерогенных поражений сосудов может способствовать снижение уровня липопротеинов высокой плотности [5]. По результатам рандомизированных исследований установлено, что снижение уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л снижает риск серьезных сосудистых событий на 22% и смертность от ишемической болезни сердца на 20% [6].

На сегодняшний день статины — одна из наиболее изученных групп препаратов с доказанной способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Они по праву занимают одно из ключевых мест в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ССЗ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества атеросклероза и российским клиническим рекомендациям, терапия статинами в настоящее время показана следующим группам

пациентов: лицам категории очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня ХС; лицам категории высокого риска при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л; лицам категории умеренного риска, если желаемый уровень ХС не достигнут при изменении образа жизни пациента и уровень ХС ЛНП исходно $\geq 2,6$ ммоль/л; лицам из категории низкого риска при уровне ХС ЛНП исходно $\geq 4,9$ ммоль/л и неэффективности немедикаментозных методов [7].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А редуктазы, также известные как статины, в клинических исследованиях продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении уровня ХС в сыворотке крови среди гиполипидемических препаратов и составляют основу фармакологического лечения дислипидемии и гиперхолестеринемии для предотвращения развития атерогенных ССЗ [8]. Розувастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин и питавастатин на сегодняшний день входят в число доступных статинов. При этом розувастатин является одним из наиболее широко назначаемых и эффективных препаратов для снижения целевых уровней общего ХС и ХС ЛНП в сравнении с другими представителями этого класса [9, 10]. Препарат хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, а его эффективность подтверждена многочисленными плацебо-контролируемыми и сравнительными исследованиями ANDROMEDA, STELLAR, DISCOVERY-PENTA, ATOROS, DISCOVERY BELUX, EXPLORER и др. [11-15]. Снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение прогноза подтверждаются активным назначением розувастатина в когорте вторичной профилак-

тики по данным фармакоэпидемиологических исследований DYSIS I и DYSIS II. В исследовании HOPE 3 применение розувастатина у мужчин ≥ 55 лет и женщин ≥ 65 лет без ССЗ, но имеющих один из факторов риска ССЗ, на 25% вызывало снижение риска комбинации сердечно-сосудистых осложнений, включая новые случаи острого инфаркта миокарда и ХСН [16].

В связи с широкими показаниями к назначению гиполипидемических препаратов актуальной становится проблема доступности лечения статинами, особенно для лиц пожилого возраста. Решить эту задачу помогает широкое внедрение воспроизведенных препаратов, стоимость которых значительно ниже, чем оригинала. Проведение клинических исследований биоэквивалентности позволяет оценить сопоставимость воспроизведенного и оригинального препаратов по фармакокинетическим параметрам, а также по профилю безопасности. Несмотря на то, что в настоящий момент на фармацевтическом рынке представлено >20 воспроизведенных препаратов розувастатина¹, в т.ч. отечественных производителей, потребность в доступных гиполипидемических средствах сохраняется.

Клиническое исследование биоэквивалентности препарата Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия) (Т) и оригинального препарата Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) (R) имеет важное социальное значение для улучшения доступности лекарственного препарата.

Первичной целью исследования являлось изучение сравнительной фармакокинетики и установление биоэквивалентности препаратов Т и R при однократном применении в дозе 20 мг натощак здоровыми добровольцами.

Вторичной целью было изучение безопасности и переносимости исследуемых препаратов (ИП) в рамках данного исследования.

Материал и методы

Дизайн: открытое рандомизированное перекрестное двухпериодное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Т и R при однократном приеме натощак было проведено в октябре — ноябре 2024г с участием здоровых добровольцев на базе одного исследовательского центра после получения одобрения Минздрава России, Совета по этике и локального этического комитета.

Субъекты исследования: в исследовании принимали участие здоровые некурящие добровольцы муж-

ского и женского пола европеоидной расы в возрасте от 18 до 45 лет. Обязательным условием участия в исследовании было подписание формы информированного согласия. Было скринировано 56 участников, из которых 46 добровольцев, соответствовавших всем критериям включения и не имеющих критериев невключения в исследование, рандомизировали в 2 группы, отличавшиеся последовательностью приёма препаратов исследования (23 в группе RT и 23 в группе TR).

Этапы и продолжительность исследования: по логистическим причинам исследование было проведено в 2 группах субъектов (когортах), каждая из которых начинала участие в исследовании с разницей в 3 дня. Когорта 1 включала 18 добровольцев (9 из группы RT, 9 из группы TR), когорта 2-28 добровольцев (14 из группы RT, 14 из группы TR). Каждая группа последовательно участвовала в Периодах I и II исследования. Период включал в себя госпитализацию продолжительностью не менее 36 ч и амбулаторные визиты в исследовательский центр через 36, 48 и 72 ч после приёма препарата. Периоды исследования были разделены отмывочным периодом длительностью 14 дней между приёмами ИП (>5 периодов полувыведения ($t_{1/2}$) розувастатина). Последующее наблюдение проводилось с целью оценки безопасности в течение 6 ± 1 дней с момента последнего визита добровольца в Период II исследования. Общая продолжительность исследования для добровольцев составила не более 33 дней.

Временные точки отбора образцов крови и биоаналитическая методика: данное исследование являлось открытым. Однако с целью минимизации субъективности для биоаналитической лаборатории было произведено заслепление получаемого добровольцами препарата. Для оценки концентрации розувастатина в каждом периоде производили отбор образцов крови за 30 мин до приёма ИП и через 30 мин, 1 ч, 1 ч 30 мин, 2 ч, 2 ч 30 мин, 3 ч, 3 ч 20 мин, 3 ч 40 мин, 4 ч, 4 ч 20 мин, 4 ч 40 мин, 5 ч, 5 ч 20 мин, 5 ч 40 мин, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 10 ч, 12 ч, 24 ч, 36 ч, 48 ч, 72 ч (24 точки в каждом из Периодов исследования). Количественное определение розувастатина в плазме крови добровольцев проводили с использованием высокочувствительного и селективного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Метод был разработан и валидирован в аналитической лаборатории. Нижний предел количественного определения розувастатина в плазме крови составил 0,1 нг/мл, при этом было выполнено условие, что нижний предел количественного определения не превышал 5% от ожидаемого значения максимальной концентрации действующего вещества в плазме крови ($C_{\max}$). Подтвержденный аналитический диапазон методики для розувастатина составил 0,1-100 нг/мл, что позволило применить разработан-

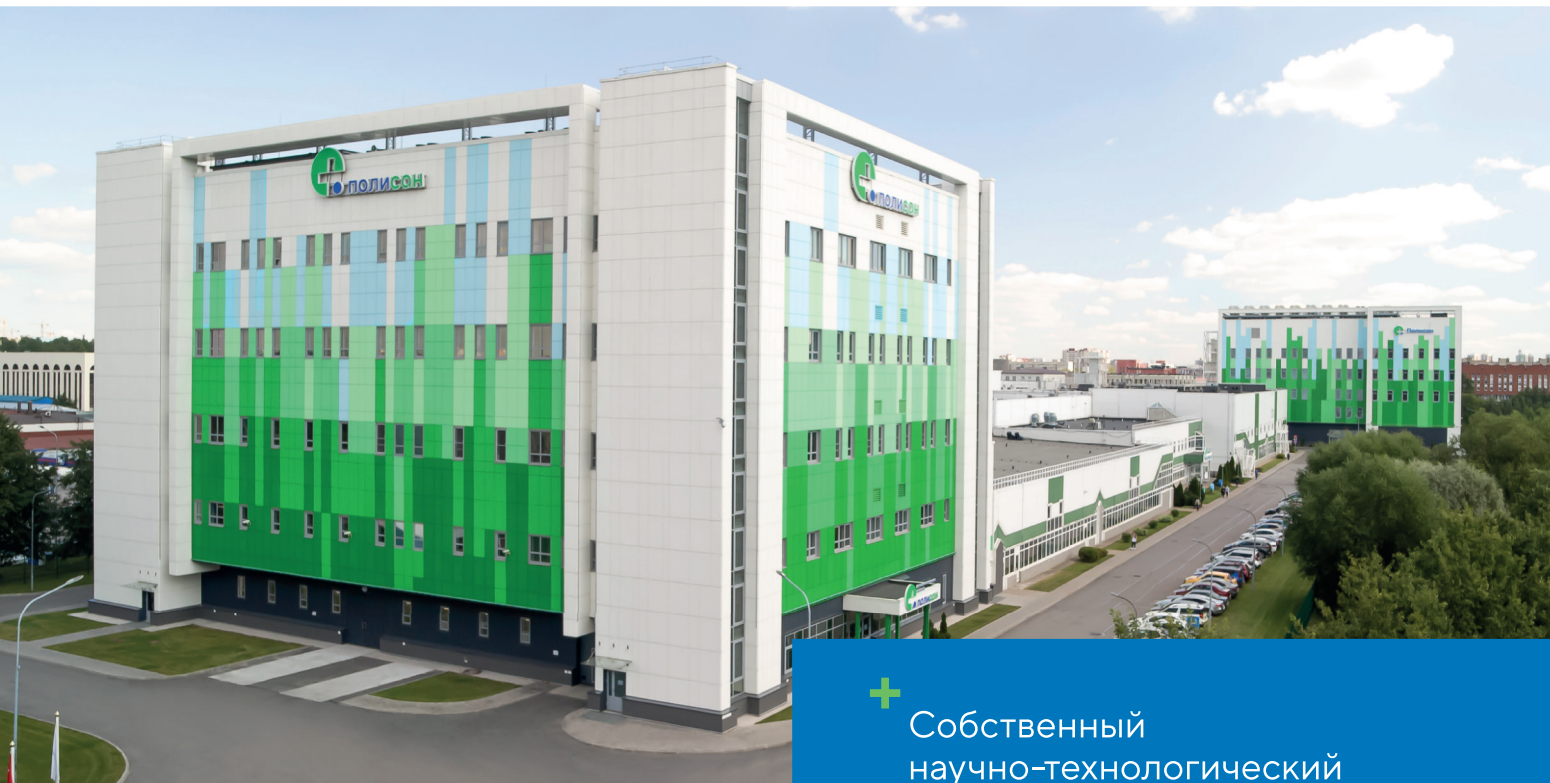
¹ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%be%d0%b7%d1%83%d0%b2%d0%b0%d1%81%d1%82%d0%b0%d1%82%d0%b8%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&token=85a282c0-dd25-4d72-8b98-f4d54a933069>.



Полисан

Интеллект
на защите здоровья

НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФИРМА



«ПОЛИСАН»
– компания полного цикла.
Высокое качество
на каждом этапе.

Оригинальные
препараты-ЛИДЕРЫ РЫНКА

 Циклоферон  Цитофлавин
 Реамберин  Ремаксол

ПРЕМИИ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ
В ОБЛАСТИ НАУКИ
И ТЕХНИКИ

+ Собственный
научно-технологический
центр – уникальная
площадка для разработки
лекарственных средств

+ Собственное
производство
фармацевтических
субстанций

+ Производство
по международным
стандартам GMP

+ Воспроизведенные
препараты

+ 17 стран: РФ, СНГ,
Монголия,
Юго-Восточная Азия

Реклама

ную методику для проведения аналитической части исследований фармакокинетики.

Фармакокинетические параметры. Определяли следующие переменные: первичные фармакокинетические параметры — площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до 72 ч (AUC_{0-t}), C_{max} , вторичные фармакокинетические параметры — время достижения максимальной концентрации (T_{max}), $t_{1/2}$, константу скорости элиминации, суммарную площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), остаточную площадь, относительную степень (f') и скорость абсорбции (f''). При расчете фармакокинетических параметров использовали фактические значения времени отбора образцов крови. Все отклонения по времени отбора образцов крови от запланированного времени учитывались при расчете индивидуальных значений фармакокинетических параметров.

Критерии оценки биоэквивалентности: сравнение исследуемых фармакокинетических параметров C_{max} и AUC_{0-t} проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Препараты признавались биоэквивалентными, если 90% доверительные интервалы (ДИ) f' и f'' розувастатина находились в следующих диапазонах:

$80,00 \leq f' (\%) \leq 125,00\%$,

$80,00 \leq f'' (\%) \leq 125,00\%$.

Оценка безопасности: проводилась на основании оценки жизненно важных показателей, данных физического осмотра, электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторных показателей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и анализа общего количества, характера и частоты регистрации нежелательных явлений (НЯ) на основании жалоб и изменения самочувствия добровольцев. Все отклонения от нормы лабораторных показателей, а также данных физического обследования, данных измерений основных показателей жизнедеятельности и показателей ЭКГ, в т.ч. и клинически незначимые, также регистрировались как НЯ. Все НЯ были представлены в виде списка и кодированы в соответствии с терминологией словаря MedDRA (в последней версии) и представлены системно-органным классом и предпочтительным термином.

Статистический анализ фармакокинетических данных был осуществлен с помощью программного обеспечения WinNonlin 8.4 (Pharsight® Corporation, Certara Inc., США). Достоверность различий фармакокинетических параметров (C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$) оценивали с помощью ANOVA, параметрический метод. Были рассчитаны точечные оценки и ДИ для точечных оценок (отношений средних геометрических) C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$. Для статистического анализа T_{max} использовали непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Количественные и качественные данные безопасности были представлены с группировкой по визиту и группе лечения и проанализированы методами описательной статистики. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исходная характеристика субъектов исследования

44 из 46 рандомизированных добровольцев (21 в группе RT и 23 в группе TR) приняли хотя бы одну дозу препарата и составили популяцию безопасности (2 добровольца отказались от участия в исследовании и отозвали информированное согласие до приема ИП). 2 добровольца выбыли из исследования в соответствии с критериями исключения, таким образом, 42 участника (23 в группе TR и 19 в группе RT) завершили исследование без значительных отклонений от протокола и составили популяцию для оценки фармакокинетических параметров, статистического анализа и оценки биоэквивалентности. Схема распределения добровольцев по группам представлена на рисунке 1.

Все добровольцы относились к европеоидной расе. Возраст, рост, вес и индекс массы тела добровольцев статистически значимо не различались между группами (табл. 1, 2). В популяции безопасности средний возраст добровольцев в группе RT составил 28,67 лет, в группе TR — 30,61 лет. Группу RT составляли 15 добровольцев мужского пола и 6 добровольцев женского пола (71,43% и 28,57%, соответственно), в группе TR было 16 добровольцев мужского пола и 7 добровольцев женского пола (69,57% и 30,43%, соответственно). Результаты физического осмотра, оценки жизненно важных показателей, ЭКГ и лабораторных показателей добровольцев на скрининге представлены в таблице 3.

Оценка фармакокинетических параметров

На рисунке 2 представлены усредненные фармакокинетические профили розувастатина в образцах плазмы крови добровольцев после приема препаратов исследования (график в линейном и полупологарифмическом масштабе). Характер зависимости "концентрация-время" для сравниваемых препаратов не имел существенных различий.

Фармакокинетические параметры розувастатина в образцах плазмы добровольцев после приема препаратов T и R приведены в таблице 4. Медиана T_{max} для препаратов T и R составила 3,33 ч и 4,33 ч, соответственно, однако различия не являлись статистически значимыми ($Z = -1,929$; $p = 0,054$, критерий знаковых рангов Уилкоксона). Значения C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ были сопоставимы для препаратов T и R.

Параметры, характеризующие относительную биодоступность и относительную скорость всасывания розувастатина, представлены в таблице 5.

После проведения логарифмического преобразования фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ анализировались с помощью ANOVA.

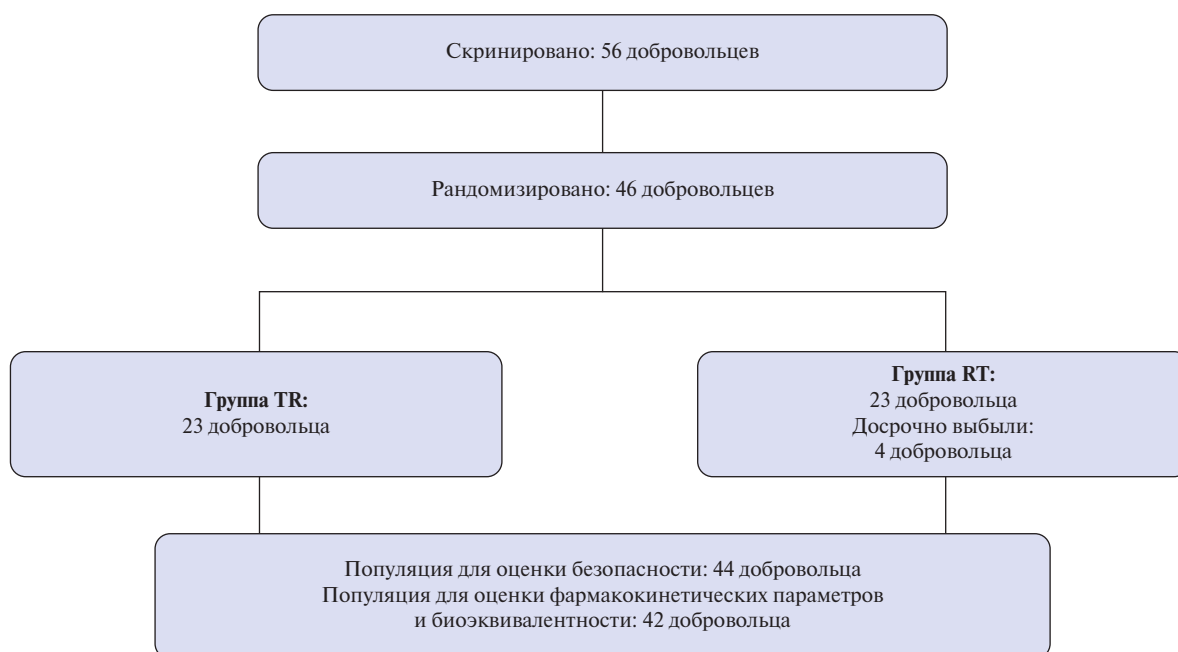


Рис. 1. Схема распределения добровольцев в исследовании.

Таблица 1

Демографические (пол и раса) данные добровольцев

Показатель	Значение	RT		TR		p
		n/N	%	n/N	%	
Пол	Жен.	6/21	28,57% [11,28-52,18%]	7/23	30,43% [13,21-52,92%]	1
	Муж.	15/21	71,43% [47,82-88,72%]	16/23	69,57% [47,08-86,79%]	
Раса	Европ.	21/21	100% [83,89-100%]	23/23	100% [85,18-100%]	–

Таблица 2

Возраст и антропометрические данные добровольцев на скрининге

Показатель	Группа	N	Med	Mean	95% ДИ	SD	min	max	Q1	Q3	IQR	p
Возраст, лет	RT	21	30	28,67	[25,48-31,85]	7,00	18	45	23	33,0	10,0	0,321
	TR	23	30	30,61	[28,15-33,07]	5,69	23	42	26	35,5	9,5	
Вес, кг	RT	21	71,1	73,41	[67,2-79,62]	13,65	51,2	99,3	65,70	76,50	10,80	0,97
	TR	23	76,5	73,24	[66,26-80,22]	16,15	50,3	99,6	58,25	86,85	28,60	
ИМТ, кг/м ²	RT	21	24,0	23,77	[22,27-25,28]	3,31	19,3	29,8	20,60	25,60	5,00	0,839
	TR	23	24,3	23,98	[22,44-25,52]	3,56	18,7	29,7	20,95	26,70	5,75	
Рост, см	RT	21	178,0	175,43	[170,58-180,27]	10,64	159,0	197,0	169,00	180,00	11,00	0,639
	TR	23	175,0	173,91	[169,32-178,51]	10,63	153,0	196,0	166,00	181,00	15,00	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела.

Дисперсионный анализ применялся для проверки гипотез о статистической значимости вклада различных факторов в наблюдаемую вариабельность. Следующие фиксированные факторы были включены в модель дисперсионного анализа для статистической оценки: лекарственный препарат; период; последовательность приёма; субъект в последовательности. Так как исследование было проведено в 2 когортах субъектов, каждая из которых начинала участие в исследовании

в разные дни, в целях отражения многогруппового характера исследования также был проведен анализ влияния группы (когорты), и статистическая модель была модифицирована следующим образом: группа; последовательность приема; лекарственный препарат; период (группа); группа×последовательность; субъект (последовательность×группа).

По результатам дисперсионного анализа логарифмически преобразованных основных фармакокине-

ческих параметров розувастатина с учетом групп (когорт), не было обнаружено влияния дополнительных факторов на вариабельность данных.

Оценка биоэквивалентности

В качестве основного критерия биоэквивалентности использовали 90% ДИ для отношения геометрических средних, полученных в ходе дисперсионного анализа основных фармакокинетических параметров ($C_{\max}$ и AUC_{0-t}) для препаратов Т и R. Такой подход равносителен двум односторонним проверкам нулевой гипотезы об отсутствии биоэквивалентности (о небиоэквивалентности) при 5% уровне значимости для каждого теста. Препараты признавали биоэквивалентными, если 90% ДИ для отношений средних геометрических значений $C_{\max}$ и AUC_{0-t} исследуемого препарата (Т) и референтного препарата (R) находились в пределах 80,00-125,00%.

Таким образом, на основании данных, представленных в таблице 6, был сделан вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов, т.к. полученные 90% ДИ для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} находятся в границах приемлемости 80,00-125,00%:

- 90% ДИ для отношений значений $C_{\max}$ розувастатина составили 91,58-115,83%;
- 90% ДИ для отношений значений AUC_{0-t} розувастатина составили 91,71-107,41%.

Оценка безопасности

В анализ данных безопасности применения ИП были включены данные по всем добровольцам, которые получили хотя бы один из ИП (n=44). Всего в исследовании было зарегистрировано 2 НЯ у 1 участни-

ка после приема референтного препарата Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Частота НЯ в группе ИП Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН") и в группе референтного препарата Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания) значимо не различалась. Все НЯ были оценены как легкой степени тяжести. Были зарегистрированы следующие группы НЯ: нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (боль в ротоглотке (орофарингеальная)) — 1 НЯ, и общие нарушения и реакции в месте введения (гипертермия) — 1 НЯ. Связь с назначенными препаратами исследования для обоих НЯ была классифицирована как сомнительная, оба НЯ являлись непредвиденными. Ни одно из НЯ не потребовало изменения дозы препарата, все НЯ разрешились полным выздоровлением без последствий. Серьезных НЯ зарегистрировано не было.

Ни в одной из групп в ходе исследования не было зарегистрировано клинически значимых отклонений показателей общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови и общего анализа мочи и от нормы. Жизненно-важные показатели и индивидуальные показатели физикального осмотра у всех добровольцев оставались в пределах физиологической нормы в течение всего исследования. Отклонений показателей ЭКГ от нормы в ходе исследования ни у одного из добровольцев выявлено не было.

Таблица 3

Данные физикального осмотра, оценки жизненно-важных показателей, ЭКГ и лабораторные данные добровольцев на скрининге

Показатель	Группа	N	Med	Mean	95% ДИ	SD	min	max	Q1	Q3	IQR	p
Оценка жизненно-важных показателей												
ДАД, мм рт.ст.	RT	21	74,0	73,29	[71,91-74,66]	3,02	67,0	77,0	70,00	75,00	5,00	0,951
	TR	23	73,0	73,35	[71,76-74,94]	3,68	66,0	78,0	72,00	76,50	4,50	
САД, мм рт.ст.	RT	21	115,0	114,29	[112,96-115,61]	2,92	110,0	119,0	112,00	116,00	4,00	0,649
	TR	23	115,0	113,83	[112,22-115,43]	3,71	105,0	119,0	111,50	116,50	5,00	
Температура, С	RT	21	36,6	36,59	[36,55-36,62]	0,09	36,4	36,7	36,50	36,60	0,10	0,91
	TR	23	36,6	36,59	[36,56-36,63]	0,08	36,5	36,7	36,50	36,65	0,15	
ЧДД, дв./мин	RT	21	16,0	16,38	[15,81-16,95]	1,24	15,0	19,0	15,00	17,00	2,00	0,507
	TR	23	16,0	16,09	[15,74-16,43]	0,79	15,0	17,0	15,50	17,00	1,50	
ЧСС, уд./мин	RT	21	73,0	72,43	[70,36-74,5]	4,55	66,0	83,0	70,00	75,00	5,00	0,9
	TR	23	72,0	72,26	[70,42-74,1]	4,26	65,0	82,0	68,50	75,00	6,50	
ЭКГ												
HR	RT	21	72	70,86	[68,22-73,49]	5,79	63	82	64,0	75,0	11,0	0,404
	TR	23	71	72,48	[69,47-75,48]	6,95	60	84	67,5	79,0	11,5	
PQ	RT	21	140	145,24	[136,65-153,83]	18,87	120	180	140,0	150,0	10,0	0,254
	TR	23	150	152,17	[143,14-161,2]	20,88	120	200	140,0	160,0	20,0	
QRS	RT	21	90	91,43	[88,12-94,74]	7,27	80	100	90,0	100,0	10,0	0,199
	TR	23	90	88,26	[84,43-92,1]	8,87	80	100	80,0	100,0	20,0	

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Группа	N	Med	Mean	95% ДИ	SD	min	max	Q1	Q3	IQR	p
QT	RT	21	370	372,86	[365,93-379,78]	15,21	350	400	360,0	380,0	20,0	0,58
	TR	23	370	370,00	[364,32-375,68]	13,14	350	400	360,0	380,0	20,0	
RR	RT	21	830	851,43	[819,36-883,5]	70,45	730	950	800,0	940,0	140,0	0,471
	TR	23	840	834,78	[799,58-869,98]	81,40	710	1000	760,0	890,0	130,0	
Клинический анализ крови												
Нейтрофилы о/к (%)	RT	21	58,00	58,95	[56,47-61,44]	5,46	51,00	70,00	54,00	62,00	8,00	0,717
	TR	23	57,00	58,35	[55,97-60,73]	5,51	50,00	67,00	54,00	63,00	9,00	
Нейтрофилы о/к (абс.)	RT	21	3,79	3,91	[3,5-4,32]	0,91	2,71	5,46	3,11	4,78	1,67	0,758
	TR	23	3,57	3,82	[3,36-4,27]	1,05	2,32	5,93	2,90	4,70	1,80	
Моноциты (%)	RT	21	8,00	7,48	[6,89-8,06]	1,29	5,00	9,00	6,00	9,00	3,00	0,681
	TR	23	7,00	7,30	[6,67-7,94]	1,46	5,00	10,00	6,50	8,00	1,50	
Моноциты (абс.)	RT	21	0,51	0,49	[0,44-0,54]	0,12	0,28	0,69	0,43	0,59	0,16	0,874
	TR	23	0,45	0,49	[0,41-0,56]	0,18	0,23	0,85	0,38	0,62	0,25	
Лимфоциты (%)	RT	21	33,00	31,29	[28,95-33,63]	5,14	21,00	37,00	26,00	36,00	10,00	0,878
	TR	23	33,00	31,83	[29,9-33,75]	4,45	22,00	37,00	28,50	36,00	7,50	
Лимфоциты (абс.)	RT	21	2,01	2,05	[1,84-2,26]	0,46	1,47	2,97	1,68	2,35	0,67	0,683
	TR	23	1,75	2,13	[1,77-2,49]	0,82	1,31	3,60	1,46	2,84	1,38	
Гематокрит	RT	21	0,40	0,41	[0,39-0,42]	0,03	0,36	0,48	0,39	0,43	0,04	0,765
	TR	23	0,41	0,41	[0,4-0,42]	0,03	0,35	0,48	0,40	0,43	0,03	
Гемоглобин, г/л	RT	21	138,00	137,95	[132,99-142,92]	10,91	118,00	162,00	129,00	147,00	18,00	0,959
	TR	23	137,00	137,78	[133,01-142,56]	11,04	118,00	165,00	133,00	145,00	12,00	
Лейкоциты, 10*9/л	RT	21	6,70	6,61	[6,03-7,19]	1,28	4,75	8,95	5,53	7,38	1,85	0,98
	TR	23	5,96	6,60	[5,74-7,46]	1,99	4,50	10,59	4,83	7,99	3,16	
СОЭ, мм/ч	RT	21	2,00	4,71	[2,81-6,62]	4,19	2,00	17,00	2,00	7,00	5,00	0,782
	TR	23	2,00	4,48	[2,58-6,38]	4,40	2,00	19,00	2,00	6,00	4,00	
Тромбоциты, 10*9/л	RT	21	301,00	298,52	[271,18-325,87]	60,07	206,00	395,00	247,00	347,00	100,00	0,336
	TR	23	261,00	280,65	[254-307,31]	61,64	174,00	391,00	246,50	331,50	85,00	
Эритроциты, 10*12/л	RT	21	4,73	4,65	[4,48-4,82]	0,37	3,84	5,49	4,48	4,82	0,34	0,84
	TR	23	4,72	4,68	[4,5-4,86]	0,41	3,82	5,65	4,42	4,93	0,51	
Биохимический анализ крови												
АЛТ, ед./л	RT	21	14,00	16,76	[13,6-19,93]	6,95	9,00	40,00	13,00	17,00	4,00	0,725
	TR	23	15,00	17,57	[14,06-21,07]	8,10	7,00	38,00	11,50	21,00	9,50	
АСТ, ед./л	RT	21	19,00	19,05	[16,6-21,5]	5,38	12,00	36,00	16,00	20,00	4,00	0,689
	TR	23	19,00	20,04	[17,33-22,76]	6,28	13,00	36,00	15,00	23,00	8,00	
Гамма-ГТ, Ед/л	RT	21	16,00	19,29	[15,01-23,56]	9,40	9,00	40,00	13,00	25,00	12,00	0,536
	TR	23	15,00	17,57	[13,75-21,38]	8,82	7,00	39,00	10,00	23,50	13,50	
Глюкоза, ммоль/л	RT	21	4,90	4,84	[4,66-5,02]	0,39	4,10	5,90	4,70	5,00	0,30	0,831
	TR	23	4,90	4,87	[4,67-5,06]	0,45	4,20	5,80	4,60	5,05	0,45	
Креатинин, мкмоль/л	RT	21	73,00	74,38	[70,22-78,54]	9,13	64,00	99,00	70,00	75,00	5,00	0,525
	TR	23	73,00	76,22	[71,95-80,48]	9,86	63,00	96,00	68,00	82,50	14,50	
Мочевина, ммоль/л	RT	21	4,40	4,65	[4,24-5,07]	0,91	3,30	6,70	4,00	5,20	1,20	0,477
	TR	23	4,30	4,43	[3,96-4,91]	1,10	2,90	6,80	3,55	5,15	1,60	
Общий белок, г/л	RT	21	74,00	73,62	[71,78-75,45]	4,03	67,00	83,00	72,00	75,00	3,00	0,937
	TR	23	72,00	73,52	[71,74-75,3]	4,11	67,00	81,00	70,50	77,00	6,50	
Общий билирубин, мкмоль/л	RT	21	7,50	8,65	[6,86-10,44]	3,93	3,70	16,80	6,30	10,20	3,90	0,672
	TR	23	8,70	9,13	[7,66-10,59]	3,38	3,40	17,10	6,65	11,40	4,75	
СКФ	RT	21	112,00	113,52	[108,83-118,21]	10,30	94,00	132,00	106,00	120,00	14,00	0,441
	TR	20	114,50	110,90	[105,65-116,15]	11,22	90,00	126,00	100,75	117,25	16,50	
Триглицериды	RT	21	0,83	0,89	[0,72-1,05]	0,36	0,40	1,59	0,54	1,13	0,59	0,348
	TR	23	0,99	0,99	[0,84-1,14]	0,35	0,31	1,53	0,70	1,27	0,57	
Холестерин, ммоль/л	RT	21	3,99	3,94	[3,66-4,23]	0,63	2,97	4,93	3,37	4,44	1,07	0,056
	TR	23	4,57	4,28	[4,07-4,49]	0,50	3,32	4,87	3,84	4,66	0,82	
Щелочная фосфатаза, ед./л	RT	21	71,00	73,33	[64,65-82,02]	19,07	45,00	120,00	62,00	82,00	20,00	0,169
	TR	23	64,00	66,00	[59,42-72,58]	15,22	43,00	97,00	53,00	78,00	25,00	

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Группа	N	Med	Mean	95% ДИ	SD	min	max	Q1	Q3	IQR	p
Клинический анализ мочи												
Количественные данные												
pH	RT	21	6,00	6,14	[5,98-6,31]	0,36	5,50	7,00	6,00	6,00	0,00	0,685
	TR	23	6,00	6,20	[6,03-6,36]	0,39	6,00	7,50	6,00	6,25	0,25	
Лейкоциты, кл.	RT	21	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	–
	TR	23	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Относительная плотность	RT	21	1,02	1,02	[1,02-1,02]	0,01	1,00	1,03	1,01	1,02	0,01	0,591
	TR	23	1,02	1,02	[1,01-1,02]	0,01	1,00	1,03	1,01	1,02	0,01	
Уробилиноген, мкмоль/л	RT	21	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	–
	TR	23	0,00	0,00	–	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
Категориальные данные												
Показатель	RT					TR					p	
	Значение	n/N	%		n/N		%					
pH	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Белок	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Билирубин	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Глюкоза	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Кетоны	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Лейкоциты, кл.	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Нитриты	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Относительная плотность	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Уробилиноген, мкмоль/л	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Эритроциты, кл.	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Данные физикального осмотра												
ЖКТ	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Дыхательная система	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Кожные покровы и видимые слизистые оболочки	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Костно-мышечная система	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
ЛОР	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Мочевыделительная система	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Сердечно-сосудистая система	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
ЦНС	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		
Эндокринная система	Норма		21/21	100% [83,89%-100%]		23/23		100% [85,18%-100%]		–		

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЛОР — ухо, нос и горло, включая гортань, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЦНС — центральная нервная система, ЭКГ — электрокардиография.

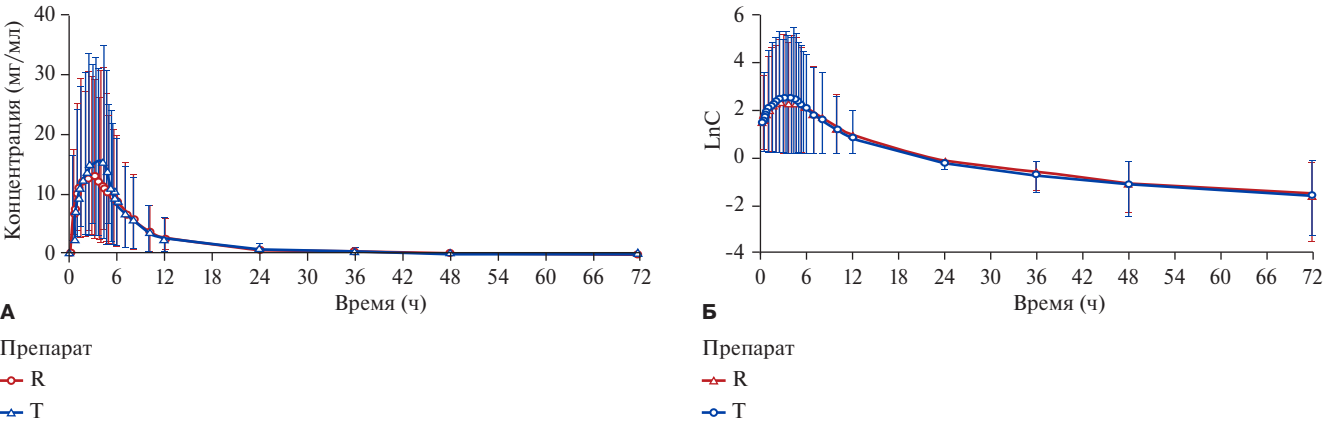


Рис. 2. Усреднённые фармакокинетические профили концентрации розувастатина в плазме крови добровольцев после однократного приёма препаратов Т и R. **Примечание:** А — в линейных координатах; Б — в полулогарифмических координатах; величина ошибки соответствует 90% ДИ. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 4

**Фармакокинетические параметры розувастатина
в образцах плазмы крови добровольцев, принимавших препараты Т и R**

Фармакокинетический параметр (арифметическое среднее±СО (CV%))	Т (n=23)	R (n=19)
C _{max} (нг/мл)	17,658±11,167 (63,2)	17,586±15,433 (87,8)
T _{max} (ч)*	3,33 (1-4,67)	4,33 (1-6)
AUC _{0-t} (ч·нг/мл)	140,172±75,821 (54,1)	139,276±75,062 (53,9)
AUC _{0-∞} (ч·нг/мл)	145,283±75,872 (52,2)	144,633±75,727 (52,4)
t _{1/2} , ч	15,003±6,873 (45,8)	14,434±7,173 (49,7)
Kel (ч ⁻¹)	0,055±0,022 (39,6)	0,057±0,021 (36,9)
AUC _{extrap} (%)	4,368±3,079 (70,5)	4,208±4,189 (99,6)

Примечание: * — данные представлены как медиана (минимальное-максимальное значение).

Сокращения: СО — стандартное отклонение, AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до 72 ч, AUC_{extrap} — остаточная площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время", C_{max} — максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови, CV — коэффициент вариации, Kel — константа скорости элиминации, T_{max} — время достижения максимальной концентрации, t_{1/2} — период полувыведения, Т — исследуемый препарат Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия), R — референтный препарат Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания).

Таблица 5

Относительная биодоступность розувастатина после однократного приема препаратов Т и R

Показатель	f	f'	f''
Mean	103,943	103,996	113,637
SD	30,103	30,6	46,965
CV%	29	29,4	41,3

Сокращения: CV — коэффициент вариации, f=AUC_{0-∞} (Т)/AUC_{0-∞} (R) — относительная степень абсорбции, f' — относительная степень абсорбции (отношения средних геометрических значений AUC_{0-t} препаратов Т и R), f'' — относительная скорость абсорбции (отношения средних геометрических значений C_{max} препаратов Т и R), Mean — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение.

Таблица 6

Результаты оценки биоэквивалентности розувастатина для препаратов Т и R

Параметр	GM		Отношение GM (Т/R), %	90% ДИ для отношения GM, %		CV _{intra} , %	Мощность теста, %
	[Т]	[R]		Нижняя граница	Верхняя граница		
AUC _{0-t} , ч·нг/мл	121,64	122,55	99,25	91,71	107,41	21,70%	99,81
AUC _{0-∞} , ч·нг/мл	127,24	128,09	99,34	91,96	107,31	21,21%	99,86
C _{max} , нг/мл	14,71	14,28	102,99	91,58	115,83	32,60%	93,12

Примечание: ДИ представлены после обратного преобразования, т.е. отражают отношение средних в исходных (не преобразованных) единицах измерения.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC_{0-t} — суммарная площадь под кривой "концентрация действующего вещества — время" в интервале времени от 0 до 72 ч, C_{max} — максимальная концентрация действующего вещества в плазме крови, CV_{intra} — внутрииндивидуальный коэффициент вариации, GM — геометрические средние, R — референтный препарат Крестор®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания), Т — исследуемый препарат Розувастатин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг (ООО "НТФФ "ПОЛИСАН", Россия).

ИП обладали сопоставимым профилем безопасности, частота развития НЯ в группах Т и R достоверно не отличалась.

Обсуждение

Данное исследование биоэквивалентности препаратов розувастатина было проведено с использованием стандартного двухэтапного перекрестного дизайна, согласно рекомендациям FDA² и материа-

лам диссертационной работы Ромодановского Д. П. (2020)³. Статины, в частности розувастатин, относятся к высоковариабельным препаратам, для подтверждения биоэквивалентности которых обычно требуется большое количество субъектов исследования. В противном случае результаты исследования таких препаратов часто демонстрируют неэквивалентность референтному препарату из-за недостаточной вы-

² FDA Draft Guidance on Rosuvastatin Calcium, Finalized May 2008. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Rosuvastatin_Calcium_tab_21366_RC3-05.pdf.

³ Ромодановский Д. П. Докторская диссертация на тему: Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов, 2020, 450 с. <https://www.volgmed.ru/dissertatsionnye-sovety-volgmu/21-2-005-02/arkhiv/romodanovskii/>.

борки в исследовании [17]. По литературным данным, коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности розувастатина для $C_{\max}$ составляет ~30% [18]. Полученное в данном исследовании значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности для $C_{\max}$, равное 32,60%, согласуется с опубликованными данными. Объем выборки рандомизированных добровольцев, завершивших исследование по протоколу ($n=42$), оказался достаточным для подтверждения биоэквивалентности ИП розувастатина при достаточной мощности исследования (93,12% для $C_{\max}$ и 99,81% для AUC_{0-t}).

Заключение

Препараты Т и R были признаны биоэквивалентными, т.к. полученные 90% ДИ для отношений сред-

них геометрических значений находились в границах приемлемости 80,00-125,00% и составили 91,58-115,83% для $C_{\max}$ и 91,71-107,41% для AUC_{0-t} . Частота развития НЯ в группах ИП статистически значимо не отличалась. Препараты Т и R обладали сопоставимым профилем безопасности.

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам ООО "Экс Севен Клиникал Ресеч": врачу-неврологу Никоновой О. В., врачу-терапевту Жернакову К. А., врачу-терапевту, пульмонологу, Симоновой Е. С., врачу-кардиологу Липченко Е. Ю.

Отношения и деятельность. Проведение исследования и написание статьи выполнено при финансовой поддержке фармацевтической компании ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" (Россия).

Литература/References

- Chong B, Jayabaskaran J, Jauhari SM, et al. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2024;zwae281. doi:10.1093/eurjpc/zwae281. Epub ahead of print.
- Munir A, Kousar I, Iqbal N, et al. The Effect of Hyperlipidemia on Cardiovascular Diseases: A Risk Factor in Cardiovascular Diseases at FMH Hospital Lahore. *Journal of Health and Rehabilitation Research*. 2024;4(2):1057-61. doi:10.61919/jhrr.v4i2.1014.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines* 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN: YVZOWJ.
- Emberson J, Whincup P, Morris R, et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *European heart journal*. 2004;25(6):484-91. doi:10.1016/j.ehj.2003.11.012.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenc P, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal*. 2011;32(11):1345-61. doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
- Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Wazir M, Olanrewaju OA, Yahya M, et al. Lipid Disorders and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Analysis of Current Perspectives. *Cureus*. 2023;15(12): e51395. doi:10.7759/cureus.51395.
- Shaheen S, Elserafy ASH, Amin M, et al. Brand versus Generic Rosuvastatin in Egyptian Patients with Hyperlipidemia; Cost-Minimization Analysis. *Int J Clin Med*. 2019;10:631-8. doi:10.4236/ijcm.2019.1012052.
- Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 11. Art. No.: CD010254. doi:10.1002/14651858.CD010254.pub2.
- Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low — density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am J Cardiol*. 2007;100:1245-8. doi:10.1016/j.amjcard.2007.05.044.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol*. 2003;92:152-60. doi:10.1016/S0002-9149(03)00530-7.
- Millonis H, Rizos E, Kostapanos M, et al. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: Comparison of the effects of ATOrvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study). *Current medical research and opinion*. 2006;22:1123-31. doi:10.1185/030079906x112462.
- Herregods MC, Daubresse JC, Michel G, et al. Discovery Belux: comparison of rosuvastatin with atorvastatin in hypercholesterolaemia. *Acta cardiologica*. 2008;63(4):493-9. doi:10.2143/AC.63.4.2033049.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *The American journal of cardiology*. 2007;99(5):673-80. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.022.
- Konradi AO, Alieva AS. Hypertension and dyslipidemia. Parallel risk factor control: role of fixed combination. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2021;27(3):376-83. (In Russ.) Конради А. О., Алиева А. С. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):376-83. doi:10.18705/1607-419X2021-27-3-376-383.
- Romodanovskii DP, Dranitsyna MA, Goryachev DV, et al. Planning the design and estimating the results of investigations of bioequivalence of highly variable drugs by example of rosuvastatin. *Eksp Klin Farmakol*. 2015;78(6):19-25. (In Russ.) Ромодановский Д. П., Драницына М. А., Горячев Д. В. и др. Планирование дизайна и оценка результатов исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов на примере розувастатина. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015;78(6):19-25.
- Romodanovsky DP, Goryachev DV, Khokhlov AL, et al. Planning and evaluation of bioequivalence study of HMG-CoA reductase inhibitors. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):247-51. (In Russ.) Ромодановский Д. П., Горячев Д. В., Хохлов А. Л. и др. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020;15(2):247-51. doi:10.14300/mnnc.2020.15058.



Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025

Российское кардиологическое общество

При участии: Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Попов С. В. (Томск), Давтян К. В. (Москва), Шубик Ю. В. (Санкт-Петербург).

Другие члены Рабочей группы: Артюхина Е. А. (Москва), Базаев В. А. (Москва), Баталов Р. Е. (Томск), Бокерия Л. А. (Москва), Бубнова М. Г. (Москва), Выговский А. Б. (Калининград), Голицын С. П. (Москва), Голухова Е. З. (Москва), Зенин С. А. (Новосибирск), Иваницкий Э. А. (Красноярск), Иртюга О. Б.* (Санкт-Петербург), Канорский С. Г. (Краснодар), Ковалев А. С. (Москва), Криволапов С. Н. (Томск), Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург), Мамчур С. Е. (Кемерово), Медведев М. М. (Санкт-Петербург), Миллер О. Н. (Новосибирск), Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург), Неминуций Н. М. (Москва), Новикова Н. А. (Москва), Ревитшвили А. Ш. (Москва), Рзаев Ф. Г. (Москва), Романов А. Б. (Новосибирск), Сергуладзе С. Ю. (Москва), Сопов О. В. (Москва), Татарский Б. А. (Санкт-Петербург), Термосесов С. А. (Москва), Филатов А. Г. (Москва), Харлап М. С. (Москва), Школьников М. А. (Москва), Яшин С. М. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: наджелудочковая тахикардия, взрослые, клинические рекомендации, синусовая тахикардия, предсердная тахикардия, атриовентрикулярная тахикардия, трепетание предсердий, катетерная абляция, антиаритмические препараты.

*Автор, ответственный за переписку:
recommendation@scardio.ru

Рукопись получена 05.05.2025
Принята к публикации 30.05.2025



Для цитирования: Попов С. В., Давтян К. В., Шубик Ю. В., Артюхина Е. А., Базаев В. А., Баталов Р. Е., Бокерия Л. А., Бубнова М. Г., Выговский А. Б., Голицын С. П., Голухова Е. З., Зенин С. А., Иваницкий Э. А., Иртюга О. Б., Канорский С. Г., Ковалев А. С., Криволапов С. Н., Лебедев Д. С., Мамчур С. Е., Медведев М. М., Миллер О. Н., Михайлов Е. Н., Неминуций Н. М., Новикова Н. А., Ревитшвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Романов А. Б., Сергуладзе С. Ю., Сопов О. В., Татарский Б. А., Термосесов С. А., Филатов А. Г., Харлап М. С., Школьников М. А., Яшин С. М. Наджелудочковые тахикардии. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(7):6448. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6448. EDN: ZLGSCN



2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardias

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of: All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Pacing (VNOA), the Association of Cardiovascular Surgeons

Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Task Force: Popov S.V., Davtyan K.V., Shubik Yu.V.

Task Force: Artyukhina E.A., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeria L.A., Bubnova M.G., Vygovsky A.B., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Zenin S.A., Ivanitsky E.A., Irtyuga O.B.*, Kanorsky S.G., Kovalev A.S., Krivolapov S.N., Lebedev D.S., Mamchur S.E., Medvedev M.M., Miller O.N., Mikhailov E.N., Neminushchy N.M., Novikova N.A., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Romanov A.B., Serguladze S.Yu., Sopov O.V., Tatarsky B.A., Thermosesov S.A., Filatov A.G., Kharlap M.S., Shkolnikova M.A., Yashin S.M.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: supraventricular tachycardia, adults, clinical recommendations, sinus tachycardia, atrial tachycardia, atrioventricular tachycardia, atrial flutter, catheter ablation, antiarrhythmic drugs.

*Corresponding author:
recommendation@scardio.ru

Received: 05.05.2025

Accepted: 30.05.2025

For citation: Popov S.V., Davtyan K.V., Shubik Yu.V., Artyukhina E.A., Bazaev V.A., Batalov R.E., Bokeria L.A., Bubnova M.G., Vygovsky A.B., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Zenin S.A., Ivanitsky E.A., Irtyuga O.B., Kanorsky S.G., Kovalev A.S., Krivolapov S.N., Lebedev D.S., Mamchur S.E., Medvedev M.M., Miller O.N., Mikhailov E.N., Neminushchy N.M., Novikova N.A., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Romanov A.B., Serguladze S.Yu., Sopov O.V., Tatarsky B.A., Thermosesov S.A., Filatov A.G., Kharlap M.S., Shkolnikova M.A., Yashin S.M. 2025 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardias. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(7): 6448. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6448. EDN: ZLGSCN

Оглавление

Список сокращений	114
Термины и определения	114
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	116
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	116
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	116
1.2.1. Синусовая тахикардия	116
1.2.2. Фокусная (эктопическая) ПТ	116
1.2.3. Полифокусная ПТ	116
1.2.4. Макро-ри-ентри ПТ	117
1.2.5. АВ узловая реципрокная тахикардия	117
1.2.6. Не-ри-ентри (автоматическая) узловая тахикардия	118
1.2.7. АВ реципрокные тахикардии	118
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	119
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	119
1.6.1. СТ	119
1.6.2. Фокусная (эктопическая) ПТ	120
1.6.3. Полифокусная ПТ	121
1.6.4. Макро-ри-ентри ПТ	121
1.6.5. Пароксизмальная реципрокная АВУРТ	121
1.6.6. Не-ри-ентри (автоматическая) узловая тахикардия	121
1.6.7. Пароксизмальные АВРТ	121
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	122
2.1. Жалобы и анамнез	122
2.2. Физикальное обследование	122
2.3. Лабораторные диагностические исследования	122
2.4. Инструментальные диагностические исследования	123
2.5. Иные диагностические исследования	125

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	125
3.1. Неотложная терапия наджелудочковых тахикардий.....	125
3.1.1. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с узкими (≤ 120 мс) QRS-комплексами	125
3.1.2. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с широкими (> 120 мс) QRS-комплексами.....	126
3.1.3. Неотложная терапия при нерегулярных тахикардиях с широкими (> 120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей).....	127
3.2. Лечение отдельных вариантов наджелудочковых тахикардий	127
3.2.1. Лечение СТ	127
3.2.2. Лечение фокусной ПТ	128
3.2.3. Лечение полифокусной ПТ	129
3.2.4. Лечение макро-ри-ентри ПТ	130
3.2.5. Лечение АВУРТ.....	131
3.2.6. Лечение фокусной АВ тахикардии	132
3.2.7. Лечение АВРТ (при наличии манифестирующих или скрытых дополнительных проводящих путей)	133
3.3. Особенности лечения пациентов с бессимптомной формой предвозбуждения желудочков.....	134
3.4. Особенности лечения наджелудочковых тахикардий у взрослых с врожденными пороками сердца	135
3.5. Особенности лечения наджелудочковых тахикардий у беременных.....	136
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	137
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	138
5.1. Модификация образа жизни	138
5.2. Лечение предсердной экстрасистолии.....	138
5.3. Лечение кардиомиопатии, ассоциированной с аритмией.....	138
5.4. Диспансерное наблюдение за пациентами.....	139
6. Организация оказания медицинской помощи.....	139
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	140
Литература/References.....	141
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	148
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	149
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	151
Приложение А3-1. Антиаритмические препараты, зарегистрированные в России, для купирования НЖТ или контроля ЧСС	151
Приложение А3-2. Антиаритмические препараты, зарегистрированные в России, для профилактики НЖТ.....	152
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	154
Приложение Б-1. Дифференциальный диагноз тахикардий с узкими QRS-комплексами ($QRS \leq 120$ мс)	154
Приложение Б-2. Ответы тахикардий с узкими QRS-комплексами на введение трифосаденина	154
Приложение Б-3. Неотложная терапия тахикардии с узкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза.....	155
Приложение Б-4. Неотложная терапия тахикардии с широкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза.....	155
Приложение Б-5. Неотложная терапия фибрилляции предсердий при наличии предвозбуждения желудочков	156
Приложение Б-6. Лечение синусовой тахикардии.....	156
Приложение Б-7. Купирование пароксизмов фокусной предсердной тахикардии	157
Приложение Б-8. Профилактика пароксизмов фокусной предсердной тахикардии.....	157
Приложение Б-9. Купирование пароксизмов ТП/макро-ри-ентри предсердной тахикардии	158
Приложение Б-10. Профилактика пароксизмов ТП/макро-ри-ентри предсердной тахикардии.....	159
Приложение Б-11. Купирование пароксизмов АВ узловой ри-ентри тахикардии	160
Приложение Б-12. Профилактика пароксизмов АВ узловой ри-ентри тахикардии	160
Приложение Б-13. Купирование пароксизмов АВ ри-ентри тахикардии.....	161
Приложение Б-14. Профилактика пароксизмов АВ ри-ентри тахикардии	162
Приложение Б-15. Стратификация риска и лечение пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков.....	162
Приложение В. Информация для пациента.....	163
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	164
Приложение Г-1. Шкала оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA_2DS_2-VASc)	164
Приложение Г-2. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLEED.....	165
Приложение Г-3. Оригинальная шкала Бопра (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion).....	166

Список сокращений

ААП — антиаритмические препараты
 ААТ — антиаритмическая терапия
 АВ — атриовентрикулярный
 АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
 АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия
 АД — артериальное давление
 ВПС — врожденный порок сердца
 ВСС — внезапная сердечная смерть
 ДАВС — дополнительное атриовентрикулярное соединение
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КА — катетерная абляция, радиочастотная абляция
 аритмогенных зон, криоабляция аритмогенных зон
 КАА — кардиомиопатия, ассоциированная с аритмией
 ЛЖ — левый желудочек
 НЖТ — наджелудочковая тахикардия
 ПТ — предсердная тахикардия
 Ри-ентри (re-entry) — повторный вход волны возбуждения
 РКО — Российское кардиологическое общество
 СА — синоатриальный
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 СР — синусовый ритм
 СТ — синусовая тахикардия
 СУ — синусовый узел
 ТП — трепетание предсердий
 УДД — уровень достоверности доказательств

УУР — уровень убедительности рекомендаций
 ФВ — фракция выброса
 ФН — физическая нагрузка
 ФП — фибрилляция предсердий
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭФИ — электрофизиологическое исследование, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, электрокардиостимуляция чреспищеводная
 WPW — Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром (феномен)

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными знаками обозначены: ** — препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; *** — медицинское изделие, имплантируемое при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; # — лекарственный препарат для медицинского применения, используемого в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями, способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата.

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1, 2].

Европейское общество кардиологов (ЕОК). В тексте настоящих клинических рекомендаций дополнительно указаны показания к тезисным рекомендациям в соответствии с рекомендациями ЕОК. В соответствии с международным документом, выделяются классы рекомендаций и уровни доказательности.

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма¹.

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор — электронный имплантируемый прибор, предназначенный для электротерапии (электрокардиостимуляция и разряды высокой энергии) угрожающих жизни аритмий и предотвращения остановки сердца.

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства².

Кардиомиопатия, ассоциированная с аритмией (КАА) — дилатация полостей желудочка(ов) и снижение систолической функции желудочка(ов), наиболее вероятно возникшие или усугубившиеся на фоне нарушения ритма сердца, например, на фоне постоянной или постоянно-возвратной наджелудочковой тахикардии (НЖТ), персистирующего трепетания предсердий (ТП), предсердной тахикардии (ПТ), фибрилляции предсердий (ФП), частой желудочковой экстрасистолии и др. Во многих случаях КАА обратима частично или полностью после купирования аритмии.

Катетерная абляция (КА) аритмии — интервенционное катетерное вмешательство с использованием специальных катетеров, введенных в полость сердца через сосуды или введенных в сердечную сумку (перикард), и заключающееся в подаче энергии на участок миокарда для устранения нарушений сердечного ритма (аритмии). Наиболее часто для КА используется радиочастотная энергия — радиочастотная абляция, но могут применяться иные виды энергии — лазерная, ультразвуковая и др.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента³.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распре-

¹ <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.

² https://psv4.userapi.com/s/v1/d/5rmQ6Fc9ftfwTYM2qbJ00LYvhsPZRQI4_XIRL6LWqHaPkS0CuS6SpzniDLW4F9L6JoPwsSdVpxMScGniEJgWO8XOLDWw9qWu3CxCX2-YF_I8/Rus-Eng_Dictionary_of_Epidemiology_4th_Ed.pdf.

³ <https://docs.cntd.ru/document/1200041147>.

ления, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность³.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности⁴.

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности⁵.

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность⁵.

Опытный центр — медицинское учреждение или подразделение учреждения, где штатные специалисты имеют общепризнанно большой опыт ведения пациентов с НЖТ, на регулярной основе выполняются КА субстрата тахикардий, таких как НЖТ, ФП и ТП, как правило, не менее 100-300 в год.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния⁵.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — это коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы¹.

Российское кардиологическое общество (РКО). В тексте настоящих клинических рекомендаций в тезис-рекомендациях указаны Уровни достоверности доказательств и Уровни убедительности рекомендаций, согласованные с РКО.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Структурная патология сердца — понятие, включающее ишемическую болезнь сердца (ИБС), все виды кардиомиопатий (дилатационную, гипертрофическую, рестриктивную, аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка), гемодинамически значимые клапанные и врожденные пороки сердца (ВПС), а также наличие выраженной гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

Определение "ИБС" представлено в клинических рекомендациях Минздрава России "Стабильная ишемическая болезнь сердца", "Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы", "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы".

Определение "выраженная гипертрофия ЛЖ" соответствует гипертрофии с толщиной стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм по результатам визуализирующих методов (эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца). При этом ввиду отсутствия убедительных научных данных Рабочая группа считает, что врач имеет право на самостоятельное решение относительно этого определения.

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [3].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [3].

Холтеровское мониторирование сердечного ритма — метод исследования, который позволяет производить непрерывную регистрацию динамики сердца на электрокардиограмме (ЭКГ) с помощью портативного устройства (холтеровского монитора), отслеживать изменения в работе сердца и контролировать артериальное давление (АД) пациента в течение длительного периода (сутки и более) в условиях его активности.

⁴ <https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/images/2025/4/7/1744053375.88887-1-3771747.pdf>.

⁵ <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НЖТ — три и более (по некоторым литературным источникам 5 и более) последовательных сокращения сердца с частотой сердечных сокращений (ЧСС) >100 уд./мин при условии участия в механизме самоподдержания аритмии клеток синусового узла (СУ), миокарда предсердий, мышечных муфт легочных/полых вен и/или клеток атриовентрикулярного (АВ) соединения. Традиционно к НЖТ относят АВ тахикардии с участием внеузловых дополнительных АВ соединения (ДАВС), при котором в цикл повторного входа волны возбуждения (ри-ентри) включается миокард желудочков.

Как правило, в клинической практике НЖТ представляют собой тахикардии с узким или широким комплексом QRS. Большая их часть (но не все) являются регулярными (ритмичными). Термин "тахикардия с узким комплексом QRS" означает, что продолжительность QRS-комплексов в цепи тахикардии составляет ≤ 120 мс. Узкие комплексы QRS обусловлены быстрой активацией желудочков с помощью системы Гиса-Пуркинью, что свидетельствует о том, что источник аритмии находится выше или внутри пучка Гиса. Однако ранняя активация пучка Гиса может происходить и при желудочковой тахикардии из верхне-септальных отделов межжелудочковой перегородки (фасцикулярная тахикардия), таким образом приводя к относительно узким комплексам QRS (110–140 мс).

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2.1. Синусовая тахикардия

Синусовая тахикардия (СТ) определяется как синусовый ритм (СР) >100 в 1 минуту. СТ является формой физиологической реакции организма на физические нагрузки (ФН) и эмоциональные нагрузки, не является патологией. Она может быть компенсаторным механизмом при целом ряде патологических состояний: лихорадке, гипогликемии, шоке, гипотонии, гипоксии, гиповолемии, анемии, при детренированности, кахексии, эмболии легочной артерии, недостаточности кровообращения, тревожных состояниях и др. Продолжительная СТ может регистрироваться в течение нескольких суток и даже недель после КА вследствие повреждения вегетативных ганглионарных сплетений сердца.

Физиологическая СТ. Детерминанты физиологической СТ по определению являются физиологическими (усилие, стресс или беременность), а также могут возникать вторично по отношению к другим медицинским состояниям или лекарственным препаратам. Физиологическая СТ лечится обычно путем выявления и устранения ее причины.

Нефизиологическая СТ — неадекватное повышение частоты СР >100 уд./мин в покое или при минимальной ФН и эмоциональной нагрузке (например, достижение субмаксимальной ЧСС уже на первой, минимальной ступени нагрузочного теста) при отсутствии очевидных причин. Ведущий механизм остается неясным и, вероятно, имеет многофакторный характер. В основе могут лежать повышение автоматизма СУ и нарушение его автономной регуляции с повышением симпатического и снижением парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. Есть указания на вероятность семейной формы аритмии. Имеются также свидетельства того, что при нефизиологической СТ обнаруживаются антитела против бета-рецепторов иммуноглобулина G. Тахикардия часто носит персистирующий характер, но редко приводит к КАА.

Ри-ентри узловая СТ с морфологией зубца "Р", аналогичной СР, связана с механизмом повторного входа возбуждения ри-ентри в синоатриальной (СА) зоне и, в отличие от нефизиологической СТ, характеризуется эпизодами пароксизмальной тахикардии.

1.2.2. Фокусная (эктопическая) ПТ

Фокусная ПТ — организованный предсердный ритм с ЧСС от 100 до 250–300 уд./мин с регулярным или нерегулярным проведением возбуждения на желудочки. Частота желудочковых сокращений меняется в зависимости от проводимости АВ-узла. У бессимптомных молодых пациентов (<50 лет) распространенность фокусной ПТ составляет всего 0,34% с увеличением распространенности до 0,46% у больных с симптомной аритмией. Известно, что возникновению ПТ могут способствовать алкогольная и наркотическая интоксикация, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, феохромоцитома и др.), а также избыточная масса тела, синдром ночного апноэ, нарушения электролитного и кислотно-основного составов крови. Фокусная ПТ может быть следствием передозировки сердечных гликозидов. Выделяют три основных ее механизма: аномальный автоматизм, триггерную активность и ри-ентри. Она может возникать в любой части предсердий, но преимущественно наблюдается в области пограничного гребня, митрального и трикуспидального клапанов, а также в области устьев легочных вен. Во многих случаях ПТ являются триггером и поддерживающим фактором ФП. Устойчивые (продолжительные) эктопические ПТ встречаются достаточно редко.

1.2.3. Полифокусная ПТ

Полифокусная ПТ определяется как учащенный, нерегулярный ритм с тремя морфологически различными Р-волнами на ЭКГ и, как правило, связана со значимой структурной патологией предсердий (атриопатией). Полифокусная ПТ чаще всего регистрирует-

ся у пациентов с "хроническим легочным сердцем" на фоне длительно персистирующих бронхолегочных заболеваний (в некоторых случаях при передозировке симпатомиметиков), но также может осложнять течение хронической сердечной недостаточности (ХСН), острого инфаркта миокарда, быть следствием дигиталисной интоксикации и других токсических воздействий (гипомагниемия и теofilлинолтерапия). Полифокусная ПТ может наблюдаться у здоровых детей в возрасте до 1 года, но имеет хороший прогноз при отсутствии органического заболевания сердца.

1.2.4. Макро-ри-ентри ПТ

Макро-ри-ентри ПТ, большую часть из которых составляет ТП, связаны с механизмом организованного внутрипредсердного ри-ентри с размером круга, как правило, >2 см. В зависимости от анатомического расположения цикла ри-ентри их разделяют на внутрипредсердные и межпредсердные [4].

Самый частый тип ТП — типичное ТП, перитрикуспидальное, с циклом вокруг кольца трикуспидального клапана, наиболее часто — с вращением фронта активации против часовой стрелки. Атипичные варианты ТП — любые другие формы ри-ентри как в правом, так в левом предсердии, а также межпредсердные и биатриальные ри-ентри (например, перимитральное ри-ентри, ри-ентри вокруг устьев легочных вен, в межпредсердной перегородке, с участием пучка Бахмана и многие другие).

Из-за высокой частоты волн деполяризации предсердий (240–350 в минуту) ТП практически всегда сопровождается АВ проведением 2:1–4:1 (правильная форма ТП) или изменяющейся кратностью проведения импульсов к желудочкам (неправильная форма ТП).

Левопредсердная макро-ри-ентри ПТ: цепи, поддерживающие эту тахиаритмию, чаще всего обусловлены электрически молчащими (рубец) участками измененной ткани после медицинских вмешательств или прогрессирующей предсердной дегенерации/фиброза. Часто возникают анатомические препятствия, такие как устья легочных вен и фиброзное кольцо митрального клапана.

Перимитральное ТП имеет круг аритмии вокруг митрального клапана, иногда включающий в себя и "молчащие" области на крыше левого предсердия, цепь ри-ентри закручивается аналогично кавотрикуспидальному контуру. Тем не менее создание стабильной линии блока в критических перешейках левого предсердия представляет собой более сложную задачу, чем в правом предсердии.

Многопетлевые ПТ, а также тахикардии после открытых операций на сердце или после КА при ФП (инцизионные, постаблационные) представляют собой отдельную группу тахиаритмий. Предсердные швы и заплаты, используемые для комплексной хирургии

ВПС, вместе с прогрессирующим повреждением ткани предсердий, создают многочисленные препятствия и перешейки, которые составляют основу для сложных и множественных макро-ри-ентри ПТ. Это обычно происходит вокруг рубцов свободных стенок правого предсердия, однако у пациентов со сложным ВПС наличие обширных рубцов в предсердиях затрудняет дифференциальную диагностику очаговой аритмии или макро-ри-ентри ПТ. Прогрессирование фиброза на фоне атриопатии и частых эпизодов тахикардии является причиной развития у этих пациентов ФП.

1.2.5. АВ узловая реципрокная тахикардия

АВ узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) связана с механизмом ри-ентри в АВ-узле, обусловленным наличием зон дифференцированного проведения в компактную часть АВ соединения: зоны "быстрого" и "медленного" проведения возбуждения. "Быстрая" часть характеризуется более высокой скоростью проведения и более длинным эффективным рефрактерным периодом. "Медленная" часть — соответственно, меньшей скоростью проведения возбуждения и более коротким эффективным рефрактерным периодом. Для возникновения АВУРТ необходимо, чтобы преждевременный предсердный импульс — предсердная экстрасистола или предсердный экстрасистимул в условиях электрофизиологического исследования (ЭФИ) — имел критическую величину интервала сцепления, при которой "быстрая" часть находилась бы в состоянии рефрактерности, а "медленная" — нет. Таким образом, возбуждение проведется по "медленной" части. Этот момент отражается на ЭКГ в виде существенного удлинения интервала PQ/PR, что описывается как феномен "скачка", имеющего важное диагностическое значение. Время проведения по "медленной" части бывает достаточным для того, чтобы ранее блокированная "быстрая" вышла из состояния рефрактерности и была способна к ретроградному проведению волны возбуждения. Именно таким образом замыкается цепь ри-ентри при типичной АВУРТ (так называемая "slow-fast"-тахикардия).

Возможен редкий ($<6\%$ всех случаев) вариант обратного распространения возбуждения: антеградно — по "быстрой" части, ретроградно — по "медленной" (так называемая "fast-slow"-тахикардия), а также еще более редкий: "slow-slow". Возможно сочетание различных вариантов проведения. В настоящее время описание электрофизиологических механизмов АВУРТ уже не ограничивается представлениями о проведении в АВ соединении по "быстрой" и "медленной" части: они оказались структурно и функционально неоднородными, что усложнило диагностику и попытки классификации [5, 6]. Поэтому в последнее время выделяют типичную АВУРТ (с коротким интервалом VA/RP') и атипичные формы — все остальные. Впрочем, отсутствие консенсуса экспертов в отноше-

нии классификации АВУРТ не изменило принципов ее лечения. Дебют АВУРТ, видимо, происходит двумя пиками в течение жизни. У многих пациентов приступы действительно проявляются в раннем возрасте, тогда как у значительной части больных, в основном у женщин, аритмия начинается позже: например, на четвертом или пятом десятилетии жизни.

1.2.6. Не-ри-ентри (автоматическая) узловая тахикардия

Непароксизмальная тахикардия из АВ соединения, как правило, является результатом триггерной активности на фоне приема препаратов дигиталиса. Другими факторами ее возникновения могут быть ишемия, гипокалиемия, хроническая обструктивная болезнь легких, миокардит. Обычно такая тахикардия не требует специфического лечения.

Фокусная тахикардия из АВ соединения является редкой аритмией, обычно связана с аномальным автоматизмом из области АВ-узла или проксимальной части пучка Гиса. Тахикардия может носить врожденный характер и часто наблюдается в раннем периоде после открытых операций на сердце у младенцев. Нередко врожденная фокусная тахикардия из АВ соединения является причиной развития КАА, сопровождается весьма высокой смертностью.

1.2.7. АВ реципрокные тахикардии

Пароксизмальные АВ реципрокные тахикардии (АВРТ) включают в себя ри-ентри аритмии, которые состоят из двух составляющих: во-первых, АВ соединение — система Гиса-Пуркинье, во-вторых, ДАВС. Их наличие, наряду с нормальным АВ соединением, является электрофизиологической основой для циркуляции возбуждения по механизму ри-ентри, которая инициируется предсердной или желудочковой экстрасистолой. АВРТ происходят с участием ДАВС, сформировавшихся, как правило, вследствие нарушения внутриутробного развития фиброзных колец митрального и/или трикуспидального клапанов.

Типичные формы синдромов предвозбуждения. В основе синдромов предвозбуждения желудочков могут лежать "быстрые" и "медленные", а также декрементно проводящие ДАВС. Приблизительно 60% расположены вдоль митрального клапана (леворасположенные ДАВС), 25% проникают в области перегородки сердца (септальные и парасептальные пучки) и 15% расположены вдоль правой стенки (праворасположенные ДАВС). Антеградное проведение возбуждения по ДАВС может носить постоянный характер (манифестирующее ДАВС, в т.ч. феномен/синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW)), непостоянное (интермиттирующее ДАВС). Кроме того, ДАВС могут проводить возбуждение только в ретроградном направлении (скрытое ДАВС). Термин "латентное ДАВС" обозначает дополнительный путь, при котором отсутствует или едва различима дельта-волна на

ЭКГ из-за его местоположения или более быстрой проводимости через АВ соединение.

Два типа ри-ентри возможны в соответствии с антеградной или ретроградной проводимостью по АВ соединению — системе Гиса-Пуркинье и классифицируются как ортодромная (антеградное проведение по АВ соединению — системе Гиса-Пуркинье) и антидромная (ретроградное проведение по АВ соединению — системе Гиса-Пуркинье, у 3-8% пациентов с синдромом WPW) АВРТ.

Пассивно проводящий дополнительный путь. При наличии фокусной ПТ, ТП, ФП или АВУРТ комплексы могут проводиться на желудочек через ДАВС, когда дополнительный путь проводит импульсы пассивно и не является критической частью схемы повторного входа.

Перманентная (постоянная) узловая реципрокная тахикардия. Эта форма аритмии является редкой формой АВРТ с вовлечением скрытого ДАВС. Обычно эти ДАВС расположены в заднесептальной области трикуспидального клапана и связаны с ретроградно декрементным свойством проводимости этой структуры. Перманентная (постоянная) узловая реципрокная тахикардия представляет собой непрерывно-рецидивирующую тахикардию из-за медленной проводимости ДАВС и характеризуется глубоко инвертированными ретроградными Р-волнами в отведениях II, III и aVF, из-за ретроградной активации предсердий. Длительное существование такой АВРТ может привести к КАА, которая обычно регрессирует после успешной КА ДАВС, особенно у молодых пациентов.

Атипичные формы синдромов предвозбуждения. Атипичные ДАВС (также называемые волокнами Махайма) представляют собой соединения между правым предсердием или АВ соединением и правым желудочком, внутри или рядом с правой ножкой пучка Гиса. Большинство из них являются атрио-фасцикулярными или нодовентрикулярными (как первоначально описано), но они также могут быть АВ и нодофасцикулярными, в зависимости от вариабельности их проксимальных и дистальных частей. Левосторонние атипичные пути также были описаны, но встречаются крайне редко. Атипичные пути обычно содержат дополнительную узловую ткань, что обуславливает декрементное проведение возбуждения по ним, и соединяют предсердие с правой ножкой пучка Гиса, пересекая латеральную часть трехстворчатого клапана. В редких случаях также встречается их заднесептальная локализация. Поведение нетипичных ДАВС определяют следующие их свойства:

- исходно QRS-комплекс нормальный или с различной степенью выраженности предвозбуждения (дельта-волной) с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса;

- программированная предсердная стимуляция приводит к явному предвозбуждению после увеличе-

ния AV-интервала наряду с укорочением HV-интервала при более короткой длительности цикла стимуляции;

— антидромная АВРТ, обусловленная атриофасцикулярным путем, обычно имеет горизонтальную или вертикальную ось QRS, однако она может быть нормальной, в зависимости от особенностей соединения с правой ножкой пучка Гиса;

— электрограмма правой ножки пучка Гиса предшествует активации пучка Гиса во время предвозбуждения при антеградной стимуляции и/или АВРТ.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее часто встречающейся НЖТ является физиологическая СТ, которая возникает у подавляющего большинства здоровых людей и пациентов с сердечно-сосудистой патологией вне зависимости от возраста и пола. В противоположность этому, нефизиологическая СТ встречается редко, преимущественно у женщин. Из клинически значимых пароксизмальных НЖТ самая распространенная — пароксизмальная АВУРТ, составляющая около половины всех случаев НЖТ. АВУРТ обычно дебютируют в возрасте до 40 лет у лиц без признаков сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), однако нередки случаи их возникновения в зрелом и пожилом возрасте, чаще у женщин. Другой частой причиной НЖТ (~25% случаев) являются синдромы предвозбуждения (преэкзитации) желудочков. ДАВС как причина предвозбуждения желудочков выявляются обычно в молодом возрасте. Существует наследственная предрасположенность к синдромам предвозбуждения (ДАВС выявляются у 3,4% близких родственников этих пациентов). На третьем месте по частоте встречаемости располагаются ПТ, они составляют ~10-15% всех случаев НЖТ и регистрируются чаще у лиц с наличием ССЗ. Наиболее редкой формой НЖТ (~1-3% случаев) является ри-ентри узловая СТ, которая может встречаться у больных любого возраста.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I47.1 Наджелудочковая тахикардия. Тахикардия (пароксизмальная): предсердная, предсердно-желудочковая, без дополнительного уточнения, re-entry (атриовентрикулярная и атриовентрикулярная узловая), исходящая из соединения, узловая.

I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наджелудочковые тахикардии

Синусовая тахикардия

Физиологическая синусовая тахикардия

Нефизиологическая синусовая тахикардия

Синусовая узловая ри-ентри тахикардия

Предсердная тахикардия

Фокусная предсердная тахикардия

Полифокусная предсердная тахикардия

Макро-ри-ентри предсердная тахикардия

Кавотрикуспидальная истмус-зависимая макро-ри-ентри предсердная тахикардия с участием кавотрикуспидального истмуса

Типичное трепетание предсердий (перитрикуспидальное), с распространением возбуждения против часовой стрелки (обычное) или по часовой стрелке (обратное)

Другие макро-ри-ентри предсердные тахикардии с участием кавотрикуспидального истмуса

Макро-ри-ентри предсердные тахикардии без участия кавотрикуспидального истмуса

Правопредсердная макро-ри-ентри тахикардия

Левопредсердная макро-ри-ентри тахикардия

Атриовентрикулярная узловая тахикардия

Атриовентрикулярная узловая ри-ентри тахикардия

Типичная (только slow-fast тахикардия с коротким VA-интервалом)

Атипичная (все остальные формы)

Не-ри-ентри узловая тахикардия

Узловая эктопическая или узловая фокусная тахикардия

Другие не-ри-ентри варианты

Атриовентрикулярная тахикардия

Атриовентрикулярная ри-ентри тахикардия

Ортодромная (включая перманентную узловую реципрокную тахикардию)

Антидромная (с ретроградным проведением возбуждения через АВ-узел или, редко, через другое дополнительное АВ соединение)

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1. СТ

Триггеры этой тахикардии могут быть физиологическими (эмоции, ФН, боль) или вторичными по отношению к патологическим состояниям (паническая атака, анемия, лихорадка, инфекция с дегидратацией, злокачественные новообразования, гипертиреоз, феохромоцитома, болезнь Кушинга, сахарный диабет с признаками вегетативной дисфункции, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, перикардит, шок, ХСН, аортальная или митральная регургитация), действие лекарств или иных химических веществ, таких как кофеин, амфетамины, каннабис, кокаин. ЭКГ в 12 отведениях демонстрирует морфологию зубца R и комплекса QRS, типичные для нормального СР.

Нефизиологическую СТ нужно отличать от других форм ПТ, например, ПТ из пограничной борозды, или от ри-ентри узловой СТ. В сомнительных случаях может быть показано внутрисердечное ЭФИ [7].

Механизм нефизиологической СТ остается малоизученным и, вероятно, имеет многофакторный характер. Тахикардии свойственна тенденция к устойчивости, большинство пациентов — молодые лица женского пола. Несмотря на ограниченную информацию о последствиях нефизиологической СТ, ее прогноз признается благоприятным, аритмия очень редко ассоциируется с КАА [8].

Пациенты с нефизиологической СТ имеют широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомной или малосимптомной тахикардии во время обычного физикального обследования до симптомов, приводящих к нетрудоспособности. Наиболее частой жалобой является учащенное сердцебиение, но возможны такие симптомы, как боли в грудной клетке, затруднение дыхания, головокружение; описываются также предобморочные состояния. Клинические и инструментальные методы обследования, проведенные в установленном порядке, позволяют выявить тахикардию, однако редко помогают установить диагноз. Важной является дифференциальная диагностика нефизиологической СТ с физиологической, обусловленной причинами, перечисленными выше. Наличие тревоги и депрессии также является возможной причиной СТ. Кроме того, следует исключить синдром постуральной ортостатической СТ, которая развивается при переходе из положения лежа на спине в вертикальное положение и не сопровождается ортостатической гипотензией. План обследования пациентов с подозрением на нефизиологическую СТ, помимо ЭКГ, включает холтеровское мониторирование сердечного ритма (для определения средней ЧСС, ее изменений в зависимости от активности, оценки соотношения ЧСС и симптомов), тест с ФН (для документирования неадекватной реакции ЧСС на минимальные ФН), трансторакальную эхокардиографию (для исключения структурной патологии сердца). Необходим общий анализ крови с оценкой уровня глюкозы и тиреоидных гормонов. Внутрисердечное ЭФИ, как правило, малоинформативно.

Синусовая узловая ри-ентри тахикардия возникает в результате циркуляции волны возбуждения с участием СУ и, в отличие от нефизиологической СТ, характеризуется приступообразным характером (сердцебиение, головокружение, иногда обморок). На ЭКГ форма зубцов Р' сходна с синусовыми. Диагноз может быть подтвержден с помощью внутрисердечного ЭФИ, которое показано пациентам с частыми или плохо переносимыми эпизодами тахикардии с неуточненным механизмом, не отвечающими на медикаментозную терапию.

Критерии диагностики синусовой узловой ри-ентри тахикардии [9]:

- рецидивирующая СТ, в отличие от нефизиологической СТ легко индуцируемая программируемой стимуляцией предсердий;

- внезапное резкое увеличение ЧСС, в отличие от постепенного увеличения при нефизиологической СТ;

- самая ранняя активация локализуется в зоне СУ выше пограничного гребня, как при СР;

- механизм аритмии демонстрируется независимо от проводимости АВ-узла;

- учащающая электростимуляция подтверждает наличие механизма ри-ентри;

- тахикардия может быть резко прекращена с помощью вагусных приемов, введения #трифосаденина, учащающей и программируемой электростимуляции предсердий.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии определяется как клинический синдром, обычно характеризующийся увеличением ЧСС ≥ 30 уд./мин в положении стоя в течение ≥ 30 сек (или ≥ 40 уд./мин у лиц в возрасте от 12 до 19 лет) и отсутствием ортостатической гипотонии (падения систолического АД > 20 мм рт.ст.). Распространенность синдрома постуральной ортостатической тахикардии составляет 0,2%, и он является наиболее распространенной причиной ортостатической непереносимости у молодых людей, причем большинство пациентов — в возрасте от 15 до 25 лет. Более 75% составляют женщины. Хотя долгосрочный прогноз синдрома постуральной ортостатической тахикардии плохо изучен, ~50% пациентов спонтанно выздоравливают в течение 1–3 лет. У пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии был описан ряд механизмов, включая дисфункцию вегетативной нервной системы, гиповолемию, гиперadrenergическую стимуляцию, диабетическую нейропатию, тревожность и нарушение сна.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии диагностируется во время 10-мин теста с активным ортостазом или теста с запрокидыванием головы при неинвазивном гемодинамическом мониторинге. При обследовании пациента с подозрением на синдром постуральной ортостатической тахикардии следует исключить другие причины СТ, такие как гиповolemия, анемия, гипертиреоз, тромбоэмболия легочной артерии или феохромоцитомы. Клинический анамнез должен быть сосредоточен на определении хронического состояния, возможных причин ортостатической тахикардии, модифицирующих факторов, влияющих на повседневную деятельность и потенциальных триггеров.

1.6.2. Фокусная (эктопическая) ПТ

Эта аритмия может проявляться учащенным сердцебиением (до 150–200 в 1 мин), одышкой, дискомфортом и болью в груди, редко пресинкопальным состоянием или обмороком, чаще бывает неустойчивой. Различить фокусную и макро-ри-ентри ПТ по поверхностной ЭКГ затруднительно. Наличие изоэлектрической линии между зубцами Р не исключает ри-ентри, особенно при наличии значительной кар-

диальной патологии или предшествующей процедуры обширной КА. Короткие эпизоды фокусной ПТ часто регистрируются во время холтеровского мониторирования сердечного ритма и редко проявляются клинической симптоматикой. Пациенты с фокусной ПТ обычно имеют благоприятный прогноз, за исключением постоянно-рецидивирующих форм, которые могут привести к КАА. Фокусная ПТ может возникать как при интактном миокарде, так и у пациентов с органическим заболеванием сердца. Развитию аритмии способствует гипокалиемия.

1.6.3. Полифокусная ПТ

При полифокусной ПТ ЧСС не слишком высокая, в связи с чем эта НЖТ часто носит асимптомный характер, а КАА развивается редко.

1.6.4. Макро-ри-ентри ПТ

ТП чаще встречается у мужчин (~80% случаев) [10] и возникает в клинических ситуациях, предрасполагающих также к ФП (пожилой возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, злоупотребление алкоголем, интенсивные спортивные нагрузки) [11, 12]. Примерно у 50% пациентов с ТП в качестве единственной аритмии в течение 8 лет наблюдения развивается ФП. С подобной частотой ФП возникает в отдаленном периоде после КА кавотрикуспидального перешейка при типичном ТП [13]. Типичное ТП может быть пароксизмальным или персистирующим, а клиническая картина в значительной степени зависит от ЧСС, которая в большинстве случаев составляет 130–160 уд./мин, в связи с чем, кроме ощущения сердцебиения, возможны гипотензия, стенокардия, ХСН, обморок. Развитие КАА является нередким следствием ТП, если оно продолжалось в течение нескольких недель или месяцев без существенных симптомов [14].

1.6.5. Пароксизмальная реципрокная АВУРТ

АВУРТ чаще наблюдается у женщин. Средний возраст дебюта заболевания составляет 32 года [15–17], но приступы сердцебиения могут появиться до 20 или после 50 лет [18]. АВУРТ обычно не связана со структурной патологией сердца. Важными характеристиками являются внезапное начало и такое же внезапное окончание приступа. Провоцирующими факторами могут быть ФН, эмоциональные расстройства, нарушения пищеварения или употребление алкоголя. Вагусные приемы урежают ЧСС и нередко купируют аритмию. Пароксизмы АВУРТ обычно более продолжительные, но более редкие (возникают еженедельно, ежемесячно или реже) в сравнении с фокусной ПТ [13]. Пациенты с этой НЖТ нередко описывают ощущения "дрожания рубашки" или "пульсации в шее" [19], которые могут быть связаны

с обратными потоками крови от сокращений правого предсердия при закрытом трикуспидальном клапане. Для АВУРТ характерна полиурия, связанная с более высоким давлением в правом предсердии, повышенным уровнем предсердного натрийуретического пептида [20]. Обмороки возникают редко, но жалобы на головокружение распространены достаточно широко. ЧСС при АВУРТ выше, когда эта аритмия индуцируется во время ФН [21], но сама по себе ЧСС не объясняет появление обмороков и пресинкопальных состояний. К ним более склонны пожилые больные, хотя у них ЧСС, как правило, ниже [22]. АД, особенно при высокой ЧСС, в наибольшей степени снижается в первые 10–30 сек от начала НЖТ и имеет тенденцию к восстановлению в течение последующих 30–60 сек, несмотря на минимальные изменения ЧСС [23]. Сокращение левого предсердия при закрытом митральном клапане может существенно нарушить легочный кровоток и привести к негативным нейрорегляторным сдвигам. При наличии органической кардиальной патологии не исключено развитие острой левожелудочковой недостаточности, а в редких случаях длительного сохранения АВУРТ — КАА.

1.6.6. Не-ри-ентри (автоматическая) узловая тахикардия

Фокусная АВ узловая тахикардия редко встречается в детском возрасте и еще реже у взрослых. Понятие "автоматическая узловая тахикардия" включает несколько отдельных клинических синдромов. Наиболее распространенные среди них — так называемая "врожденная АВ узловая фокусная тахикардия" и "послеоперационная АВ узловая фокусная тахикардия", которые наблюдаются исключительно у детей. Фокусная АВ узловая тахикардия, как правило, встречается в раннем юношеском возрасте. Ишемия миокарда, гипокалиемия, хроническая обструктивная болезнь легких и миокардит также являются сопутствующими состояниями для данной аритмии. Течение у взрослых более доброкачественное, чем у детей. Аритмия, как правило, провоцируется ФН или эмоциональным стрессом, может встречаться у пациентов без патологии сердца и у больных с врожденными пороками, такими как дефект межпредсердной и/или межжелудочковой перегородки. Пациенты чаще всего асимптомны. В отсутствие лечения может развиваться ХСН, особенно если тахикардия имеет постоянный характер.

1.6.7. Пароксизмальные АВРТ

АВРТ, характеризующиеся, так же как и АВУРТ, внезапным началом и окончанием, выявляются, как правило, в более молодом возрасте: средний возраст появления симптомов составляет 23 года [24]. Проявления аритмии могут включать не только документированные НЖТ (38% случаев) и ощущения приступообразного сердцебиения (22%), но также бо-

ли в груди (5%), обмороки (4%), ФП (0,4%), а в 0,2% внезапную сердечную смерть (ВСС) [25]. НЖТ влияют на качество жизни, которое варьирует в зависимости от частоты и продолжительности эпизодов аритмии, а также от того, появляются ли симптомы не только при ФН, но и в покое [24]. Пациенты с сопутствующими ССЗ, такими как ИБС, кардиомиопатия или порок сердца (с ХСН или без нее), с большей вероятностью будут испытывать одышку или дискомфорт/боль в груди, особенно при учащенном сердцебиении, например, >150 уд./мин. Жизнеугрожающей аритмией у пациентов с манифестирующим синдромом WPW является ФП/ТП. Если ДАВС имеет короткий антеградный рефрактерный период, то проведение импульсов на желудочки с высокой частотой во время ФП может привести к фибрилляции желудочков. ДАВС могут играть патофизиологическую роль в развитии ФП. Частота случаев ВСС среди пациентов с синдромом WPW варьирует от 0,15 до 0,39% при динамическом наблюдении от 3 до 10 лет.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния

Диагноз НЖТ устанавливается на основании жалоб пациента, данных анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований. В некоторых случаях могут быть использованы фармакологические пробы. Основой диагностики и дифференциальной диагностики НЖТ является регистрация электрокардиосигнала, способ которой определяется частотой возникновения и продолжительностью приступов сердцебиения, наличием расстройств гемодинамики и другими особенностями НЖТ.

2.1. Жалобы и анамнез

Клинические проявления НЖТ во многом обусловлены ЧСС, которая может быть весьма изменчивой. Важное значение имеют возраст, АД во время аритмии и результирующая перфузия органов, сопутствующие заболевания, порог возникновения симптомов у конкретного пациента. Больные, у которых развивалось учащенное сердцебиение, часто описывают симптомы, указывающие на вероятную НЖТ, но более точная диагностика требует тщательного обследования. Устойчивые НЖТ могут протекать бессимптомно, но обычно сопровождаются ощущением сердцебиения, дискомфортом или сдавлением в груди, одышкой, головокружением, полиурией (активация натрийуретического фермента), реже — потливостью, иногда — предобморочным состоянием или даже полной утратой сознания. При диагностике НЖТ необходимо дифференцировать ее симптомы от проявлений панических

и тревожных расстройств, постуральной ортостатической тахикардии [26]. Нерегулярное сердцебиение может быть связано с экстрасистолой, ФП, нерегулярной формой ТП или полифокусной ПТ. В отличие от пароксизмальной ФП, которая часто протекает бессимптомно, пароксизмальные НЖТ обычно симптомны [27], хотя симптомы могут быть минимальными. Диспноэ или другие клинические признаки и симптомы ХСН могут встречаться, когда у пациента имеется КАА. Головокружение в сочетании с НЖТ встречается нередко, хотя предобморочные состояния и/или обмороки встречаются реже и, как правило, связаны с возникновением аритмии у пожилых пациентов [28]. При манифестирующем синдроме WPW НЖТ могут стать причиной ВСС. Указания на симптомы, предположительно обусловленные НЖТ, обычно выявляются уже при расспросе пациента, до регистрации аритмии на ЭКГ. Тщательный сбор анамнеза болезни должен включать описание клинической картины аритмии: частоты и продолжительности ее эпизодов, ЧСС, возможных триггеров аритмии.

2.2. Физикальное обследование

У пациентов с имеющейся или предполагаемой НЖТ необходимо оценивать антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии, индекс массы тела), температуру тела, наличие и распространенность отеков, АД, характеристики пульса (частота и регулярность, наполнение), состояние шейных вен (набухание, пульсация) и щитовидной железы (пальпация для определения размеров, подвижности и болезненности). Всем больным необходима аускультация сердца.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

В большинстве случаев НЖТ являются осложнением какого-либо ССЗ. Лабораторные исследования должны соответствовать диагностическому поиску при определении основного заболевания

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения у всех пациентов с НЖТ для исключения сопутствующих заболеваний и осложнений лечения [29].

РКО Пас (УДД 4, УУР С)

- **Рекомендуется** проведение исследований уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты, тиреотропного гормона в крови у всех пациентов с НЖТ в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения для исключения сопутствующих заболеваний и осложнений лечения [29].

РКО Пас (УДД 4, УУР С)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** регистрация ЭКГ всем пациентам с подозрением на НЖТ для подтверждения или исключения аритмии [30-32].

РКО IC (УДД 5, УУР C)

Основным диагностическим исследованием, применяемым при обследовании и лечении пациентов с НЖТ, является ЭКГ. Алгоритм дифференциальной диагностики НЖТ, основанный на оценке их регулярности, а также количества и соотношения зубцов Р и QRS-комплексов на ЭКГ, представлен в Приложении Б-1.

При физиологической, нефизиологической и ригидной узловой СТ ЭКГ в 12 отведениях демонстрирует морфологию зубца Р, типичную для нормального СР: волна Р положительна в отведениях I, II и aVF и двухфазна/отрицательна в отведении V1. Признаком СТ являются данные анамнеза или холтеровского мониторирования сердечного ритма, указывающие на постепенное увеличение и снижение ЧСС, т.е. на непароксизмальный характер тахикардии. Можно также рассматривать тест на толерантность к ФН для регистрации повышенной ЧСС или реакции АД. Если подозревается ри-ентри в области СУ, может потребоваться внутрисердечное ЭФИ. При фокусной (эктопической) ПТ решающее значение для диагностики имеет идентификация зубцов Р', отличающихся от синусовых, с изоэлектрическими интервалами между ними. В зависимости от АВ проводимости и частоты ритма ПТ зубцы Р могут скрываться в комплексах QRS или зубцах Т. Внутривенное введение #трифосаденина иногда способно прекращать фокусную ПТ, но почти всегда — замедлять ритм желудочковых сокращений [30]. Диагноз ПТ становится очевидным, когда частота желудочковых сокращений низкая и количество зубцов Р' явно больше, чем комплексов QRS. Наличие мономорфных зубцов Р' в сочетании со стабильной длиной цикла тахикардии помогает исключить ФП. Предположить повышенную активность эктопического очага в качестве механизма ПТ можно при наблюдении постепенного увеличения ЧСС после возникновения аритмии (феномен "разогрева"), а также постепенного снижения ЧСС перед прекращением ПТ (феномен "охлаждения").

Это несвойственно таким НЖТ, как АВУРТ и АВРТ. Для определения источника ПТ при структурно нормальном сердце и в отсутствие предшествующей КА применяются обычные ЭКГ-критерии диагностики [31]. Отрицательный зубец Р' в отведениях I и aVL указывает на происхождение ПТ из левого предсердия и, следовательно, необходимость доступа в него для КА. При отрицательном Р' в отведении V1 источник или выход волны возбуждения находится в латеральной стенке правого предсердия, в то время как двухфазные или положительные зубцы Р' указывают на источник ПТ

в межпредсердной перегородке. Отрицательные зубцы Р' в нижних отведениях ЭКГ предполагают каудальное, тогда как положительные зубцы Р' в этих отведениях указывают на верхнее расположение источника ПТ. О полифокусной ПТ говорят при регистрации на ЭКГ во время аритмии зубцов Р' трех и более морфологий при разных интервалах сцепления. При полифокусной ПТ ритм всегда неправильный вследствие нерегулярного АВ проведения, интервалы PP, PR и RR меняются, поэтому ее необходимо дифференцировать с ФП. При АВУРТ на ЭКГ сохраняется нормальная продолжительность комплекса QRS (<120 мс), исключая случаи aberrантной проводимости из-за блокады ножки пучка Гиса, чаще правой. При типичной форме АВУРТ, называемой "медленно-быстрой" ("slow-fast"), ретроградные зубцы Р' постоянно связаны с комплексами QRS и сливаются с ними, реже определяются в конце QRS-комплекса. При чреспищеводной или эндокардиальной регистрации ЭКГ время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий составляет 70 мс и менее. При более редко встречающейся атипичной "быстро-медленной" ("fast-slow") АВУРТ хорошо видны отрицательные зубцы Р' в отведениях II, III, aVF и V6, а также положительные Р' в V1 перед QRS-комплексом (RP'-интервал больше Р'R, или тахикардия с длинным RP'). Во время атипичной "медленно-медленной" ("slow-slow") АВУРТ, встречающейся в казуистических случаях, аналогичные зубцы Р' регистрируются в середине цикла тахикардии: интервал RP' примерно равен интервалу Р'R [9]. Время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий — >70 мс. АВУРТ — единственная АВ тахикардия с механизмом макро-ри-ентри, при которой возможно АВ проведение 2:1 на желудочки (с локализацией блокады ниже АВ-узла). Для не-ри-ентри (автоматической) узловой тахикардии характерны короткий интервал RP' (при проведении возбуждения 1:1) или АВ диссоциация. Изредка тахикардия может быть нерегулярной и напоминать ФП. Отличительная черта фокусной узловой тахикардии — ее происхождение из АВ-узла или пучка Гиса. Это местонахождение начала аритмии приводит к возникновению разных ЭКГ-признаков, поскольку для существования аритмии не требуется участия ни предсердий, ни желудочков. ЧСС обычно от 110 до 250 уд./мин, комплексы QRS узкие или с морфологией типичной блокады ножек пучка Гиса. Изолированные скрытые узловые экстрасистолы, которые не проводятся на желудочки, могут вызывать эпизоды АВ блокады, приводя к интермиттирующей рефрактерности АВ-узла. При внутрисердечном ЭФИ каждому желудочковому потенциалу предшествует потенциал пучка Гиса. Считается, что электрофизиологическим механизмом такой аритмии являются либо патологический автоматизм, либо триггерная активность, обусловленные бета-адренергической стимуляцией и блокадой кальциевых каналов.

Из числа макро-ри-ентри ПТ чаще всего встречается ТП. Оно относится к ПТ, обусловленным циркуляцией волны возбуждения по обширной петле (макро-ри-ентри), как правило, вокруг крупных анатомических структур в правом или левом предсердии. Обычно ТП проявляется на ЭКГ волнами F ("зубья пилы") с правильным ритмом и частотой 240-350 в 1 мин, с наибольшей амплитудой в отведениях II, III, aVF, отсутствием изоэлектрической линии. В этих отведениях ЭКГ при циркуляции импульсов вокруг трикуспидального клапана против часовой стрелки регистрируются отрицательные, а по часовой стрелке — положительные волны F. После КА или хирургической операции наличие рубцов миокарда предсердий обуславливает дополнительные нарушения электрического проведения (блокады), что приводит к нетипичной манифестации ТП на ЭКГ [32] и, напротив, при макро-ри-ентри тахикардии из левого предсердия может регистрироваться ЭКГ-картина, сходная с типичным ТП [33]. Диагноз ТП устанавливается путем оценки электрической активности предсердий, которая часто затруднена из-за наложения на волны F комплексов QRS и зубцов T, но облегчается путем применения вагусных приемов или внутривенного введения #трифосаденина, вызывающих транзиторную АВ блокаду. У пациентов, получавших антиаритмические препараты (ААП) IA или IC классов для предупреждения ФП, может появляться ТП с низкой частотой активации предсердий (200 в 1 мин и менее), но с АВ проведением 1:1, часто с расширением QRS, имитирующим желудочковую тахикардию [34]. Термины "атипичное ТП" и "макро-ри-ентри ПТ" применяются к реципрокным аритмиям, не связанным с кавотрикуспидальным перешейком и пограничным гребнем, независимо от формы ЭКГ. Но эти определения могут использоваться и для обозначения истмус-зависимого макро-ри-ентри в предсердии при ЭКГ, не соответствующей типичному ТП [35]. Атипичное ТП/макро-ри-ентри ПТ встречаются после хирургической атриотомии у больных с пороками сердца, после КА или при продолжающейся медикаментозной антиаритмической терапии (ААТ) ФП [36]. Возможна циркуляция макро-ри-ентри в правом или левом предсердии с регистрацией на ЭКГ волн F необычной формы и даже их отсутствием. Для точной диагностики типа ТП требуется проведение внутрисердечного ЭФИ, во время которого возможна индукция и прекращение ТП электрическими стимулами.

АВРТ — группа НЖТ по механизму макро-ри-ентри с участием нормальной проводящей системы (АВ-узел, система Гиса-Пуркинье) и аномальных путей проведения возбуждения. Большинство аномальных проводящих путей, являющихся причиной предвозбуждения желудочков, составляют ДАВС с быстрым проведением импульсов, формирующие синдром WPW, включающий [9]:

- 1) укорочение интервала PR <120 мс;
- 2) расширение комплекса QRS >120 мс;

3) регистрацию в начале зубца R так называемой дельта-волны;

4) рецидивы НЖТ.

Возможны следующие варианты НЖТ:

- 1) АВРТ ортодромная;
- 2) АВРТ антидромная;
- 3) пароксизмальная ФП/ТП с антеградным проведением возбуждения по ДАВС.

При отсутствии НЖТ у больных с признаками предвозбуждения желудочков констатируют наличие ЭКГ-феномена WPW. Большинство ДАВС (~60%) проводит импульсы как антеградно, так и ретроградно, часть из них способны к проведению только в ретроградном (17-37% случаев) или только в антеградном направлении (<5%) [37]. Как уже было написано выше, ДАВС, преждевременно проводящее возбуждение антеградно в покое при СР, называется "манифестирующим"; ДАВС, способное только к ретроградной проводимости, "скрытым". Иногда выделяют "латентные" ДАВС, демонстрирующие предвозбуждение желудочков на ЭКГ только при замедлении АВ проведения. В отличие от классических ДАВС, скорость проведения по которым постоянна, тракт Махайма почти всегда латентный и проводит возбуждение с переменной скоростью только антеградно [38]. У 10-12% пациентов выявляют множественные ДАВС с различными свойствами. ЧСС при ортодромной АВРТ обычно составляет 150-250 уд./мин. Эта НЖТ характеризуется следующими особенностями ЭКГ [9]:

1. интервал RP' короче P'R;
2. комплекс QRS нормальной продолжительности без признаков предвозбуждения;
3. увеличение продолжительности комплекса QRS возможно за счет функциональной блокады ножки пучка Гиса, обычно с той же стороны, где расположено ДАВС, особенно у пациентов моложе 40 лет;
4. депрессия сегмента ST;
5. при чреспищеводной или эндокардиальной регистрации ЭКГ время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий превышает 70 мс.

Антидромная АВРТ встречается примерно у 5% пациентов с синдромом WPW, наблюдается при функционирующих трактах Махайма, наличие которых может быть установлено только при внутрисердечном ЭФИ или по типичной ЭКГ. Волна возбуждения распространяется антеградно через ДАВС, а ретроградно — через АВ-узел или другое ДАВС, обычно расположенное с противоположной стороны, что обеспечивает достаточное время для выхода из состояния рефрактерности элементов петли ри-ентри. Антидромная АВРТ обычно имеет ЧСС 150-200 уд./мин, а также следующие особенности ЭКГ [9]:

1. интервал RP' существенно больше интервала P'R и длиннее половины цикла тахикардии (зубец P'

обычно трудно определить из-за наложения на сегмент ST-T);

2. широкий комплекс QRS (из-за выраженного предвозбуждения желудочков).

ЭКГ в 12 стандартных отведениях необходима не только для диагностики НЖТ, но и для контроля эффективности и безопасности ААТ и КА. Для выявления и идентификации НЖТ может потребоваться использование других ЭКГ методик: суточного (много-суточного) холтеровского мониторирования сердечного ритма, носимых и имплантируемых "регистраторов кардиологических событий" и т.д. Для выявления эпизодов частого предсердного ритма может быть использована диагностическая информация, получаемая при оценке работы имплантируемых антиаритмических устройств (электрокардиостимуляторов*** и кардиовертеров-дефибрилляторов***). В ряде случаев необходимо неинвазивное или внутрисердечное ЭФИ. Помимо ЭКГ, при обследовании пациентов с имеющейся или предполагаемой НЖТ могут потребоваться другие методы обследования. Наиболее важным из них является трансторакальная эхокардиография, помогающая в выявлении структурных изменений сердца, в том числе — КАА. В числе прочих методов — проба с ФН, вагусные приемы, пассивная ортостатическая проба (тилт-тест) и т.д.

• Пациентам, у которых анамнез или физикальные данные позволяют предположить НЖТ, для подтверждения ее наличия рекомендуется использовать регистрацию ЭКГ и/или какой-либо другой метод регистрации электрокардиосигнала (суточное или много-суточное холтеровское мониторирование сердечного ритма, носимый или имплантируемый "регистратор событий" и др.) [39-55].

РКО IV (УДД 2, УУР В)

• Изучение диагностической информации имплантируемых антиаритмических устройств (электрокардиостимуляторов*** и кардиовертеров-дефибрилляторов***) **рекомендуется** у пациентов для выявления эпизодов частого предсердного ритма [56-61].

РКО IV (УДД 4, УУР С)

• У больных, получающих ААТ, **рекомендуется** регулярная регистрация ЭКГ в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование сердечного ритма для оценки ее эффективности и безопасности [62-69].

РКО IC (УДД 2, УУР В)

• Пациентам с НЖТ для оценки размеров и функции предсердий и желудочков, а также насосной функции сердца **рекомендуется** проведение трансторакальной эхокардиографии [70-78].

РКО IIaC (УДД 4, УУР С)

2.5. Иные диагностические исследования

• В тех случаях, когда электрофизиологический механизм НЖТ неочевиден, а ЭКГ для дифференциальной диагностики недостаточно, **рекомендуется** для

уточнения диагноза при обследовании пациентов использовать ЭКГ с применением лекарственных препаратов — тест с #трифосаденином, 10-20 мг внутривенно, болюсом [79-84].

РКО IV (УДД 1, УУР В)

Комментарии. Лекарственный тест с внутривенным введением #трифосаденина, так же как и проведение вагусных маневров, может иметь важное значение при дифференциальной диагностике НЖТ. Купирование тахикардии с зубцом P', расположенным после комплекса QRS, предполагает наличие АВРТ или АВУРТ. ПТ чаще всего нечувствительна к #трифосаденину. Трансформация в тахикардию с АВ блокадой фактически указывает на ПТ или ТП, в зависимости от интервала P-P или F-F, исключает АВРТ и делает АВУРТ маловероятной. В России с целью дифференциальной диагностики НЖТ и восстановления СР при некоторых из них используется #трифосаденин, представляющий собой аденозин + 3 фосфатные группы. При введении он быстро метаболизируется в аденозин. Алгоритм дифференциальной диагностики НЖТ, основой которого являются результаты внутривенного введения #трифосаденина на фоне тахиаритмии, представлен в Приложении Б-2.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение НЖТ включает в себя меры по восстановлению СР при пароксизме тахикардии, длительную медикаментозную терапию и хирургическое (интервенционное) лечение. Сведения о дозах и схемах парентерального введения ААП для купирования НЖТ или контроля ЧСС, их возможных побочных действиях представлены в Приложении А3-1.

3.1. Неотложная терапия наджелудочковых тахикардий

• При восстановлении СР у гемодинамически стабильных пациентов с НЖТ **рекомендуется** регистрация ЭКГ с целью перманентного контроля эффективности и безопасности лечения [85-93].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

Комментарии. Низкий уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств обусловлены настолько очевидной и необсуждаемой необходимостью регистрации ЭКГ при купировании НЖТ, что доказательная база в доступной литературе оказалась весьма ограниченной.

3.1.1. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с узкими (≤120 мс) QRS-комплексами

• Для купирования НЖТ неясного генеза с узкими комплексами QRS у гемодинамически нестабильных

пациентов **рекомендуется** использовать синхронизированную электроимпульсную терапию (ЭИТ) [94-97].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- Для купирования НЖТ неясного генеза с узкими комплексами QRS у гемодинамически стабильных пациентов **рекомендуются** вагусные приемы [98, 99].

ЕОК IV (УДД 2, УУР А)

- Для купирования НЖТ неясного генеза при неэффективности вагусных приемов пациентам со стабильной гемодинамикой **рекомендуется** внутривенное введение ААП. Препаратом выбора является #трифосаденин в дозе 10-20 мг внутривенно, болюсом [79-81].

ЕОК IV (УДД 1, УУР В)

- При неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина для восстановления СР пациентам **рекомендуется** внутривенное введение верапамила** [79, 81, 100-102].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР В)

- При неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина для восстановления СР пациентам **рекомендуется** внутривенное введение бета-адреноблокаторов: эсмолол или метопролол** [103-106].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР С)

- При неэффективности ААП для восстановления СР или контроля ЧСС пациентам **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [95, 96].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

Комментарии. В некоторых случаях (например, при впервые возникшем приступе сердцебиения) конкретный электрофизиологический механизм НЖТ с узкими QRS-комплексами остается неизвестным. Выбору оптимального лечения могут помочь следующие сведения о пациенте: его пол и возраст; состояние гемодинамики; наличие или отсутствие таких острых заболеваний, как нестабильная стенокардия (острый коронарный синдром), тромбоэмболия ветвей легочной артерии, расслоение аорты, инсульт; имеющиеся ССЗ; наличие или отсутствие эпизодов НЖТ в анамнезе; сведения о предшествующих способах восстановления СР и другом лечении (если пароксизм не первый); продолжительность настоящего пароксизма. Алгоритм ургентного лечения НЖТ с узкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза представлен в Приложении Б-3.

Наиболее известными являются такие вагусные приемы, как проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса (только с одной стороны!), погружение лица в холодную воду и т.д., влияющие на АВ проводимость. Их лучше проводить в положении "лежа", с приподнятыми ногами. Продолжительность тестов обычно составляет 15-20 сек [98, 99, 102]. Менее известными, но, возможно, более эффективными вагусными приемами являются надавливание пальцами на корень языка, надавливание кулаком на область солнечного сплетения. Малоэффективен рефлекс Ашнера (надавливание на глазные яблоки). Самый

простой вагусный маневр — задержка дыхания на максимально глубоком вдохе.

Преимуществами #трифосаденина, наряду с высокой эффективностью, является быстрое начало действия и короткий период полувыведения. Противопоказаниями к введению #трифосаденина являются тяжелая бронхиальная астма и стенокардия. При введении препарата возможны кратковременные побочные действия: прилив крови к голове (лицу), бронхоспазм, АВ блокада, о которых пациента необходимо предупредить. Больным, получающим теофиллин, могут потребоваться более высокие дозы препарата. Дипиридамол потенцирует действие #трифосаденина. Карбамазепин** может усугублять вызываемую им АВ блокаду. Препарат способен провоцировать ФП, как правило, кратковременную, но она может оказаться жизнеопасной при синдроме предвозбуждения желудочков.

3.1.2. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами

При тахикардиях с широкими QRS-комплексами не всегда представляется возможным быстро идентифицировать их как наджелудочковые или желудочковые. Характер неотложной терапии при таких тахикардиях должен зависеть от их гемодинамической значимости.

Алгоритм ургентного лечения

НЖТ с широкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза представлен в Приложении Б-4.

- Гемодинамически нестабильным пациентам при тахикардиях неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [94-96, 107].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- У гемодинамически стабильных пациентов при тахикардиях неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами в начале лечения **рекомендуется** проведение вагусных приемов [98, 99, 102].

ЕОК IC (УДД 2, УУР В)

- При неэффективности вагусных приемов и отсутствии признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ покоя пациентам с тахикардией неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами **рекомендуется** внутривенное введение #трифосаденина в дозе 10-20 мг внутривенно, болюсом [81, 108, 109].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР С)

- При неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина пациентам с тахикардией неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами **рекомендуется** внутривенное введение прокаинамида** [110].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР А)

- При неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина пациентам с тахикардией неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами

рекомендуется рассмотреть возможность внутривенного введения амиодарона** [110].

ЕОК IIbV (УДД 2, УУР А)

- При неэффективности ААТ для восстановления СР пациентам с тахикардией неясного генеза с широкими (>120 мс) QRS-комплексами **рекомендуется** использование синхронизированной ЭИТ [94-96, 107].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- Верапамил** **не рекомендуется** для ургентного лечения пациентов с тахикардиями с широкими QRS-комплексами неизвестной этиологии [111-113].

ЕОК IIIbV (УДД 4, УУР С)

3.1.3. Неотложная терапия при нерегулярных тахикардиях с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей)

- Синхронизированная электрическая кардиоверсия для восстановления СР **рекомендована** всем пациентам с нерегулярной тахикардией с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей) и нестабильной гемодинамикой [94, 107].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- **Рекомендуется** внутривенное введение прокаинамида** для восстановления СР у пациентов с нерегулярной тахикардией с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей) [114, 115].

ЕОК IIaV (УДД 4, УУР С)

- **Рекомендуется** рассмотреть возможность внутривенного введения пропафенона** для восстановления СР у пациентов с нерегулярной тахикардией с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей) [116, 117].

ЕОК IIbV (УДД 4, УУР С)

- **Рекомендуется** выполнение синхронизированной ЭИТ, если не удастся восстановить СР или контролировать ЧСС медикаментозно у пациентов с нерегулярной тахикардией с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей) [94-96, 107].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- **Не рекомендуется** внутривенное введение амиодарона** для восстановления СР у пациентов с нерегулярной тахикардией с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей) [118-121].

ЕОК IIIbV (УДД 4, УУР С)

Комментарии. *Нерегулярная тахикардия с широкими комплексами QRS характерна для ФП с антеградным проведением возбуждения по ДАВС. Редко полиморфная желудочковая тахикардия и, очень редко, мономорфная желудочковая тахикардия могут иметь нерегулярный цикл тахикардии. Электрическая кардиоверсия является методом выбора для лечения нерегулярной тахикардии с синдромом предвозбуждения, ассоциированной*

с нестабильной гемодинамикой. Тактика лечения желудочковой тахикардии приводится в рекомендациях по лечению желудочковых аритмий.

*#Трифосаденин следует применять с осторожностью из-за высокого риска развития тахисистолической ФП [84, 122, 123]. Вследствие того, что ФП с высокой ЧСС может трансформироваться в фибрилляцию желудочков, ЭИТ всегда должна быть доступной. При ортодромной и антидромной тахикардиях медикаментозная терапия должна быть направлена на один из компонентов контура тахикардии: АВ-узел (бета-адреноблокаторы, верапамил**) [124-126], ДАВС (прокаинамид**, пропафенон**) [127, 128]. Антидромная АВРТ представляет собой злокачественный вариант синдрома WPW из-за быстро проводящего ДАВС [129], поэтому необходимо применять ААП, влияющие на ДАВС. При ФП, ассоциированной с ДАВС, следует избегать любых препаратов, влияющих на АВ-узел (#трифосаденин, верапамил**, бета-адреноблокаторы или дигоксин**), поскольку они могут способствовать переходу ФП в фибрилляцию желудочков [128, 129]. При ФП с проведением по ДАВС внутривенный амиодарон** может оказаться не столь безопасным, как считалось ранее, т.к. он замедляет проведение возбуждения в АВ-узле, способствуя преимущественному проведению по ДАВС, что увеличивает риск развития фибрилляции желудочков [118-121]. Алгоритм неотложной терапии ФП при наличии предвозбуждения желудочков представлен в Приложении Б-5.*

3.2. Лечение отдельных вариантов наджелудочковых тахикардий

Сведения о дозах и схемах приема ААП, их побочных эффектах и противопоказаниях представлены в Приложении А3-2.

3.2.1. Лечение СТ

Нефизиологическая СТ

- **Рекомендуется** оценка (выявление) и, при возможности, лечение обратимых причин у пациентов с нефизиологической СТ [8, 130-132].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

- #Ивабрадин**, в дозе 2,5-7,5 мг дважды в сутки, в качестве монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами, **рекомендуется** для лечения симптомных пациентов с нефизиологической СТ [133-138].

ЕОК IIaV (УДД 4, УУР С)

- Бета-адреноблокаторы **рекомендуются** для лечения симптомных пациентов с нефизиологической СТ [8, 134].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

Синусовая узловая ри-ентри тахикардия

- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце (верапамил**, #дилти-

азем 30-90 мг 3 раза/сут., 120-180 мг 2 раза/сут., 120-540 мг 1 раз/сут.) в отсутствие ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ симптомным пациентам с синусовой узловой ри-ентри тахикардией [9, 139].

ЕОК ПЬС (УДД 4, УУР С)

- КА **рекомендуется** симптомным пациентам с синусовой узловой ри-ентри тахикардией при неэффективности медикаментозной терапии [140-142].

ЕОК ПаС (УДД 4, УУР С)

Синдром постуральной ортостатической тахикардии

- Пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии с целью редуцирования симптомов **рекомендуются** регулярные постепенно возрастающие ФН [143-145].

ЕОК ПаВ (УДД 2, УУР С)

- Пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии с целью редуцирования симптомов **рекомендуется** рассмотреть возможность ежедневного употребления воды в количестве 2-3 л и более, а также 10-12 г натрия хлорида [7, 146].

ЕОК ПЬС (УДД 5, УУР С)

- Пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии с целью редуцирования симптомов **рекомендуется** рассмотреть возможность применения небольших доз неселективных бета-адреноблокаторов [143, 147-149].

ЕОК ПЬВ (УДД 2, УУР С)

- Пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии с целью редуцирования симптомов **рекомендуется** рассмотреть возможность применения #ивабрадина** в дозе 2,5-7,5 мг дважды в сут. [150].

ЕОК ПЬС (УДД 4, УУР С)

Комментарии. При нефизиологической СТ до начала медикаментозного лечения целесообразна коррекция образа жизни: тренировки, увеличение объема потребляемой жидкости и ограничение в использовании препаратов, стимулирующих работу сердца. Прогноз при нефизиологической СТ благоприятный, поэтому лечение направлено на уменьшение симптомов и не является обязательным. Бета-адреноблокаторы могут использоваться в течение длительного времени, однако часто требуется применение больших доз с вероятностью развития побочных эффектов. Могут применяться также блокаторы кальциевых каналов, но эффективные дозы препаратов нередко осложняются развитием гипотензии. Эффективность и безопасность назначения селективного блокатора "нейсмекерного" тока (I_f) в СА миоцитах #ивабрадина** при нефизиологической СТ пока не имеет достаточной доказательной базы. Препарат противопоказан при беременности или кормлении грудью. Использование #ивабрадина** следует избегать при одновременном применении пациентами ингибиторов СYP3A4 (верапамила**, #дилтиазема, кларитромицина**, грейпфрутового сока и др.). В случаях диагностики ри-ентри тахикардии в СА области медикаментозное лечение носит эмпирический характер, данные

клинических исследований отсутствуют. Верапамил** и амиодарон** достаточно эффективны, в отличие от бета-адреноблокаторов. При отсутствии эффекта или невозможности медикаментозной терапии может быть выполнено КА субстрата тахикардии.

При синдроме постуральной ортостатической тахикардии в первую очередь должно быть использовано немедикаментозное лечение. Оно включает в себя отмену препаратов, которые могут приводить к тахикардии, увеличение объема циркулирующей крови (потребление достаточного количества соли и жидкости), снижение венозного возврата (использование компрессионного трикотажа) и ограничение времени нахождения в душных помещениях. Пациентам может быть предложена программа регулярных дозированных ФН. Тренировки не следует проводить в вертикальном положении: возможны гребля и плавание. Пациенты с признаками гиповолемии должны выпивать 2-3 л воды в день, а потребление соли при переносимости должно быть увеличено до 10-12 г в день. При отсутствии должного эффекта от нефармакологических методов могут быть использованы небольшие дозы бета-адреноблокаторов. Неселективные бета-адреноблокаторы предпочтительнее, поскольку дополнительно блокируют эпинефрин-опосредованную бета-2-вазодилатацию. Также может быть предложен прием #ивабрадина в дозе 2,5-7,5 мг дважды в сутки. Алгоритм лечения СТ представлен в Приложении Б-6.

3.2.2. Лечение фокусной ПТ

- Пациентам с фокусной ПТ и нестабильной гемодинамикой для восстановления СР **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [94-97].

ЕОК ИВ (УДД 4, УУР С)

- При стабильной гемодинамике у пациентов с фокусной ПТ **рекомендуется** внутривенное введение #трифосаденина в дозе 10-20 мг болюсом [79-81].

ЕОК ПаВ (УДД 1, УУР В)

- При неэффективности #трифосаденина у пациентов с фокусной ПТ **рекомендуется** внутривенное введение бета-адреноблокаторов: эсмолол или метопролол** в отсутствие декомпенсированной ХСН [103-105].

ЕОК ПаС (УДД 4, УУР С)

- При неэффективности #трифосаденина у пациентов с фокусной ПТ **рекомендуется** внутривенное введение селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце (верапамил**) в отсутствие гипотензии или ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [79, 81].

ЕОК ПаС (УДД 4, УУР С)

- При отсутствии успеха предшествующего лечения у пациентов с фокусной ПТ **рекомендуется** для восстановления СР рассмотреть возможность внутривенного введения пропафенона** [151].

ЕОК ПЬС (УДД 5, УУР С)

• При отсутствии успеха предшествующего лечения у пациентов с фокусной ПТ для восстановления СР **рекомендуется** рассмотреть возможность внутривенного введения амиодарона** [119].

ЕОК ПбС (УДД 5, УУР С)

• При неэффективности ААТ для восстановления СР или контроля ЧСС у пациентов с фокусной ПТ **рекомендуется** использование синхронизированной ЭИТ [95, 96].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

• У пациентов с фокусной ПТ для устранения аритмии **рекомендуется** выполнение КА очага ПТ, особенно если она рецидивирующая или приводит к развитию КАА, в опытных центрах с использованием навигационных систем картирования [152–157].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

• У пациентов с фокусной ПТ для длительного лечения рекомендуется назначение бета-блокаторов или селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце (верапамил** или #дилтиазем 30–90 мг 3 раза/сут., 120–180 мг 2 раза/сут., 120–540 мг 1 раз/сут. при отсутствии ХСН с низкой ФВ ЛЖ), или пропафенона**, или флекаинида (при отсутствии структурной патологии сердца и/или ХСН), если выполнение КА нежелательно или неосуществимо [9, 139, 158, 159].

ЕОК IIaС (УДД 4, УУР С)

• Пациентам с фокусной ПТ для длительного лечения **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения #ивабрадина** в дозе 2,5–7,5 мг дважды в сут., в т.ч. с бета-адреноблокаторами, если предшествующее лечение было неэффективным [160, 161].

ЕОК ПбС (УДД 4, УУР С)

• Пациентам с фокусной ПТ для длительного лечения **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения амиодарона**, если предшествующее лечение было неэффективным [162, 163].

ЕОК ПбС (УДД 4, УУР С)

Комментарии. Для восстановления СР или контроля ЧСС используются бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов. #Трифосаденин способен купировать ПТ с механизмом задержанной постдеполяризации, но часто тахикардия продолжается на фоне развивающейся АВ блокады. ААП IA, IC и III классов могут быть эффективны, увеличивая рефрактерность и подавляя автоматизм. Амиодарон** может быть использован для восстановления СР или контроля ЧСС, но замедление ЧСС нередко недостаточно у пациентов с выраженной ХСН. При нестабильной гемодинамике может быть выполнена ЭИТ, однако тахикардия часто рецидивирует. Алгоритм ургентного лечения фокусных ПТ представлен в Приложении Б–7.

Внутривенное введение пропафенона** противопоказано пациентам с ИБС и другими органическими заболеваниями сердца. Он также увеличивает продолжительность QTc-интервала, но значительно меньше, чем ААП III класса.

Метод выбора при рецидивирующей фокусной ПТ — КА. Определяющей при интервенционном лечении является верификация механизма ПТ (макро-ри-ентри или фокусная активность). В случаях фокусной ПТ из устьев легочных вен предпочтительна изоляция всех вен. Эффективность КА составляет 75–100%. Опытным центром считается центр, где проводится не менее 300 процедур в год по лечению тахиаритмий.

Блокаторы кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы могут быть достаточно эффективны с минимальным риском побочных эффектов и являются препаратами первой линии. При отсутствии эффекта возможно использование препаратов IC класса. Может быть предложен прием #ивабрадина** в дозе 2,5–7,5 мг дважды в сутки, особенно в сочетании с бета-адреноблокаторами. Имеется опыт применения амиодарона** у детей и молодых пациентов. Теоретически он должен быть препаратом выбора при наличии выраженной дисфункции ЛЖ, однако его длительное применение ограничено риском развития побочных эффектов. Алгоритм лечения фокусной ПТ представлен в Приложении Б–8.

В России зарегистрированы отсутствующие в рекомендациях ЕОК, но достаточно эффективные ААП IC класса диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин, лаптаконитина гидробромид** и его лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, которые могут быть использованы по тем же показаниям, что и другие ААП IC класса (пропафенон**, флекаинид).

3.2.3. Лечение полифокусной ПТ

Основой терапии при полифокусной ПТ должно быть лечение основного заболевания. Может оказаться полезным внутривенное введение препаратов магния, в т.ч. в тех случаях, когда содержание магния не снижено. ААТ в целом недостаточно эффективна. Лечение часто сводится к замедлению проведения возбуждения по АВ-узлу для контроля ЧСС.

• Лечение основного заболевания **рекомендуется** больным с полифокусной ПТ для модификации субстрата аритмии [164].

ЕОК IC (УДД 5, УУР С)

• Пациентам с симптомной полифокусной ПТ **рекомендуется** внутривенное введение бета-адреноблокаторов в отсутствие декомпенсированной ХСН или селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце (верапамил**) в отсутствие гипотензии или ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [165, 166].

ЕОК IIaВ (УДД 2, УУР В)

• Пероральный прием селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце для длительного лечения **рекомендуется** пациентам с рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ в отсутствие ХСН с низкой ФВ ЛЖ [165–167].

ЕОК IIaВ (УДД 2, УУР В)

• Селективные бета-адреноблокаторы для длительного лечения **рекомендуются** пациентам с рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ [168].

ЕОК IIaB (УДД 4, УУР С)

• КА АВ-узла с имплантацией антиаритмического устройства (электрокардиостимулятора***, предпочтительно бивентрикулярного или со стимуляцией проводящей системы сердца — пучка Гиса или левой ножки пучка Гиса) **рекомендуется** при симптомной рецидивирующей полифокусной ПТ, рефрактерной к медикаментозной терапии [169].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР С)

Комментарии. Некоторой эффективностью при полифокусной ПТ обладает верапамил**, но он не может быть использован в лечении пациентов с дисфункцией ЛЖ, дисфункцией СУ или нарушениями АВ проведения. Другим препаратом для контроля ЧСС является метопролол**. При неуспехе медикаментозной терапии, особенно при формировании КАА, возможна КА АВ-узла с имплантацией антиаритмического устройства (электрокардиостимулятора***) для контроля ЧСС.

3.2.4. Лечение макро-ри-ентри ПТ

• Пациентам с ТП и сопутствующей ФП для профилактики тромбоэмболических осложнений **рекомендуется** такая же антикоагулянтная терапия, как и пациентам с ФП согласно шкале CHA₂DS₂-VASc [170-174].

ЕОК IB (УДД 2, УУР А)

• Для пациентов с ТП для профилактики тромбоэмболических осложнений **рекомендуется** антикоагулянтная терапия, критерии инициации которой не установлены [170-175].

ЕОК IIaC (УДД 2, УУР А)

• Пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ и нестабильной гемодинамикой для восстановления СР **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [96, 97].

ЕОК IB (УДД 4, УУР С)

• Пациентам с ТП **рекомендуется** для восстановления СР внутривенное введение 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида гидрохлорида** в условиях постоянного мониторингового контроля ЭКГ и АД, при отсутствии противопоказаний к применению препарата [176-178].

РКО IB (УДД 2, УУР С)

• Внутривенное введение прокаинамида** **рекомендуется** пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ для восстановления СР [179, 180].

РКО IIaB (УДД 4, УУР С)

• Низкоэнергетическая (биполярная <100 Дж) ЭИТ **рекомендуется** пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ для восстановления СР [181, 182].

ЕОК IB (УДД 4, УУР С)

• **Рекомендуется** пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ сверхчастая стимуляция предсердий для купирования ТП при помощи имплантируемых антиаритми-

ческих устройств (электрокардиостимулятора*** или кардиовертера-дефибриллятора***) [183, 184].

ЕОК IB (УДД 2, УУР В)

• Для восстановления СР пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ **рекомендуется** рассмотреть возможность сверхчастой чреспищеводной либо эндокардиальной электрокардиостимуляции [183-185].

ЕОК IIbB (УДД 2, УУР В)

• Внутривенное введение бета-адреноблокаторов или селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым действием на сердце (верапамила**) пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ **рекомендуется** для контроля ЧСС [186].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР В)

• **Рекомендуется** пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ рассмотреть возможность внутривенного введения амиодарона**, если перечисленные выше меры недоступны или нежелательны [187, 188].

ЕОК IIbC (УДД 4, УУР С)

• Пропафенон** **не рекомендуется** для восстановления СР пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ [189].

ЕОК IIIbB (УДД 2, УУР А)

• КА **рекомендуется** после первого эпизода симптомного типичного ТП [190, 191].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР В)

• КА **рекомендуется** пациентам с рецидивирующими симптомными эпизодами типичного ТП для устранения аритмии [190, 192].

ЕОК IA (УДД 2, УУР В)

• КА в опытных центрах с применением систем навигации **рекомендуется** пациентам с рецидивирующими симптомными эпизодами атипичного ТП для устранения аритмии [193-198].

ЕОК IB (УДД 4, УУР С)

• КА для устранения аритмии **рекомендуется** пациентам с персистирующим ТП или при снижении функции ЛЖ вследствие тахикардии [14, 199].

ЕОК IB (УДД 4, УУР С)

• Бета-адреноблокаторы или селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце (в отсутствие ХСН со сниженной ФВ ЛЖ) **рекомендуются** пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ, если КА нежелательна или неосуществима [200].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

• **Рекомендуется** рассмотреть возможность назначения амиодарона** для сохранения СР пациентам с ТП/макро-ри-ентри ПТ, если предшествующее лечение не было эффективным [191].

ЕОК IIbC (УДД 2, УУР В)

• КА АВ-узла с имплантацией антиаритмического устройства (электрокардиостимулятора***), предпочтительно бивентрикулярного или со стимуляцией пучка Гиса, **рекомендуется** в случае неуспеха предшествующего лечения пациентам с симптомными рецидивирующими ТП/макро-ри-ентри ПТ с высокой ЧСС [201-203].

ЕОК IIaC (УДД 2, УУР В)

Комментарии. В соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению ФП и ТП 2020 и 2024гг, а также соответствующими российскими рекомендациями, показания к антикоагуляции при ТП, несмотря на известный меньший риск тромбоэмболических осложнений, соответствуют таковым при ФП: терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболий (в т.ч. ишемического инсульта) показана пациентам мужского пола с оценкой по шкале $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$ балла, женского пола — ≥ 3 балла. Терапию пероральными антикоагулянтами следует рассмотреть у пациентов мужского пола с оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc 1 балл, женского пола — 2 балла с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений больного. Шкала CHA_2DS_2-VASc представлена в Приложении Г-1. В рекомендациях ЕОК 2024гг шкала CHA_2DS_2-VASc претерпела изменения: из нее исключен женский пол (шкала CHA_2DS_2-VA , Приложение Г-2). В соответствии с этой шкалой терапия пероральными антикоагулянтами для профилактики тромбоэмболий (в т.ч. ишемического инсульта) необходима пациентам с оценкой по шкале $CHA_2DS_2-VA \geq 2$ балла, независимо от пола пациента. Терапию пероральными антикоагулянтами следует рассмотреть у пациентов с оценкой по шкале CHA_2DS_2-VA 1 балл, с учетом индивидуальных характеристик и предпочтений больного. При назначении антикоагулянта необходимо учитывать риск кровотечений в соответствии со шкалой HAS-BLED (Приложение Г-3).

На первом этапе осуществляется контроль ЧСС, в т.ч. с использованием амиодарона** у пациентов с выраженной ХСН. При неуспехе контроля ЧСС может быть выполнена ЭИТ. Для верификации диагноза возможно применение #трифосаденина, однако после развития АВ блокады высокой степени может развиваться проведение возбуждения на желудочки 1:1 и возникнуть ФП. Достижение адекватного контроля ЧСС при ТП нередко затруднительно даже при комбинации препаратов, замедляющих АВ проведение (дигоксин**, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов). ААП IA и IC класса имеют незначительный эффект, они не должны использоваться без бета-адреноблокаторов в связи с риском замедления предсердного ритма и вероятности проведения возбуждения на желудочки 1:1. Амиодарон** не очень эффективен для восстановления СР, но может помочь в контроле ЧСС. Низкоэнергетическая кардиоверсия обычно используется при нарушениях гемодинамики или неэффективности попыток медикаментозного восстановления СР. При наличии предсердных электродов стимуляция с высокой частотой может быть применена для купирования ТП, иногда через возникновение ФП, при которой легче достичь контроля ЧСС, чем при ТП. Алгоритм ургентного лечения ТП или макро-ри-ентри ПТ представлен в Приложении Б-9.

Рекомендации по лечению пациентов с суправентрикулярной тахикардией ЕОК 2019г [9] не содер-

жат указаний на возможность применения ААП, зарегистрированных в России, для восстановления СР при макро-ри-ентри ПТ, в том числе — ТП. В связи с этим в настоящем разделе рекомендаций предложено использование зарегистрированных в Российской Федерации прокаинамида** и 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил] бензамидида гидрохлорида**, имеющих соответствующую доказательную базу при этом виде аритмий. Применение последнего возможно в условиях палаты интенсивной терапии. Эффективность препарата сравнима с ЭИТ.

Наиболее эффективным методом лечения для сохранения СР является КА, которая имеет очевидные преимущества перед ААТ, в частности, амиодароном**. При КА кавотрикуспидального перешейка с достижением двунаправленного блока риск рецидива составляет $<10\%$. Однако существует высокий риск возникновения ФП в отдаленном периоде. В случаях трансформации ФП в ТП на фоне ААТ (препаратами IC класса или амиодароном**) КА кавотрикуспидального перешейка оправдана для сохранения СР на фоне приема препаратов. В случае атипичного ТП КА должна выполняться только в опытных центрах. Опытным считается центр, где проводится не менее 100-300 процедур в год по лечению тахиаритмий, в первую очередь ФП-ТП. Длительная терапия направлена на контроль ЧСС с использованием бета-адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов. В случаях невозможности или нежелания пациента выполнить КА могут быть использованы ААП для сохранения СР (соталол**). Применение амиодарона** возможно у пациентов с ХСН или выраженной структурной патологией сердца. Алгоритм лечения ТП или макро-ри-ентри ПТ представлен в Приложении Б-10.

3.2.5. Лечение АВУРТ

- Для восстановления СР у гемодинамически нестабильных пациентов с АВУРТ **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [94-96].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

- Для восстановления СР пациентам с АВУРТ **рекомендуются** вагусные приемы, предпочтительно в положении "лежа" с приподнятыми ногами [98, 99, 102].

ЕОК IV (УДД 2, УУР А)

- При неэффективности вагусных приемов для восстановления СР пациентам с АВУРТ **рекомендуется** внутривенное введение #трифосаденина в дозе 10-20 мг болюсом [79-81].

ЕОК IV (УДД 1, УУР В)

- Для восстановления СР пациентам с АВУРТ внутривенное введение верапамила** **рекомендуется** при неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина [79, 81, 98].

ЕОК IIaB (УДД 1, УУР В)

- Для восстановления СР пациентам с АВУРТ внутривенное введение эсмолала **рекомендуется** при

неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина [103, 104].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР B)

• Для восстановления СР пациентам с АВУРТ внутривенное введение метопролола** **рекомендуется** при неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина [105].

ЕОК IIaB (УДД 4, УУР C)

• Синхронизированная ЭИТ пациентам с АВУРТ **рекомендуется** при неэффективности ААП для восстановления СР или контроля ЧСС [95, 96].

ЕОК IB (УДД 4, УУР C)

• КА для устранения аритмии **рекомендуется** пациентам с симптомной рецидивирующей АВУРТ [204–208].

ЕОК IB (УДД 2, УУР A)

• Для профилактики приступов АВУРТ селективные блокаторы кальциевых каналов с прямым действием на сердце у пациентов без ХСН с низкой ФВ ЛЖ, а также бета-адреноблокаторы **рекомендуются**, если КА нежелательна или неосуществима [209–211].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР B)

• **Не рекомендуется** лечение малосимптомных пациентов с АВУРТ с очень редкими и короткими пароксизмами тахикардии [212].

ЕОК IIaC (УДД 3, УУР B)

Комментарии. Для купирования НЖТ часто используют вагусные пробы и #трифосаденин, но их эффективность при АВУРТ меньше, чем при АВРТ. Пероральное использование #дилтиазема 120 мг в сочетании с бета-адреноблокатором (пропранолол** 80 мг) купирует тахикардию в 94% случаев, но может быть причиной гипотензии, преходящей АВ блокады или (редко) синкопе [213]. В случаях отсутствия эффекта от вагусных приемов и #трифосаденина, а также развития гипотензии, показана ЭИТ. Алгоритм ургентного лечения АВУРТ представлен в Приложении Б-11.

Рандомизированные исследования по сравнению КА и ААТ демонстрируют существенное снижение частоты госпитализаций по поводу аритмии после интервенционного лечения. КА — метод выбора для НЖТ в целом и для симптомных пациентов с АВУРТ в частности, т.к. значимо улучшает качество жизни и снижает стоимость лечения. Модификация медленной части АВ-узла эффективна как при типичной, так и при атипичной АВУРТ. Обычно используется комбинированный метод: анатомический и картирующий, с нанесением воздействий в нижнюю часть треугольника Коха с правой и левой септальной части. Эффективность доступа 97% с риском рецидива 1,3–4% и вероятностью развития АВ блокады <1%. Операции по поводу АВУРТ у пациентов с ВПС сопровождаются меньшей эффективностью: 82%, при риске АВ блокады до 14%. Рецидивы обычно возникают в первые 3 мес. после КА, однако у пациентов моложе 18 лет рецидивы наблюдаются в сроки до 5 лет после интервенционного лечения.

Участие пациентов наблюдается нефизиологическая СТ, которая носит временный характер. Пожилой возраст не является противопоказанием к КА медленной части АВ-узла. Наличие исходной АВ блокады I ст. сопряжено с высоким риском развития поздних АВ блокад. Операция не связана с летальностью. Использование криоаблации связано с меньшим риском АВ блокады, но при этом наблюдается существенно более высокая частота рецидивов. Этот метод иногда может быть предпочтителен у детей. АВУРТ может быть причиной неоправданных шоков у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами***, что является показанием к КА.

Пациенты с малосимптомными короткими и нечастыми эпизодами тахикардии могут наблюдаться без КА или длительной ААТ. Примерно половина из них становится асимптомными в течение последующих 13 лет. ААТ снижает частоту и длительность АВУРТ с эффективностью от 13 до 82%, менее чем у 20% терапия может быть в последующем отменена. С учетом хороших результатов и минимального риска КА у симптомных пациентов, ААТ имеет ограниченное значение. Алгоритм лечения АВУРТ представлен в Приложении Б-12.

3.2.6. Лечение фокусной АВ тахикардии

• Для восстановления СР пациентам с фокусной АВ тахикардией **рекомендуется** внутривенное введение верапамила** или прокаинамида** [214, 215].

РКО IIaC (УДД 4, УУР C)

• Для восстановления СР пациентам с фокусной АВ тахикардией **рекомендуется** внутривенное введение амиодарона** [216].

РКО IIaC (УДД 5, УУР C)

• Для длительного лечения пациентов с фокусной АВ тахикардией **рекомендуются** бета-адреноблокаторы, при отсутствии структурной патологии сердца и/или ХСН — флекаинид и пропафенон** [217–219].

РКО IIaC (УДД 5, УУР C)

• Пациентам с фокусной АВ тахикардией для устранения аритмии **рекомендуется** КА, но при этом риск искусственной АВ блокады является высоким [218, 219].

РКО IIaC (УДД 4, УУР C)

Комментарии. Прокаинамид** и верапамил** внутривенно могут быть использованы для неотложной терапии, но данные их применения ограничены. Амиодарон** внутривенно — препарат выбора при послеоперационных не-ри-ентри узловых тахикардиях и в качестве профилактики в послеоперационном периоде на открытом сердце у детей. Для длительного лечения могут быть использованы бета-адреноблокаторы, а при отсутствии структурной патологии сердца и/или ХСН — флекаинид и пропафенон** [216]. Селективная КА области наиболее ранней ретроградной активации предсердий возможна, но малоэффективна и связана с высоким риском АВ блокады (5–10%). Более безопасной считается криоаблация.

В России зарегистрированы отсутствующие в рекомендациях ЕОК, но достаточно эффективные ААП IC класса диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин, лаптаконитина гидробромид** и его лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, которые могут быть использованы по тем же показаниям, что и другие ААП IC класса (пропафенон**, флекаинид).

3.2.7. Лечение АВРТ (при наличии манифестирующих или скрытых дополнительных проводящих путей)

• Для восстановления СР у гемодинамически нестабильных пациентов с АВРТ **рекомендуется** синхронизированная ЭИТ [94-96].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

• Для восстановления СР пациентам с АВРТ **рекомендуется** проведение вагусных приемов, предпочтительно в положении "лежа", с приподнятыми ногами [102].

ЕОК IV (УДД 2, УУР А)

• Для восстановления СР пациентам с ортодромной АВРТ **рекомендуется** внутривенное введение #трифосаденина в дозе 10-20 мг болюсом, если вагусные приемы неэффективны [79-81].

ЕОК IV (УДД 1, УУР В)

• Для восстановления СР пациентам с ортодромной АВРТ **рекомендуется** внутривенное введение верапамила**, если вагусные приемы и #трифосаденин неэффективны [79, 81, 100, 101, 103].

ЕОК IIaВ (УДД 2, УУР А)

• Для восстановления СР пациентам с ортодромной АВРТ **рекомендуется** внутривенное введение бета-адреноблокаторов: эсмолол или метопролол** в отсутствие декомпенсированной ХСН, если вагусные приемы и #трифосаденин неэффективны [103-105].

ЕОК IIaС (УДД 4, УУР С)

• Для восстановления СР пациентам с антидромной АВРТ **рекомендуется** внутривенное введение пропафенона** или синхронизированная ЭИТ, если вагусные приемы неэффективны [116, 128, 220].

ЕОК IIaВ (УДД 2, УУР В)

• Для восстановления СР пациентам с антидромной АВРТ **рекомендуется** рассмотреть возможность внутривенного введения амиодарона**, если другое лечение неэффективно [121, 220-223].

ЕОК IIbВ (УДД 4, УУР С)

• При неэффективности ААП для восстановления СР или контроля ЧСС пациентам с АВРТ **рекомендуется** использование синхронизированной ЭИТ [95, 96].

ЕОК IV (УДД 4, УУР С)

• КА ДАВС для устранения аритмии **рекомендуется** всем пациентам с симптомными рецидивирующими пароксизмами АВРТ [224-229].

ЕОК IV (УДД 2, УУР А)

• Бета-адреноблокаторы или блокаторы кальциевых каналов для профилактики АВРТ (в отсутствие

ХСН с низкой ФВ ЛЖ) **рекомендуются** пациентам, если нет признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ покоя, в тех случаях, когда КА нежелательна или неосуществима [209, 210, 230, 231].

ЕОК IIaВ (УДД 2, УУР В)

• Пациентам с АВРТ для профилактики приступов **рекомендуется** рассмотреть возможность назначения пропафенона** или флекаинида в отсутствие структурной патологии сердца и/или ХСН, если КА нежелательна или неосуществима [116, 232, 233].

ЕОК IIbВ (УДД 2, УУР В)

• Дигоксин**, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и амиодарон** **не рекомендуются** и являются потенциально опасными для лечения пациентов с предвозбуждением желудочков и ФП [9, 117-120, 129, 223, 234].

ЕОК IIIВ (УДД 5, УУР С)

Комментарии. В случаях антидромной или ортодромной тахикардии медикаментозная терапия должна быть направлена на один из компонентов цепи ри-ентри: АВ-узел (бета-адреноблокаторы, верапамил**) или ДАВС (прокаинамид**, пропафенон**). Антидромная АВРТ при синдроме WPW является жизнеугрожающей аритмией вследствие высокой антеградной скорости проведения возбуждения; должны быть использованы ААП, влияющие на ДАВС. Бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов в этих случаях могут способствовать увеличению частоты сокращений желудочков при развитии ФП с проведением по ДАВС. При антидромной АВРТ может быть показан амиодарон**, при отсутствии эффекта от других ААП. При ФП с проведением по ДАВС показана неотложная ЭИТ. Использование препаратов, влияющих на АВ-узел (#трифосаденин, верапамил**, бета-адреноблокаторы или дигоксин**), в случаях ФП с предвозбуждением должно быть исключено, т.к. может увеличить риск фибрилляции желудочков. Алгоритм ургентного лечения АВРТ представлен в Приложении Б-13.

КА является методом выбора у пациентов с симптомной рецидивирующей АВРТ или ФП с проведением возбуждения по ДАВС. В случаях асимптомных или нечастых эпизодов решение о выборе тактики лечения должно быть основано на соотношении риска процедуры КА против длительного использования медикаментов. КА ДАВС ассоциируется с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений в зависимости от локализации ДАВС. Значимые осложнения включают тампонаду перикарда (0,13-1,1%) и полную АВ блокаду (0,17-2,7%) у пациентов с септальной локализацией ДАВС. Использование криоабляции при септальной локализации ДАВС ассоциировано с меньшим риском АВ блокады в сравнении с радиочастотной КА, но с большим риском рецидива. Для КА левосторонних ДАВС используется трансортальный или транссептальный доступ. Транссептальный доступ в опытных руках связан с меньшим временем процедуры и флюороскопии.

В тех случаях, когда КА нежелательна или неосуществима, у пациентов с предвозбуждением желудочков и симптомной АВРТ при отсутствии структурной патологии сердца и/или ХСН могут быть использованы ААП IC класса. При регистрации ФП с проведением по ДАВС использование этих препаратов может быть связано с риском возникновения ТП с проведением возбуждения на желудочки 1:1. В случаях ортодромной АВРТ у пациентов без манифестирующего предвозбуждения желудочков могут быть использованы бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов. Алгоритм лечения АВРТ представлен в Приложении Б-14.

В России зарегистрированы отсутствующие в рекомендациях ЕОК, но достаточно эффективные ААП IC класса диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофентиазин, лаппаконитина гидробромид** и его лекарственная форма с пролонгированным высвобождением, которые могут быть использованы по тем же показаниям, что и другие ААП IC класса (пропафенон**, флекаинид).

3.3. Особенности лечения пациентов с бессимптомной формой предвозбуждения желудочков

- ЭФИ **рекомендовано** для стратификации риска ВСС пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков, которые занимаются соревновательными видами спорта, имеют профессии, потенциально способные индуцировать пароксизмы аритмии [228, 232-244].

ЕОК IV (УДД 3, УУР А)

- КА для профилактики возможных спонтанных тахиаритмий **рекомендована** всем пациентам с бессимптомным предвозбуждением, у которых по данным ЭФИ самый короткий предвозбужденный интервал RR ≤ 250 мс, эффективный рефрактерный период ДАВС ≤ 250 мс, выявлены множественные ДАВС, а также индуцируется ДАВС-ассоциированная тахикардия [228, 235, 237, 238].

ЕОК IV (УДД 3, УУР А)

- КА для профилактики возможных спонтанных тахиаритмий **рекомендована** пациентам высокого риска ВСС с бессимптомным предвозбуждением желудочков после обсуждения преимуществ процедуры и рисков развития АВ блокады в результате абляции переднесептального или среднесептального ДАВС [227-229, 245-247].

ЕОК IC (УДД 3, УУР А)

- Рекомендовано** выполнение ЭФИ для стратификации риска ВСС пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков [229, 235-244].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР В)

- Рекомендуется** у пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков рассмотреть возможность выполнения неинвазивных методов диагностики для оценки проводящих свойств ДАВС и стратификации риска ВСС [243, 248-255].

ЕОК IIbB (УДД 2, УУР В)

- Инвазивная стратификация риска ВСС (ЭФИ) **рекомендована** пациентам с бессимптомным предвозбуждением желудочков, у которых по данным неинвазивных методов оценки не удалось стратифицировать низкий риск наличия асимптомного предвозбуждения [248, 249, 251-256].

ЕОК IC (УДД 4, УУР С)

- Рекомендовано** клиническое наблюдение за пациентами с бессимптомным предвозбуждением желудочков и низким риском ВСС по данным ЭФИ [235, 237, 240, 248, 256].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР С)

- Рекомендовано** для профилактики возможных спонтанных тахиаритмий рассмотреть возможность КА у пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков и низким риском ВСС по данным инвазивных и неинвазивных методов стратификации риска [235, 237, 240, 256, 257].

ЕОК IIbC (УДД 4, УУР С)

- КА **рекомендована** пациентам с бессимптомным предвозбуждением и дисфункцией ЛЖ предположительно вследствие электрической диссинхронии для ее устранения [258-261].

ЕОК IIaC (УДД 3, УУР В)

- Рекомендуется** рассмотреть возможность КА для профилактики возможных спонтанных тахиаритмий пациентам с бессимптомным предвозбуждением и низким риском ВСС по предпочтению пациента в опытных центрах [228, 235, 238, 246, 262-265].

ЕОК IIbC (УДД 4, УУР С)

Комментарии. Самым грозным осложнением синдрома WPW является ВСС, развивающаяся в результате трансформации ФП с антеградным проведением по ДАВС в фибрилляцию желудочков. Клинические и электрофизиологические особенности, которые были ассоциированы с высоким риском ВСС, включают в себя молодой возраст [228, 235, 266], индуцируемость АВРТ при ЭФИ [235, 236], множественные ДАВС [235, 236, 239, 240] и способность ДАВС быстро проводить импульсы к желудочкам [228, 235, 236, 238-240, 263]. При неинвазивном исследовании выявление резкой и полной нормализации интервала PR с потерей дельта-волны в ответ на ФН или на введение прокаинамида** или пропафенона** считалось маркером низкого риска [243, 248-250].

Следует проводить инвазивную оценку риска методом ЭФИ пациентам с бессимптомным предвозбуждением, которые либо занимаются соревновательными видами спорта, либо имеют профессии с высоким риском. Критерии ЭФИ, определяющие высокий риск ВСС, включают в себя самый короткий интервал RR с предвозбуждением ≤ 250 мс, эффективный рефрактерный период ДАВС ≤ 250 мс, множественные ДАВС и ДАВС-ассоциированную тахикардию [228, 235, 237-244]. Существуют также данные, подтверждающие развитие или усугубление дисфункции ЛЖ вследствие преимущественного антеградного проведения по ДАВС,

у пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков [258-261]. Риск развития АВ блокады может препятствовать проведению КА вышеуказанных ДАВС у бессимптомных пациентов. Алгоритм обследования и лечения пациентов с бессимптомной формой предвозбуждения желудочков представлен в Приложении Б-15.

3.4. Особенности лечения наджелудочковых тахикардий у взрослых с врожденными пороками сердца

- Для взрослых пациентов с ВПС и ТП/фокусной ПТ **рекомендуется** антикоагулянтная терапия, аналогичная предусмотренной для пациентов с ФП [172, 173, 268].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

- Для восстановления SR у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ рекомендуется выполнение вагусных маневров, предпочтительно в положении лежа с приподнятыми ногами [98, 99, 102].

ЕОК IB (УДД 2, УУР A)

- Для восстановления SR у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ внутривенное введение #трифосаденина болюсом **рекомендуется** при неэффективности вагусных приемов [79-81].

ЕОК IB (УДД 1, УУР A)

- Для восстановления SR у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ внутривенное введение верапамила** рекомендуется при неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина [79, 81, 100, 103].

ЕОК IIaB (УДД 2, УУР B)

- Для восстановления SR у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ внутривенное введение бета-адреноблокаторов: эсмолола или метопролола** рекомендуется при неэффективности вагусных приемов и #трифосаденина [103-105].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР C)

- Синхронизированная ЭИТ **рекомендуется** у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ при неэффективности медикаментозной терапии для восстановления SR или контроля ЧСС [95, 96].

ЕОК IB (УДД 4, УУР C)

- Проведение КА для устранения аритмии у взрослых пациентов с ВПС и НЖТ **рекомендуется** в опытных центрах [269-271].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР C)

- Бета-адреноблокаторы рекомендуются для профилактики рецидивов фокусной ПТ или ТП у взрослых пациентов с ВПС, если КА нежелательна или неосуществима [272].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

- Взрослым пациентам с ВПС и НЖТ, которым планируется хирургическая коррекция порока сердца, **рекомендуется** КА для устранения аритмии перед вмешательством или хирургическая изоляция аритмогенных зон во время операции [273-275].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

- Рекомендуется** рассмотреть возможность назначения амиодарона** взрослым пациентам с ВПС с целью профилактики приступов НЖТ, если КА нежелательна или неосуществима [276].

ЕОК IIbC (УДД 4, УУР C)

- Соталол** взрослым пациентам с ВПС для профилактики рецидивов НЖТ **не рекомендуется** в качестве ААП первой линии, поскольку его применение связано с увеличением риска проаритмии и смертности [277].

ЕОК IIIС (УДД 4, УУР C)

- Пропафенон** и флекаинид взрослым пациентам с ВПС для профилактики рецидивов НЖТ не рекомендуется в качестве ААП первой линии у пациентов с систолической дисфункцией желудочков и/или выраженным фиброзом миокарда желудочков [157, 278, 279].

ЕОК IIIС (УДД 5, УУР C)

Комментарии. Неотложная терапия не отличается от общих принципов лечения НЖТ с узкими QRS-комплексами. Рандомизированные исследования для этой группы пациентов отсутствуют. Проаритмическое действие ААП особенно актуально у больных с ВПС, часто имеющих дисфункцию СУ или предрасположенность к нарушениям АВ проведения. Следовательно, ААП в этой группе должны применяться с осторожностью, как резерв у симптомных пациентов только после безуспешной КА и после гемодинамической коррекции порока (например, коррекции значимых клапанных проблем). Бета-адреноблокаторы могут использоваться для замедления АВ проводимости и могут быть применены с осторожностью у больных с транспозицией магистральных сосудов после операции переключения. Есть данные о снижении частоты фибрилляции желудочков и/или обоснованных срабатываний имплантированного кардиовертера-дефибриллятора*** на фоне лечения бета-адреноблокаторами. Препятствием к их назначению может послужить хронотропная некомпетентность. С особой осторожностью при ВПС должны использоваться ААП IC класса ввиду их проаритмического действия. Таким эффектом в соответствии с результатами когортного исследования DARE обладают и ААП III класса амиодарон** и соталол**, особенно при наличии удлиненного интервала QT, у пожилых людей, у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, при наличии ВСС в анамнезе и гипокалиемии. Большинство центров у пациентов с ВПС используют меньшие дозы амиодарона**, чтобы избежать проаритмических эффектов, большинство из которых связано с нарушением функции щитовидной железы. Этот фактор серьезно ограничивает длительное применение препарата и делает предпочтительным, когда это возможно, использование КА как терапии первой линии.

С учетом особенностей анатомии и характера ранее выполненных операций у пациентов с ВПС, интер-

венционный доступ при катетерных операциях может представлять сложности. Кроме того, НЖТ часто носят атипичный характер вследствие множественных цепей ри-ентри и наличия фиброзной ткани в предсердиях. Операции должны выполняться в специализированных центрах, имеющих опыт и возможности для картирования. КА при ФП и ТП связана с меньшей эффективностью в сравнении с обычной популяцией. При наличии показаний к хирургической коррекции ВПС хирургическая коррекция НЖТ может быть частью открытой операции и потенциально снизить необходимость длительной ААТ.

3.5. Особенности лечения наджелудочковых тахикардий у беременных

• КА для устранения аритмии **рекомендуется** женщинам с рецидивирующей симптомной НЖТ, которые планируют беременность [280-282].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

• Незамедлительная ЭИТ для восстановления СР **рекомендуется** беременным женщинам при любой НЖТ, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой [283, 284].

ЕОК IC (УДД 4, УУР C)

• Вагусные приемы и, в случае их неэффективности, внутривенное введение #трифосаденина струйно, болюсом, **рекомендуется** беременным женщинам для быстрого купирования НЖТ [285, 286].

ЕОК IC (УДД 2, УУР B)

• Внутривенное введение селективного бета-1-адреноблокатора **рекомендуется** беременным женщинам для быстрого купирования НЖТ или контроля ЧСС [286, 287].

ЕОК IIaC (УДД 2, УУР B)

• Внутривенное введение дигоксина** **рекомендуется** беременным женщинам для контроля ЧСС при ПТ, если бета-адреноблокаторы неэффективны [286, 287].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

• Больным в течение первого триместра беременности **рекомендуется**, если это возможно, избегать назначения всех ААП для профилактики рецидивов НЖТ [287].

ЕОК IC (УДД 5, УУР C)

• Селективные бета-адреноблокаторы или верапамил** (в порядке перечисления) **рекомендуются** беременным женщинам для профилактики НЖТ в отсутствие синдрома WPW [287-290].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

• Флекаинид и пропафенон** **рекомендуется** для профилактики НЖТ у беременных женщин с синдромом WPW в отсутствие структурной патологии сердца и/или ХСН [287].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

• Флекаинид и пропафенон** в отсутствие структурной патологии сердца и/или ХСН **рекомендуется**

беременным женщинам, если бета-адреноблокаторы неэффективны для профилактики НЖТ [287].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

• Дигоксин** или верапамил** **рекомендуются** для контроля ЧСС при ПТ, если бета-адреноблокаторы неэффективны, у беременных женщин без синдрома WPW [287].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР C)

• Амиодарон** **не рекомендуется** беременным женщинам для профилактики рецидивов НЖТ [287, 291].

ЕОК IIbC (УДД 5, УУР C)

• КА НЖТ в опытных центрах с минимальной флюороскопией **рекомендуется** беременным женщинам в случаях неэффективности или плохой переносимости ААТ [279-282, 292].

ЕОК IIaC (УДД 4, УУР C)

Комментарии. Использование ААП должно быть ограничено случаями НЖТ с выраженной симптоматикой или нарушениями гемодинамики. Основной проблемой является потенциальное влияние ААП на плод. Первый триместр беременности связан с наибольшим тератогенным риском. Использование ААП в поздние сроки беременности может повлиять на рост плода и его развитие. Преимущества и недостатки продолжения ААТ и ее прекращения должны быть соотнесены с риском рецидива НЖТ. Если неинвазивные приемы неэффективны, во второй и третий триместры беременности ААП первой линии для восстановления СР должен быть #трифосаденин. Достоверные данные по лечению НЖТ в первый триместр беременности отсутствуют. Все бета-адреноблокаторы могут вызывать брадикардию и гипогликемию плода. Предпочтительнее использовать бета-адреноблокаторы селективные, т.к. они в меньшей степени влияют на релаксацию матки. Использование бета-адреноблокаторов в первый триместр не связано с высоким риском общих или сердечных мальформаций. Тем не менее в исследовании EUROmedICAT описаны случаи поликистозной дисплазии почек при использовании альфа/бета-адреноблокаторов. Применение атенолола** (в сравнении с метопрололом** или пропранололом**) ассоциируется с высоким риском рождения младенца меньшего веса. Возможно использование верапамила**. ЭИТ — метод выбора при нестабильной гемодинамике и представляется безопасной во всех фазах беременности. Кардиоверсия не влияет на кровообращение плода и имеет низкий риск индукции аритмий у плода или преждевременных родов. Ритм сердца у плода после ЭИТ обычно должен контролироваться. КА, если возможно, должна быть отложена на второй триместр беременности, но может быть использована в случаях рефрактерности НЖТ к ААП и плохой переносимости аритмии. Процедура должна проводиться в опытном центре с использованием системы нефлюороскопического картирования. КА рецидивирующих резистентных к терапии АВУРТ, АВРТ, ПТ и типичного ТП высокоэффективна в период беременности.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Медицинская (кардиологическая) реабилитация представлена трехэтапной системой и осуществляется: в структурных подразделениях медицинской организации, оказывающих специализированную, в т.ч. высокотехнологичную, медицинскую помощь в стационарных условиях по профилям "сердечно-сосудистая хирургия" и "кардиология" (I этап), в реабилитационном стационарном отделении (II этап) и в реабилитационном амбулаторном отделении (III этап)⁶.

НЖТ, за редким исключением (ФП и ТП у больных с синдромом WPW), не относится к угрожающим жизни аритмиям. Между тем, их наличие может быть одним из первых проявлений клинически значимых ССЗ, требующих проведения комплекса диагностических исследований. Программа реабилитации больных с НЖТ определяется наличием и тяжестью основного заболевания сердечно-сосудистой системы.

• Ограничение ФН в течение 1 нед. **рекомендуется** всем пациентам, перенесшим успешную КА по поводу ПТ или АВ реципрокных тахикардий. При отсутствии осложнений проведения специальных реабилитационных мероприятий не требуется [293, 294].

ЕОК IIaC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. В случаях возникновения любых осложнений после КА, потенциально требующих хирургического или интервенционного вмешательства, в т.ч. отсроченных, показана скорейшая госпитализация в специализированный кардиологический/кардиохирургический стационар для проведения необходимых лечебно-диагностических мероприятий [293, 294].

• В программу по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы **рекомендуется** вовлекать всех пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, и/или осложнения после КА, с целью восстановления нарушенных функций сердечно-сосудистой системы, улучшения качества жизни, физического, психологического и социального функционирования, сохранения работоспособности [295-297].

РКО IIaC (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Реабилитационные мероприятия осуществляются в соответствии с основным заболеванием, являющимся причиной аритмии, если таковое имеется. Противопоказания к физическим тренировкам не являются фактором, ограничивающим участие пациентов в программах реабилитации, и не исключают применения иных методов медицинской реабилитации⁶. Амбулаторный этап реабилитации целесообразно про-

водить в очном, дистанционном (в домашних условиях с использованием инструментов цифрового и мобильного здравоохранения) или смешанном форматах⁷ [297, 298]. Для мониторингирования клинического состояния пациентов, их поддержки и обратной связи с ними можно рекомендовать использование смартфонов и других приборов, передающих дистанционно информацию о различных параметрах здоровья: АД, ЧСС, ЭКГ и др. [299, 300].

• **Рекомендуется** для проведения кардиореабилитации у пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, и/или осложнения после КА, формировать мультидисциплинарную реабилитационную команду с целью определения индивидуальной программы реабилитации и проведения комплекса реабилитационных мероприятий⁶.

РКО IIaC (УДД 5, УУР С)

• **Рекомендуется** у всех пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, и/или осложнения после КА, в рамках кардиореабилитации выявлять и осуществлять контроль (по показаниям) кардиоваскулярных и психологических факторов риска с целью профилактики рецидивов НЖТ и прогрессирования ССЗ, повышения приверженности лечению, улучшения результатов реабилитации и качества жизни [301, 302].

РКО IIaB (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Необходимо контролировать и при отклонениях от нормы корректировать массу тела, уровень АД (при артериальной гипертензии), концентрацию липидов и липопротеидов крови, содержание глюкозы крови (при сахарном диабете), рацион питания (по показаниям), а курящих пациентов вовлекать в программу по отказу от курения.

Желательно, чтобы пациент был физически активным 150 мин в нед. (2 ч 30 мин). Если пациент не способен поддерживать такой уровень физической активности, то этот уровень должен находиться в пределах физических возможностей пациента и соответствовать его клиническому состоянию. Пациентам с остановкой сердца в анамнезе или гемодинамическими нарушениями на фоне НЖТ, симптомами, вызванными ФН, показана повседневная физическая активность низкой интенсивности [301, 303, 304]. Скрининг психологических факторов риска (симптомов тревоги и депрессии) целесообразно проводить по показаниям и при выявлении клинических нарушений психологическое консультирование, рациональную психотерапию [302, 305-307].

• **Рекомендуется** всех пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, и/или осложнения после КА, информировать по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой; обучать здоровому образу жизни, методам самоконтроля с целью повышения приверженности лечебным и реабилитационным вмешательствам, улучшения течения заболевания и качества жизни [308].

РКО IIaB (УДД 5, УУР С)

⁶ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688>.

⁷ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71632844>.

Комментарии. Информирование и обучение пациента можно проводить в любом доступном формате (индивидуально, в рамках реабилитационного консультирования и/или в "Школе для пациентов с нарушениями ритма сердца") в очном или онлайн режиме⁷.

- При включении в программу физической реабилитации после КА для пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, и/или осложнения после КА, **рекомендуется** рассмотреть возможность проведения теста с 6-мин ходьбой для оценки функционального состояния и физической работоспособности, выбора оптимального режима физической активности и контроля его эффективности [309].

РКО ПьС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Нагрузочное тестирование посредством теста с 6-мин ходьбой проводится при отсутствии у пациента общепринятых противопоказаний и не ранее чем через 1 нед. после успешно выполненной КА на фоне адекватного контроля ЧСС [309, 310].

- После успешно выполненной КА НЖТ **рекомендуется** рассмотреть возможность вовлечения пациентов, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания, в программу аэробных физических тренировок низкой интенсивности с постепенным ее увеличением до умеренной интенсивности с целью повышения физической работоспособности, контроля кардиоваскулярных факторов риска улучшения качества жизни [301, 303, 304].

РКО ПьС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Срок начала физических тренировок динамического характера (велотренировка, тренировка на тредмиле, степ-тренировка, дозированная ходьба и т.п.) определяется индивидуально, однако он должен составлять не менее 1-2 мес. симптом-свободного периода после оперативного лечения [301, 303, 304]. Физические тренировки выполняются в индивидуальном формате и/или в организованных группах в лечебном учреждении или в домашних условиях на фоне мониторинга состояния пациента (жалоб, клинических симптомов, уровня АД, ЧСС и ЭКГ — по показаниям), оценки уровня физического напряжения по шкале Борга (Borg Rating of Perceived Exertion, Borg RPE) [311] и инструктирования пациента о своевременном прекращении физической активности/тренировки при появлении каких-либо симптомов и нестабильности клинического состояния (Приложение Г-3).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Модификация образа жизни

- Модификация образа жизни (избегать курения, употребления алкоголя, продуктов, содержащих кофеин, и ситуаций, вызывающих стресс, беспокойство, нарушение режима ночного сна) **рекомендуется** всем пациентам с НЖТ для предупреждения рецидивов аритмии [9, 18].

ЕОК ПаС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Лечение основной сердечно-сосудистой патологии (артериальная гипертензия, ИБС), выявление и коррекция эндокринных (гипертиреоз, сахарный диабет) и электролитных расстройств (гипокалиемия, гипомagnesия), ограничение применения симпатомиметиков, теофиллина являются компонентами профилактики рецидивов НЖТ [9, 18].

5.2. Лечение предсердной экстрасистолии

Наличие частых или групповых наджелудочковых экстрасистол может рассматриваться в качестве независимого предиктора развития НЖТ и ФП [312-314]. Отсутствует точное определение чрезмерной наджелудочковой эктопической активности. По согласованному мнению экспертов, высоким бременем наджелудочковых (предсердных) экстрасистол является их количество >500 в течение 24 ч по данным холтеровского мониторирования сердечного ритма [9, 314].

- Комплексная модификация факторов сердечно-сосудистого риска (лечение артериальной гипертензии, снижение избыточной массы тела, выявление и коррекция синдрома апноэ сна) **рекомендуется** пациентам с высоким бременем наджелудочковой экстрасистолии для снижения риска возникновения НЖТ [9].

ЕОК ПаС (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Неизвестно, уменьшает ли лечение пациентов с высоким бременем предсердной экстрасистолии с помощью ААП или КА риск развития НЖТ, инсульта и смертельного исхода.

5.3. Лечение кардиомиопатии, ассоциированной с аритмией

При хронической или постоянно рецидивирующей ПТ, часто рецидивирующих АВ тахикардиях, редко — при нефизиологической СТ возможно развитие КАА. Её строгие диагностические критерии в настоящее время отсутствуют.

- **Рекомендуется** считать вероятным диагноз КАА у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ при наличии постоянной или рецидивирующей тахикардии с ЧСС >100 уд./мин после исключения других возможных причин кардиомиопатии [13, 315].

ЕОК ИВ (УДД 5, УУР С)

Комментарии. Диагноз устанавливается путем исключения ИБС, пороков клапанов сердца, артериальной гипертензии, злоупотребления алкоголем и т.д., демонстрации восстановления функции ЛЖ после устранения аритмии или значительного уменьшения ЧСС. При КАА ФВ ЛЖ может составлять <30%, конечный диастолический диаметр ЛЖ — <65 мм, а конечный систолический диаметр ЛЖ — <50 мм [315]. При большей дилатации желудочков предполагают наличие дилатационной кардиомиопатии.

- Холтеровское мониторирование сердечного ритма **рекомендуется** пациентам с НЖТ для диагностики

КАА путем выявления субклинических или интермиттирующих аритмий [29, 315].

ЕОК IIaB (УДД 4, УУР С)

Комментарии. При большой продолжительности аритмии ультраструктурные изменения в виде нарушения морфологии кардиомиоцитов и митохондрий, воспаления сердца с преобладанием макрофагов и фиброза миокарда [316] замедляют улучшение функции ЛЖ, что создает риск ВСС у некоторых пациентов с КАА [317, 318].

- Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/антагонистов рецепторов ангиотензина II/валсартана + сакубитрила**, бета-адреноблокаторов, антагонистов альдостерона и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа **рекомендуется** всем пациентам с КАА и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ <40% для улучшения прогноза заболевания [317–320].

ЕОК Ia (УДД 2, УУР А)

- КА для устранения аритмии **рекомендуется** больным с постоянной или рецидивирующей НЖТ, даже при отсутствии симптомов, для контроля ритма в случаях подозрения на КАА [9, 318].

ЕОК Ib (УДД 5, УУР С)

- Создание искусственной АВ блокады с последующей имплантацией электрокардиостимулятора для стимуляции проводящей системы сердца (пучка Гиса или левой ножки пучка Гиса) или трехкамерного электрокардиостимулятора (ресинхронизирующая терапия) — **рекомендуется**, если НЖТ, вызвавшая КАА, не может быть устранена или не контролируется лекарственными препаратами [28, 317].

ЕОК Ic (УДД 4, УУР С)

- Бета-адреноблокаторы для уменьшения смертности при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ **рекомендуются** при КАА, вызванной НЖТ, когда КА не удается или не применяется [320].

ЕОК Ia (УДД 2, УУР А)

5.4. Диспансерное наблюдение за пациентами

Для пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ или соматические заболевания в стадии компенсации, после КА или хирургического вмешательства следует рассмотреть возможность диспансерного наблюдения у врача-терапевта или врача-кардиолога для определения частоты визитов, контроля за выполнением предписанных рекомендаций, своевременного изменения терапии, оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и направления на дополнительные исследования, а при необходимости — на госпитализацию⁸. Диспансерные приемы (осмотры, консультации) врача-терапевта или врача-кардиолога проводятся не реже 2-х раз в год. В рамках диспансерного наблюдения необходимо: проводить тщательный сбор

анамнеза, физикальное исследование; оценку факторов риска (индекса массы тела, статуса курения, измерение АД на периферических артериях, ЧСС, исследование уровня холестерина липопротеидов низкой плотности) не реже, чем 1 раз в год с целью контроля и при необходимости их модификации для предупреждения рецидивов аритмии, снижения степени развития и обострения хронических неинфекционных заболеваний; выполнять не реже 2-х раз в год регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, не реже 1 раза в год холтеровское мониторирование сердечного ритма, эхокардиографию, общий (клинический) и биохимический общетерапевтический анализы крови; разъяснять пациенту с высоким риском развития пароксизма НЖТ или его осложнения правила действий при их развитии и необходимости своевременного вызова скорой медицинской помощи⁸. Для решения вопроса о направлении на дополнительное обследование пациентов с НЖТ, имеющих другие ССЗ, необходимо рассмотреть возможность приема (осмотра, консультации) врача-терапевта или врача-кардиолога с целью оценки клинико-функционального состояния пациента и решения вопроса о тактике его лечения⁸. Дополнительное обследование может включать выполнение эхокардиографии, холтеровского мониторирования ЭКГ (суточного или многосуточного), нагрузочных проб, коронароангиографии и других визуализирующих исследований. Для всех пациентов при ухудшении состояния, связанном с рецидивами НЖТ или с появлением других симптомов, следует рассмотреть возможность внепланового приема (осмотра, консультации) врача-терапевта или врача-кардиолога для решения вопроса о целесообразности госпитализации в кардиологический/кардиохирургический стационар для проведения обследования и лечения. При этом понятие "ухудшение состояния пациента" включает не только рецидивирование НЖТ, но и снижение физической работоспособности, переносимости ФН, появление симптомов прогрессирования основного заболевания сердечно-сосудистой системы на фоне проводимого лечения и др.

6. Организация оказания медицинской помощи

Необходимо всех пациентов с клинически значимыми пароксизмами НЖТ при отсутствии эффекта неотложной помощи на догоспитальном этапе экстренно направлять в медицинское учреждение с целью купирования пароксизма тахикардии с последующим контролем гемодинамических параметров и клинического состояния пациента⁹. Экстренной госпитализации не подлежат пациенты, страдающие хронической формой тахикардии при отсутствии признаков гемодинамической нестабильности (отёка легких, острой

⁸ <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70199150>, <https://docs.cntd.ru/document/350170247>.

⁹ <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/prikaz-minzdrava-rossii-ot-20-06-2013-n-388n-red-ot-21-02-2020-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-skoroj-v-tom-chisle-skoroj-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi>.

левожелудочковой или коронарной недостаточности, персистирующей гипотонии и др.)¹⁰. Всех пациентов, у которых на фоне НЖТ появились признаки гемодинамической нестабильности (выраженной артериальной гипотонии, острой левожелудочковой недостаточности, ангинозного синдрома, ухудшения мозгового кровообращения) или имеется подозрение на инфаркт миокарда, следует обязательно госпитализировать для оценки клинического состояния, контроля сердечной деятельности и выбора тактики лечения¹⁰. Пациентам, перенесшим пароксизм НЖТ, может также потребоваться госпитализация при обострении сопутствующих ССЗ, высоком риске развития осложнений, особенно у лиц пожилого возраста. Следует рассмотреть возможность плановой госпитализации пациентов с НЖТ в стационар при невозможности проведения диагностических и/или лечебных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях, необходимости постоянного врачебного наблюдения и/или выполнения лечебных процедур не менее 3 раз в сут., при неэффективности амбулаторного лечения частых рецидивов НЖТ и при территориальной отдаленности больного от стационара (с учетом потенциально возмож-

ного ухудшения течения заболевания). Представляется возможным пациентов с НЖТ выписывать из стационара при условии стабилизации клинического состояния, завершения оценки риска неблагоприятного исхода и реализации выбранной стратегии лечения под наблюдение (при необходимости) врача-терапевта или врача-кардиолога в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара. При выявлении у пациентов с НЖТ и ССЗ медицинских показаний к кардиохирургическому или интервенционному лечению (КА, имплантация антиаритмического устройства), следует рассмотреть возможность их перевода в медицинскую организацию, оказывающую соответствующую медицинскую помощь¹⁰. Решение о необходимости направления больного для оказания специализированной медицинской помощи должно приниматься врачебной комиссией медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, с привлечением при необходимости врачей-специалистов разных профилей.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет.

¹⁰ <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001201905270026?index=1>.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при НЖТ (коды по МКБ-10: I47.1, I47.9)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
2.	Выполнены исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевой кислоты, тиреотропного гормона в крови при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
3.	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование (суточное или многосуточное) и/или выполнена регистрация электрокардиосигнала (анализ данных) с помощью носимого или имплантируемого "регистратора событий" при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
4.	Выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
5.	Выполнена регистрация электрокардиограммы при восстановлении синусового ритма у пациентов с НЖТ с целью перманентного контроля эффективности и безопасности лечения	Да/Нет
6.	Выполнены последовательно при наличии показаний вагусные приемы и/или внутривенное введение трифосаденина и/или внутривенное введение антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма или контроля частоты сердечных сокращений в соответствии с характером НЖТ	Да/Нет
7.	Назначена антиаритмическая терапия в соответствии с характером НЖТ при наличии показаний	Да/Нет
8.	Выполнена антикоагулянтная терапия пациентам с трепетанием предсердий при наличии по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc у мужчин ≥2 баллов, у женщин ≥3 баллов	Да/Нет

Сокращение: НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

**Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи
взрослым при НЖТ (коды по МКБ-10: I47.1, I47.9)**

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен общий (клинический) анализ крови при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
2.	Выполнены исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевого кислоты, тиреотропного гормона в крови при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
3.	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях и/или холтеровское мониторирование (суточное или многосуточное) и/или выполнена регистрация электрокардиосигнала (анализ данных) с помощью носимого или имплантируемого "регистратора событий" при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
4.	Выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование при первичном обращении и динамическом наблюдении не реже 1 раза в 12 мес.	Да/Нет
5.	Выполнена регистрация электрокардиограммы при восстановлении синусового ритма у пациентов с НЖТ с целью перманентного контроля эффективности и безопасности лечения	Да/Нет
6.	Выполнена синхронизированная электроимпульсная терапия при гемодинамически нестабильной НЖТ	Да/Нет
7.	Выполнены последовательно при наличии показаний вагусные приемы и/или внутривенное введение трифосаденина и/или внутривенное введение антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма или контроля частоты сердечных сокращений в соответствии с характером НЖТ	Да/Нет
8.	Назначена антиаритмическая терапия в соответствии с характером НЖТ при наличии показаний	Да/Нет
9.	Выполнена антикоагулянтная терапия пациентам с трепетанием предсердий при наличии по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc у мужчин ≥2 баллов, у женщин ≥3 баллов	Да/Нет
10.	Выполнена катетерная абляция НЖТ в качестве первого выбора или при неэффективности антиаритмической терапии в соответствии с характером аритмии	Да/Нет

Сокращение: НЖТ — наджелудочковая тахикардия.

Литература/References

- Howick J. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011. 248 p.
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ. 1996;312(7023):71-2.
- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technologies. Assessment and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Cosio FG. Atrial Flutter, Typical and Atypical: A Review. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017;6(2):55-62.
- Katritsis DG, Marine JE, Latchamsetty R, et al. Coexistent Types of Atrioventricular Nodal Re-Entrant Tachycardia: Implications for the Tachycardia Circuit. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2015;8(5):1189-93.
- George SA, Faye NR, Murillo-Berlitz A, et al. At the Atrioventricular Crossroads: Dual Pathway Electrophysiology in the Atrioventricular Node and its Underlying Heterogeneities. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017;6(4):179-85.
- Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm. 2015;12(6): e41-e63.
- Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate sinus tachycardia. Europace. 2019;21(2):194-207. doi:10.1093/europace/euy128.
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. Eur Heart J. 2020;41(5):655-720.
- Mareedu RK, Abdulrahman IB, Dharmashankar KC, et al. Atrial flutter versus atrial fibrillation in a general population: differences in comorbidities associated with their respective onset. Clin Med Res. 2010;8(1):1-6.
- Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. Pacing Clin Electrophysiol. 2008;31(3):266-72.
- Mont L, Elosua R, Brugada J. Endurance sport practice as a risk factor for atrial fibrillation and atrial flutter. Europace. 2009;11(1):11-7.
- Chinitz JS, Gerstenfeld EP, Marchlinski FE, Callans DJ. Atrial fibrillation is common after ablation of isolated atrial flutter during long-term follow-up. Heart Rhythm. 2007;4(8):1029-33.
- Pizzale S, Lemery R, Green MS, et al. Frequency and predictors of tachycardia-induced cardiomyopathy in patients with persistent atrial flutter. Can J Cardiol. 2009;25(8):469-72.
- Goyal R, Zivin A, Souza J, et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia. Am Heart J. 1996;132(4):765-7.
- Porter MJ, Morton JB, Denman R, et al. Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia. Heart Rhythm. 2004;1(4):393-6.
- Choi SH, Weng LC, Wang EY, et al. Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(7): e006273.
- Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2016;67(13): e27-e115.
- Laurent G, Leong-Poi H, Mangat I, et al. Influence of ventriculoatrial timing on hemodynamics and symptoms during supraventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;20(2):176-81.
- Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, et al. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20(11):2783-8.
- Drago F, Turchetta A, Calzolari A, et al. Reciprocating supraventricular tachycardia in children: low rate at rest as a major factor related to propensity to syncope during exercise. Am Heart J. 1996;132:280-5.
- Haghjoo M, Arya A, Heidari A, et al. Electrophysiologic characteristics and results of radiofrequency catheter ablation in elderly patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. J Electrocardiol. 2007;40:208-13.
- Razavi M, Luria DM, Jahangir A, et al. Acute blood pressure changes after the onset of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a time-course analysis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16(10):1037-40.
- Walfridsson U, Strömberg A, Janson M, Walfridsson H. Wolff-Parkinson-White syndrome and atrioventricular nodal re-entry tachycardia in a Swedish population: consequences on health-related quality of life. Pacing Clin Electrophysiol. 2009;32(10):1299-306.
- Cain N, Irving C, Webber S, et al. Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed in childhood. Am J Cardiol. 2013;112(7):961-5.
- Lessmeier TJ, Gamberling D, Johnson-Liddon V, et al. Unrecognized paroxysmal supraventricular tachycardia. Potential for misdiagnosis as panic disorder. Arch Intern Med. 1997;157(5):537-43.
- Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace. 2019;21(6):844-5. doi:10.1093/europace/euz046.
- Ellis ER, Josephson ME. What About Tachycardia-induced Cardiomyopathy? Arrhythm Electrophysiol Rev. 2013;2(2):82-90.
- Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Altiot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias — executive summary.

- a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(8):1493-531.
30. Markowitz SM, Stein KM, Mittal S, et al. Differential effects of adenosine on focal and macroreentrant atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(4):489-502.
31. Teh AW, Kistler PM, Kalman JM. Using the 12-lead ECG to localize the origin of ventricular and atrial tachycardias: part 1. Focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(6):706-9.
32. Coffey JO, d'Avila A, Dukkupati S, et al. Catheter ablation of scar-related atypical atrial flutter. *Europace*. 2013;15(3):414-9.
33. Bochoeyer A, Yang Y, Cheng J, et al. Surface electrocardiographic characteristics of right and left atrial flutter. *Circulation*. 2003;108(1):60-6.
34. Bhatia S, Sugrue A, Asirvatham S. Atrial Fibrillation: Beyond Rate Control. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(3):373-80.
35. Markowitz SM, Thomas G, Liu CF, et al. Atrial Tachycardias and Atypical Atrial Flutters: Mechanisms and Approaches to Ablation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2019;8(2):131-7.
36. Bun SS, Latcu DG, Marchlinski F, Saoudi N. Atrial flutter: more than just one of a kind. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2356-63.
37. De Ponti R, Marazzato J, Marazzi R, et al. Challenges in Narrow QRS Complex Tachycardia Interpretation. *Card Electrophysiol Clin*. 2019;11(2):283-99.
38. Katritsis DG, Wellens HJ, Josephson ME. Mahaim Accessory Pathways. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(1):29-32.
39. Rossano J, Bloemers B, Sreeram N, et al. Efficacy of implantable loop recorders in establishing symptom-rhythm correlation in young patients with syncope and palpitations. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1): e228-e233.
40. Martinez T, Sztajzel J. Utility of event loop recorders for the management of arrhythmias in young ambulatory patients. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):495-8.
41. Hoefman E, van Weert HC, Reitsma JB, et al. Diagnostic yield of patient-activated loop recorders for detecting heart rhythm abnormalities in general practice: a randomised clinical trial. *Fam Pract*. 2005;22(5):478-84.
42. Mitro P, Szakács M, Bodnár J, et al. Diagnostic benefit of the use of implanted loop recorder (Reveal Plus) for patients with syncope with unclear aetiology. *Vnitr Lek*. 2007;53(11):1147-52.
43. Hoefman E, van Weert HC, Boer KR, et al. Optimal duration of event recording for diagnosis of arrhythmias in patients with palpitations and light-headedness in the general practice. *Fam Pract*. 2007;24(1):11-3.
44. Al Mehairi M, Al Ghamdi SA, Dagirri K, Al Fagih A. The importance of utilizing 24-h Holter monitoring as a non-invasive method of predicting the mechanism of supraventricular tachycardia. *J Saudi Heart Assoc*. 2011;23(4):241-3.
45. Paruchuri V, Adhaduk M, Garikipati NV, et al. Clinical utility of a novel wireless implantable loop recorder in the evaluation of patients with unexplained syncope. *Heart Rhythm*. 2011;8(6):858-63.
46. Salih H, Monsel F, Sergeant J, Amara W. Long-term follow-up after implantable loop recorder in patients with syncope: results of a French general hospital survey. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012;61(5):331-7.
47. Kristjánsdóttir I, Reimarsdóttir G, Arnar DO. The usefulness of implantable loop recorders for evaluation of unexplained syncope and palpitations. *Laeknabladid*. 2012;98(9):465-8.
48. Lobodzinski SS. ECG patch monitors for assessment of cardiac rhythm abnormalities. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):224-9.
49. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med*. 2014;127(1):95.e11-e17.
50. Cheung CC, Kerr CR, Krahn AD. Comparing 14-day adhesive patch with 24-h Holter monitoring. *Future Cardiol*. 2014;10(3):319-22.
51. Epifanio HB, Katz M, Borges MA, et al. The use of external event monitoring (web-loop) in the elucidation of symptoms associated with arrhythmias in a general population. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12(3):295-9.
52. Hendriks T, Rosenqvist M, Wester P, et al. Intermittent short ECG recording is more effective than 24-hour Holter ECG in detection of arrhythmias. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:41.
53. Amara W, Sileu N, Salih H, et al. Long term results of implantable loop recorder in patients with syncope: results of a French survey. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014;63(5):327-30.
54. Solomon MD, Yang J, Sung SH, et al. Incidence and timing of potentially high-risk arrhythmias detected through long term continuous ambulatory electrocardiographic monitoring. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:35.
55. Locati ET, Moya A, Oliveira M, et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace*. 2016;18(8):1265-72.
56. Glotzer TV, Heikamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003;107(12):1614-9.
57. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M, et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(3):404-11.
58. Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, Lip GY. Predictive value of atrial high-rate episodes for arterial stiffness and endothelial dysfunction in dual-chamber pacemaker patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):13-21.
59. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farré J. Atrial high rate episodes in patients with dual-chamber cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2014;37(8):1080-6.
60. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, et al. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace*. 2017;19(2):169-79.
61. Bertaglia E, Blank B, Blomström-Lundqvist C, et al. Atrial high-rate episodes: prevalence, stroke risk, implications for management, and clinical gaps in evidence. *Europace*. 2019;21(10):1459-67.
62. Rinkenberger RL, Naccarelli GV, Berns E, Dougherty AH. Efficacy and safety of class IC antiarrhythmic agents for the treatment of coexisting supraventricular and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1988;62(6):44D-55D.
63. Chimenti M, Cullen MT Jr, Casadei G. Safety of flecainide versus propafenone for the long-term management of symptomatic paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. Report from the Flecainide and Propafenone Italian Study (FAPIS) Group. *Eur Heart J*. 1995;16(12):1943-51.
64. Osswald S, Buser PT, Rickenbacher P, Pfisterer M. Supraventricular tachycardias: mechanism, diagnosis and therapy. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996;126(22):974-85.
65. Colucci RA, Silver MJ, Shubrook J. Common types of supraventricular tachycardia: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2010;82(8):942-52.
66. Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical practice. *Ann Intern Med*. 1999;130(10):848-56.
67. Brembilla-Perrot B, Olivier A, Villemain T, et al. Follow-up of children or teenagers with paroxysmal supraventricular tachycardia, but without pre-excitation syndrome. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(11):599-606.
68. DeSimone CV, Naksuk N, Asirvatham SJ. Supraventricular Arrhythmias: Clinical Framework and Common Scenarios for the Internist. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1825-41.
69. Mahtani AU, Nair DG. Supraventricular Tachycardia. *Med Clin North Am*. 2019;103(5):863-79.
70. Cai Q, Shuraih M, Nagueh SF. The use of echocardiography in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(4):725-34.
71. Delellis F, Lacroix D, Richardson M, et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography for atrioventricular accessory pathways persistent ventricular pre-excitation despite successful radiofrequency ablation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(10):840-8.
72. Ueda A, Suman-Horduna I, Mantziari L, et al. Contemporary outcomes of supraventricular tachycardia ablation in congenital heart disease: a single-center experience in 116 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3):606-13.
73. Ezhumalai B, Sathesh S, Anantha A, et al. Coronary sinus diameter by echocardiography to differentiate atrioventricular nodal reentrant tachycardia from atrioventricular reentrant tachycardia. *Cardiol J*. 2014;21(3):273-8.
74. Ishizu T, Seo Y, Igarashi M, et al. Noninvasive Localization of Accessory Pathways in Wolff-Parkinson-White Syndrome by Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(6): e004532.
75. Klehs S, Schneider HE, Backhoff D, et al. Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Tachycardias in Congenital Heart Disease: Results With Special Reference to Complexity of Underlying Anatomy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(12): e005451.
76. Shaabani S, Sadeghian S, Hosseinsabet A. Evaluation of left ventricular longitudinal deformation in patients with and without ST segment depression during supraventricular tachycardia. *J Clin Ultrasound*. 2017;45(6):343-9.
77. Senturk SE, Icen YK, Koc AS, et al. Evaluation of coronary sinus morphology by three-dimensional transthoracic echocardiography in patients undergoing electrophysiological study. *J Arrhythm*. 2018;34(6):626-31.
78. L'Italien K, Conlon S, Kertesz N, et al. Usefulness of Echocardiography in Children with New-Onset Supraventricular Tachycardia. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(10):1146-50.
79. Brady WJ Jr, DeBehnke DJ, Wickman LL, Lindbeck G. Treatment of out-of-hospital supraventricular tachycardia: adenosine vs verapamil. *Acad Emerg Med*. 1996;3(6):574-85.
80. Glatzer KA, Cheng J, Dorostkar P, et al. Electrophysiologic effects of adenosine in patients with supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1999;99(8):1034-40.
81. Alabed S, Sabouni A, Providencia R, et al. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10): CD005154.
82. Ip JE, Cheung JW, Chung JH, et al. Adenosine-induced atrial fibrillation: insights into mechanism. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(3): e34-e37.
83. Li N, Csepe TA, Hansen BJ, et al. Adenosine-Induced Atrial Fibrillation: Localized Reentrant Drivers in Lateral Right Atria due to Heterogeneous Expression of Adenosine A1 Receptors and GIRK4 Subunits in the Human Heart. *Circulation*. 2016;134(6):486-98.
84. Turley AJ, Murray S, Thambyrajah J. Pre-excited atrial fibrillation triggered by intravenous adenosine: a commonly used drug with potentially life-threatening adverse effects. *Emerg Med J*. 2008;25(1):46-8.
85. Feigl D, Ravid M. Electrocardiographic observations on the termination of supraventricular tachycardia by verapamil. *J Electrocardiol*. 1979;12(2):129-36.
86. Molina L, Cárdenas M, Esquivel J. Supraventricular paroxysmal tachycardias with normal electrocardiogram in sinus rhythm. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1984;54(2):187-97.
87. Sager PT, Bhandari AK. Narrow complex tachycardias. Differential diagnosis and management. *Cardiol Clin*. 1991;9(4):619-40.

88. Chapman EL, Strawn RM, Stewart BP. Differentiating between ventricular tachycardia and supraventricular tachycardia in the clinical setting. *Focus Crit Care*. 1992;19(2):140-2,144-5.
89. Trappe HJ, Brandts B, Weismueller P. Arrhythmias in the intensive care patient. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(5):345-55.
90. Schumacher B, Spehl S, Langbein A, et al. Regular tachycardia with broad QRS complex: differential diagnosis on 12-lead ECG. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2009;20(1):5-13.
91. Gupta PN, Kumar A, Nambodiri N, Balachandran A. What is this? VT versus SVT. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013200806.
92. Kaiser E, Darrieux FC, Barbosa SA, et al. Differential diagnosis of wide QRS tachycardias: comparison of two electrocardiographic algorithms. *Europace*. 2015;17(9):1422-7.
93. Chen Q, Xu J, Gianni C, et al. Simple Electrocardiographic Criteria for Rapid Identification of Wide QRS Complex Tachycardia: the new Limb Lead Algorithm. *Heart Rhythm*. 2020;17(3):431-8.
94. Roth A, Elkayam I, Shapira I, et al. Effectiveness of prehospital synchronous direct-current cardioversion for supraventricular tachyarrhythmias causing unstable hemodynamic states. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):489-91.
95. Wittwer MR, Rajendran S, Kealley J, et al. A South Australian registry of biphasic cardioversions of atrial arrhythmias: efficacy and predictors of success. *Heart Lung Circ*. 2015;24(4):342-7.
96. Reisinger J, Gstrein C, Winter T, et al. Optimization of initial energy for cardioversion of atrial tachyarrhythmias with biphasic shocks. *Am J Emerg Med*. 2010;28(2):159-65.
97. Smith G, Taylor DM, Morgans A, Cameron P. Prehospital synchronized electrical cardioversion of a poorly perfused SVT patient by paramedics. *Prehosp Disaster Med*. 2013;28(3):301-4.
98. Smith GD, Fry MM, Taylor D, et al. Effectiveness of the Valsalva Manoeuvre for reversal of supraventricular tachycardia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2): CD009502.
99. Smith G, Morgans A, Boyle M. Use of the Valsalva manoeuvre in the prehospital setting: a review of the literature. *Emerg Med J*. 2009;26(1):8-10.
100. Hood MA, Smith WM. Adenosine versus verapamil in the treatment of supraventricular tachycardia: a randomized double-crossover trial. *Am Heart J*. 1992;123(6):1543-9.
101. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, Chan YH. Slow infusion of calcium channel blockers compared with intravenous adenosine in the emergency treatment of supraventricular tachycardia. *Resuscitation*. 2009;80(5):523-8.
102. Appelboom A, Reuben A, Mann C, et al. Postural modification to the standard Valsalva manoeuvre for emergency treatment of supraventricular tachycardias (REVERT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10005):1747-53.
103. Gupta A, Naik A, Vora A, Lokhandwala Y. Comparison of efficacy of intravenous diltiazem and esmolol in terminating supraventricular tachycardia. *J Assoc Physicians India*. 1999;47(10):969-72.
104. Das G, Tschida V, Gray R, et al. Efficacy of esmolol in the treatment and transfer of patients with supraventricular tachyarrhythmias to alternate oral antiarrhythmic agents. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(8):746-50.
105. Amsterdam EA, Kulcyski J, Ridgeway MG. Efficacy of cardioselective beta-adrenergic blockade with intravenously administered metoprolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(8):714-8.
106. Lim SH, Anantharaman V, Teo WS, et al. Comparison of Treatment of Supraventricular Tachycardia by Valsalva Maneuver and Carotid Sinus Massage. *Ann Emerg Med*. 1998;31(1):30-5.
107. Olasveengen TM, de Caen AR, Mancini ME, et al. 2017 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations Summary. *Resuscitation*. 2017;121:201-14.
108. Cairns CB, Niemann JT. Intravenous Adenosine in the Emergency Department Management of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Ann Emerg Med*. 1991;20(7):717-21.
109. Camm AJ, Garratt CJ. Adenosine and supraventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 1991;325(23):1621-9.
110. Ortiz M, Martin A, Arribas F, et al. PROCAMIO Study Investigators. Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*. 2017;38(17):1329-35.
111. Stewart RB, Bardy GH, Greene HL. Wide complex tachycardia: misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann Intern Med*. 1986;104(6):766-71.
112. Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, et al. Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 1987;59(12):1107-10.
113. Dancy M, Camm AJ, Ward D. Misdiagnosis of chronic recurrent ventricular tachycardia. *Lancet*. 1985;2(8450):320-3.
114. Boahene KA, Klein GJ, Yee R, et al. Termination of acute atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome by procainamide and propafenone: importance of atrial fibrillation cycle length. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(6):1408-14.
115. Simonian SM, Lotfiour S, Wall C, Langsdorf MI. Challenging the superiority of amiodarone for rate control in Wolff-Parkinson-White and atrial fibrillation. *Intern Emerg Med*. 2010;5(5):421-6.
116. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome: electrophysiologic findings and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9(6):1357-63.
117. Crijns HJGM, den Heijer P, van Wijk LM, Lie KI. Successful use of flecainide in atrial fibrillation with rapid ventricular rate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1988;115(6):1317-21.
118. Boriani G, Biffi M, Frabetti L, et al. Ventricular fibrillation after intravenous amiodarone in Wolff-Parkinson-White syndrome with atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1996;131(6):1214-6.
119. Schutzenberger W, Leisch F, Gmeiner R. Enhanced accessory pathway conduction following intravenous amiodarone in atrial fibrillation. A case report. *Int J Cardiol*. 1987;16(1):93-5.
120. Tijnunelis MA, Herbert ME. Myth: intravenous amiodarone is safe in patients with atrial fibrillation and Wolff-Parkinson-White syndrome in the emergency department. *CJEM*. 2005;7(4):262-5.
121. Kappenberger LJ, Fromer MA, Steinbrunn W, Shenasa M. Efficacy of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome with rapid ventricular response via accessory pathway during atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1984;54(3):330-5.
122. Garratt CJ, Griffith MJ, O'Nunain S, et al. Effects of intravenous adenosine on antegrade refractory of accessory atrioventricular connections. *Circulation*. 1991;84(5):1962-8.
123. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. Adenosine-induced atrial arrhythmia: a prospective analysis. *Ann Intern Med*. 1997;127(6):417-22.
124. Stambler BS, Dorian P, Sager PT, et al. Etipamil nasal spray for rapid conversion of supraventricular tachycardia to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(5):489-97.
125. Hamer A, Peter T, Platt M, Mandel WJ. Effects of verapamil on supraventricular tachycardia in patients with overt and concealed Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1981;101(5):600-12.
126. Huycke EC, Sung RJ, Dias VC, et al. Intravenous diltiazem for termination of reentrant supraventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(3):538-44.
127. Glatzer KA, Dorostkar PC, Yang Y, et al. Electrophysiological effects of ibutilide in patients with accessory pathways. *Circulation*. 2001;104(16):1933-9.
128. Sellers TD Jr, Campbell RW, Bashore TM, Gallagher JJ. Effects of procainamide and quinidine sulfate in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*. 1977;55(1):15-22.
129. Brembilla-Perrot B, Pauriah M, Sella JM, et al. Incidence and prognostic significance of spontaneous and inducible antidromic tachycardia. *Europace*. 2013;15(6):871-6.
130. Brunner S, Herbel R, Drobisch C, et al. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *Eur Heart J*. 2017;38(27):2100-6.
131. Shen WK. How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm*. 2005;2(9):1015-9.
132. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-9.
133. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1323-9.
134. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy. *Europace*. 2013;15(1):116-21.
135. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farré J, et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(7):830-6.
136. Calò L, Rebecchi M, Sette A, et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm*. 2010;7(9):1318-23.
137. Dias da Silva VJ, Tobaldini E, Rocchetti M, et al. Modulation of sympathetic activity and heart rate variability by ivabradine. *Cardiovasc Res*. 2015;108(1):31-8.
138. Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Ivabradine in combination with metoprolol succinate in the treatment of inappropriate sinus tachycardia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(4):338-44.
139. Elliott WJ, Ram CV. Calcium Channel Blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):687-9. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00513.x.
140. Malik AK, Ching CK, Liew R, et al. Successful ablation of sinus node reentrant tachycardia using remote magnetic navigation system. *Europace*. 2012;14(3):455-6.
141. Cossù SF, Steinberg JS. Supraventricular tachyarrhythmias involving the sinus node: clinical and electrophysiologic characteristics. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;41(1):51-63.
142. Sanders WE Jr, Sorrentino RA, Greenfield RA, et al. Catheter ablation of sinoatrial node reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23(4):926-34.
143. Fu Q, Vangundy TB, Shibata S, et al. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2011;58(2):167-75.
144. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2858-68.
145. Winker R, Barth A, Bidmon D, et al. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2005;45(3):391-8.
146. Jacob G, Shannon JR, Black B, et al. Effects of volume loading and pressor agents in idiopathic orthostatic tachycardia. *Circulation*. 1997;96(2):575-80.
147. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*. 2009;120(9):725-34.
148. Kanjwal K, Karabin B, Sheikh M, et al. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011;34(6):750-5.

149. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, et al. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2005;111(21):2734-40.
150. McDonald C, Frith J, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Europace*. 2011;13(3):427-30.
151. Kishore AG, Camm AJ. Guidelines for the use of propafenone in treating supraventricular arrhythmias. *Drugs*. 1995;50(2):250-62.
152. Poutiainen AM, Koistinen MJ, Airaksinen KE, et al. Prevalence and natural course of ectopic atrial tachycardia. *Eur Heart J*. 1999;20(9):694-700.
153. Chiang CE, Chen SA, Wu TJ, et al. Incidence, significance, and pharmacological responses of catheter-induced mechanical trauma in patients receiving radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation*. 1994;90(4):1847-54.
154. Anguera I, Brugada J, Roba M, et al. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol*. 2001;87(7):886-90.
155. Biviano AB, Bain W, Whang W, et al. Focal left atrial tachycardias not associated with prior catheter ablation for atrial fibrillation: clinical and electrophysiological characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(1):17-27.
156. Medi C, Kalman JM, Haqqani H, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1791-7.
157. Ouyang F, MaJ, Ho SY, et al. Focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic sinus: electrophysiological characteristics and catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):122-31.
158. Kunze K-P, Kuck K-H, Schlüter M, Bleifeld W. Effect of encainide and flecainide on chronic ectopic atrial tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(5):1121-6.
159. Hohnloser SH, Zabel M. Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1992;70(5):3A-10A.
160. Meles E, Carbone C, Maggolini S, et al. A case of atrial tachycardia treated with ivabradine as bridge to ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(5):565-8.
161. Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, Vasavda A. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(3):340-2.
162. Guccione P, Paul T, Garson AJr. Long-term follow-up of amiodarone therapy in the young: continued efficacy, unimpaired growth, moderate side effects. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(5):1118-24.
163. von Bernuth G, Engelhardt W, Kramer HH, et al. Atrial automatic tachycardia in infancy and childhood. *Eur Heart J*. 1992;13(10):1410-5.
164. Kastor JA. Multifocal atrial tachycardia. *N Engl J Med*. 1990;322(24):1713-7.
165. Salerno DM, Anderson B, Sharkey PJ, Iber C. Intravenous verapamil for treatment of multifocal atrial tachycardia with and without calcium pretreatment. *Ann Intern Med*. 1987;107(5):623-8.
166. Arsuria E, Lefkin AS, Scher DL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of verapamil and metoprolol in treatment of multifocal atrial tachycardia. *Am J Med*. 1988;85(4):519-24.
167. Marchlinski FE, Miller JM. Atrial arrhythmias exacerbated by theophylline: response to verapamil and evidence for triggered activity in man. *Chest*. 1985;88(6):931-4.
168. Hazard PB, Burnett CR. Treatment of multifocal atrial tachycardia with metoprolol. *Crit Care Med*. 1987;15(1):20-5.
169. Ueng KC, Lee SH, Wu DJ, et al. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular junction in patients with COPD and medically refractory multifocal atrial tachycardia. *Chest*. 2000;117(1):52-9.
170. Chen YL, Lin YS, Wang HT, et al. Clinical outcomes of solitary atrial flutter patients using anticoagulation therapy: a national cohort study. *Europace*. 2019;21(2):313-21.
171. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, et al. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1997;79(8):1043-7.
172. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998;82(5):580-3.
173. Ghali WA, Wasil BI, Brant R, et al. Atrial flutter and the risk of thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2005;118(2):101-7.
174. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshøj SP, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: a systematic review. *Heart*. 2015;101(18):1446-55.
175. Lin YS, Chen YL, Chen TH, et al. Comparison of Clinical Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter Stratified by CHA2DS2-VASc Score. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4): e180941.
176. Juricheva JuA, Sokolov SF, Golitsyn SP, et al. New antiarrhythmic drug III class niferidil, as an effective means of restoring sinus rhythm in persistent atrial fibrillation. *Vestnik of arrhythmology*. 2012;70:32-43. (In Russ.) Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил, как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестник аритмологии*. 2012;70:32-43.
177. Mironov NY, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YA, et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part 2: Assessment of Safety. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(6):826-30. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 2: оценка безопасности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):826-30.
178. Mironov NY, Vlodzyanovskiy VV, Yuricheva YA, et al. Safety and Effectiveness of Electrical and Pharmacological Cardioversion in Persistent Atrial Fibrillation. Part I: Study Rationale, Design and Assessment of Effectiveness. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):664-9. (In Russ.) Миронов Н.Ю., Влодзяновский В.В., Юричева Ю.А. и др. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):664-9.
179. Stiell IG, Clement CM, Symington C, et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Acad Emerg Med*. 2007;14(12):1158-64.
180. Stiell IG, Clement CM, Perry JJ, et al. Association of the Ottawa Aggressive Protocol with rapid discharge of emergency department patients with recent-onset atrial fibrillation or flutter. *CJEM*. 2010;12(3):181-91.
181. McComb JM, McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Management of Refractory Supraventricular Tachyarrhythmias Using Low-Energy Transcatheter Shocks. *Am J Cardiol*. 1986;58(10):959-63.
182. Mehmanesh H, Bauernschmitt R, Hagl S, Lange R. A New Concept for Treatment of Supraventricular Tachycardia After Heart Operations: Low Energy Internal Cardioversion Using a Temporary Atrial Electrode. *Z Kardiol*. 1999;88(6):434-41.
183. Peters RW, Shorofsky SR, Pelini M, et al. Overdrive atrial pacing for conversion of atrial flutter: comparison of postoperative with nonpostoperative patients. *Am Heart J*. 1999;137(1):100-3.
184. Mitchell AR, Spurrell PA, Cheate L, Sulke N. Effect of atrial antitachycardia pacing treatments in patients with an atrial defibrillator: randomised study comparing subthreshold and nominal pacing outputs. *Heart*. 2002;87(5):433-7.
185. Rhodes LA, Walsh EP, Saul JP. Conversion of atrial flutter in pediatric patients by transesophageal atrial pacing: a safe, effective, minimally invasive procedure. *Am Heart J*. 1995;130(2):323-7.
186. Platia EV, Michelson EL, Porterfield JK, Das G. Esmolol versus verapamil in the acute treatment of atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1989;63(13):925-9.
187. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, et al. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1149-53.
188. Clemons HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1998;81(5):594-8.
189. Sun JL, Guo JH, Zhang N, et al. Clinical Comparison of Ibutilide and Propafenone for Converting Atrial Flutter. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19(1):57-64.
190. Natale A, Newby KH, Pisanó E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(7):1898-904.
191. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Results from the Loire-Ardèche-Drôme-Isère-Puy-de-Dôme (LADIP) trial on atrial flutter, a multicentric prospective randomized study comparing amiodarone and radiofrequency ablation after the first episode of symptomatic atrial flutter. *Circulation*. 2006;114(16):1676-81.
192. Satomi K, Chun KR, Tiltz R, et al. Catheter ablation of multiple unstable macroreentrant tachycardia within the right atrium free wall in patients without previous cardiac surgery. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):24-31.
193. Stevenson IH, Kistler PM, Spence SJ, et al. Scar-related right atrial macroreentrant tachycardia in patients without prior atrial surgery: electroanatomic characterization and ablation outcome. *Heart Rhythm*. 2005;2(6):594-601.
194. Jais P, Shah DC, Haïssaguerre M, et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation*. 2000;101(25):2928-34.
195. Kall JG, Rubenstein DS, Kopp DE, et al. Atypical atrial flutter originating in the right atrial free wall. *Circulation*. 2000;101(3):270-9.
196. Nakagawa H, Shah N, Matsudaira K, et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease: isolated channels between scars allow "focal" ablation. *Circulation*. 2001;103(5):699-709.
197. Ouyang F, Ernst S, Vogtmann T, et al. Characterization of reentrant circuits in left atrial macroreentrant tachycardia: critical isthmus block can prevent atrial tachycardia recurrence. *Circulation*. 2002;105(16):1934-42.
198. Tai CT, Huang JL, Lin YK, et al. Noncontact three-dimensional mapping and ablation of upper loop re-entry originating in the right atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):746-53.
199. Luchsinger JA, Steinberg JS. Resolution of cardiomyopathy after ablation of atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):205-10.
200. Blackshear JL, Stambler BS, Strauss WE, et al. Control of heart rate during transition from intravenous to oral diltiazem in atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol*. 1996;78(11):1246-50.
201. Sohinki D, Ho J, Srinivasan N, et al. Outcomes after atrioventricular node ablation and biventricular pacing in patients with refractory atrial fibrillation and heart failure: a comparison between non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy. *Europace*. 2014;16(6):880-6.
202. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW, et al. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490-7.

203. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2011;32(19):2420-9.
204. Katritsis DG, Zografos T, Siontis KC, et al. Endpoints for Successful Slow Pathway Catheter Ablation in Typical and Atypical Atrioventricular Nodal Re-Entrant Tachycardia: A Contemporary, Multicenter Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1):113-9.
205. Katritsis DG, Zografos T, Katritsis GD, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug therapy in patients with symptomatic atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a randomized, controlled trial. *Europace*. 2017;19(4):602-6.
206. Katritsis DG, John RM, Latchamsetty R, et al. Left Septal Slow Pathway Ablation for Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(3):e005907.
207. Katritsis DG, Marine JE, Contreras FM, et al. Catheter Ablation of Atypical Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia. *Circulation*. 2016;134(21):1655-63.
208. Stavakis S, Jackman WM, Lockwood D, et al. Slow/Fast Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia Using the Inferolateral Left Atrial Slow Pathway. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(9):e006631.
209. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Heger JJ, et al. Effects of intravenous and chronic oral verapamil administration in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 1980;62(5):996-1010.
210. Winniford MD, Fulton KL, Hillis LD. Long-term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: a randomized, double-blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol*. 1984;54(8):1138-9.
211. Sanatani S, Potts JE, Reed JH, et al. The Study of Antiarrhythmic Medications in Infancy (SAMIS): A Multicenter, Randomized Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Digoxin Versus Propranolol for Prophylaxis of Supraventricular Tachycardia in Infants. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(5):984-91.
212. D'Este D, Zoppo F, Bertaglia E, et al. Long-term outcome of patients with atrioventricular node reentrant tachycardia. *Int J Cardiol*. 2007;115(3):350-3.
213. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):548-53.
214. Ruder MA, Davis JC, Eldar M, et al. Clinical and electrophysiologic characterization of automatic junctional tachycardia in adults. *Circulation*. 1986;73(5):930-7.
215. Kumagai K, Yamato H, Yamanouchi Y, et al. Automatic junctional tachycardia in an adult. *Clin Cardiol*. 1990;13(11):813-6.
216. Alasti M, Mirzaee S, Machado C, et al. Junctional ectopic tachycardia (JET). *J Arrhythm*. 2020;36(5):837-44.
217. Ozyilmaz I, Ergul Y, Ozyilmaz S, Guzelbas A. Junctional ectopic tachycardia in late period after early postoperative complete atrioventricular block: Messenger of return to normal sinus rhythm? Explanation with four case series. *J Electrocardiol*. 2017;50(3):378-82.
218. Hamdan M, Van Hare GF, Fisher W, et al. Selective catheter ablation of the tachycardia focus in patients with nonreentrant junctional tachycardia. *Am J Cardiol*. 1996;78(11):1292-7.
219. Hamdan MH, Badhwar N, Scheinman MM, et al. Role of invasive electrophysiologic testing in the evaluation and management of adult patients with focal junctional tachycardia. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6(4):431-5.
220. Sager PT, Bhandari AK. Wide Complex Tachycardias. Differential Diagnosis and Management. *Cardiol Clin*. 1991;9(4):595-618.
221. Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H. Effect of amiodarone in paroxysmal supraventricular tachycardia with or without Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J*. 1983;106(4 Pt 2):876-80.
222. Holt P, Crick JC, Davies DW, Curry P. Intravenous amiodarone in the acute termination of supraventricular arrhythmias. *Int J Cardiol*. 1985;8(1):67-79.
223. Lévy S, Ricard P. Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias. *Eur Heart J*. 1997;18 Suppl C: C27-C32.
224. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1605-11.
225. Katritsis D, Bashir Y, Heald S, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways: implications of accumulated experience and time dedicated to procedures. *Eur Heart J*. 1994;15(3):339-34.
226. Schlüter M, Geiger M, Siebels J, et al. Catheter ablation using radiofrequency current to cure symptomatic patients with tachyarrhythmias related to an accessory atrioventricular pathway. *Circulation*. 1991;84(4):1644-61.
227. Bravo L, Atenza F, Eidelman G, et al. Safety and efficacy of cryoablation vs. radiofrequency ablation of septal accessory pathways: systematic review of the literature and meta-analyses. *Europace*. 2018;20(8):1334-42.
228. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130(10):811-9.
229. Xue Y, Zhan X, Wu S, et al. Experimental, Pathologic, and Clinical Findings of Radiofrequency Catheter Ablation of Para-Hisian Region From the Right Ventricle in Dogs and Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(6):e005207.
230. Mauritson DR, Winniford MD, Walker WS, et al. Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial. *Ann Intern Med*. 1982;96(4):409-12.
231. Sakurai M, Yasuda H, Kato N, et al. Acute and chronic effects of verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am Heart J*. 1983;105(4):619-28.
232. Vassiliadis I, Papoutsakis P, Kallikazaros I, Stefanadis C. Propafenone in the prevention of non-ventricular arrhythmias associated with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Int J Cardiol*. 1990;27(1):63-70.
233. Cockrell JL, Scheinman MM, Titus C, et al. Safety and efficacy of oral flecainide therapy in patients with atrioventricular reentrant tachycardia. *Ann Intern Med*. 1991;114(3):189-94.
234. Opie LH. Calcium Channel Antagonists. Part III: Use and Comparative Efficacy in Hypertension and Supraventricular Arrhythmias. Minor Indications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988;1(6):625-56.
235. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. The natural history of asymptomatic ventricular pre-excitation: a long-term prospective follow-up study of 184 asymptomatic children. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):275-80.
236. Klein GJ, Bashore TM, Sellers TD, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301(20):1080-5.
237. Kubus P, Vit P, Gebauer RA, et al. Electrophysiologic profile and results of invasive risk stratification in asymptomatic children and adolescents with the Wolff-Parkinson-White electrocardiographic pattern. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(2):218-23.
238. Santinelli V, Radinovic A, Manguso F, et al. Asymptomatic ventricular preexcitation: a long-term prospective follow-up study of 293 adult patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(2):102-7.
239. Montoya PT, Brugada P, Smeets J, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Eur Heart J*. 1991;12(2):144-50.
240. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, et al. Risk of malignant arrhythmias in initially symptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: results of a prospective long-term electrophysiological follow-up study. *Circulation*. 2012;125(5):661-8.
241. Leitch JW, Klein GJ, Yee R, Murdoch C. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation*. 1990;82(5):1718-23.
242. Rinne C, Klein GJ, Sharma AD, et al. Relation between clinical presentation and induced arrhythmias in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol*. 1987;60(7):576-9.
243. Sharma AD, Yee R, Guiraudon G, Klein GJ. Sensitivity and specificity of invasive and non-invasive testing for risk of sudden death in Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(2):373-81.
244. Moore JP, Kannankeril PJ, Fish FA. Isoproterenol administration during general anesthesia for the evaluation of children with ventricular preexcitation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):73-8.
245. Brugada J, Puigfel M, Mont L, et al. Radiofrequency ablation of antero-septal, para-Hisian, and mid-septal accessory pathways using a simplified femoral approach. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998;21(4 Pt 1):735-41.
246. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation*. 1999;99(2):262-70.
247. Schaffer MS, Silka MJ, Ross BA, Kugler JD. Inadvertent atrioventricular block during radiofrequency catheter ablation. Results of the Pediatric Radiofrequency Ablation Registry. *Pediatric Electrophysiology Society. Circulation*. 1996;94(12):3214-20.
248. Gaita F, Giustetto C, Riccardi R, et al. Stress and pharmacologic tests as methods to identify patients with Wolff-Parkinson-White syndrome at risk of sudden death. *Am J Cardiol*. 1989;64(8):487-90.
249. Wackel P, Irving C, Webber S, et al. Risk stratification in Wolff-Parkinson-White syndrome: the correlation between noninvasive and invasive testing in pediatric patients. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(12):1451-7.
250. Daubert C, Ollitrault J, Descaves C, et al. Failure of the exercise test to predict the anterograde refractory period of the accessory pathway in Wolff Parkinson White syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1988;11(8):1130-8.
251. Jastrzebski M, Kukla P, Pitak M, et al. Intermittent preexcitation indicates "a low-risk" accessory pathway: time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2017;22(6):e12464.
252. Spar DS, Silver ES, Hordof AJ, Liberman L. Relation of the utility of exercise testing for risk assessment in pediatric patients with ventricular preexcitation to pathway location. *Am J Cardiol*. 2012;109(7):1011-4.
253. Kiger ME, McCanta AC, Tong S, et al. Intermittent Versus Persistent Wolff-Parkinson-White Syndrome in Children: Electrophysiologic Properties and Clinical Outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(1):14-20.
254. Cohen M. Intermittent Preexcitation: Should We Rethink the Current Guidelines? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016;39(1):9-11.
255. Mah DY, Sherwin ED, Alexander ME, et al. The Electrophysiological Characteristics of Accessory Pathways in Pediatric Patients With Intermittent Preexcitation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36(9):1117-22.
256. Al-Khatib SM, Arshad A, Balk EM, et al. Risk stratification for arrhythmic events in patients with asymptomatic pre-excitation: a systematic review for the 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(13):1624-38.

257. Etheridge SP, Escudero CA, Blafox AD, et al. Life-Threatening Event Risk in Children With Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Multicenter International Study. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018;4(4):433-44.
258. Dai C, Guo B, Li W, et al. The effect of ventricular pre-excitation on ventricular wall motion and left ventricular systolic function. *Europace.* 2018;20(7):1175-81.
259. Kohli U, Pumphrey KL, Ahmed A, Das S. Pre-excitation Induced Ventricular Dysfunction and Successful Berlin Heart Explantation After Accessory Pathway Ablation. *J Electrocardiol.* 2018;51(6):1067-70.
260. Nagai T, Hamabe A, Arakawa J, et al. The Impact of Left Ventricular Deformation and Dyssynchrony on Improvement of Left Ventricular Ejection Fraction Following Radiofrequency Catheter Ablation in Wolff-Parkinson-White Syndrome: A Comprehensive Study by Speckle Tracking Echocardiography. *Echocardiography.* 2017;34(11):1610-6.
261. Kwon EN, Carter KA, Kanter RJ. Radiofrequency catheter ablation for dyssynchrony-induced dilated cardiomyopathy in an infant. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(6): E179-E184.
262. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104(5):671-7.
263. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1803-11.
264. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Long-Term Natural History of Adult Wolff-Parkinson-White Syndrome Patients Treated With and Without Catheter Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(6):1465-71.
265. Telishevska M, Hebe J, Paul T, et al. Catheter ablation in ASymptomatic PEDIatric patients with ventricular preexcitation: results from the multicenter "CASPED" study. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(6):683-90.
266. Obeyesekere MN, Leong-Sit P, Massel D, et al. Risk of arrhythmia and sudden death in patients with asymptomatic preexcitation. A meta-analysis. *Circulation* 2012;125(12):2308-15.
267. Pujol C, Niesert AC, Engelhardt A, et al. Usefulness of Direct Oral Anticoagulants in Adult Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2016;117(3):450-5.
268. Lin JH, Kean AC, Cordes TM. The Risk of Thromboembolic Complications in Fontan Patients with Atrial Flutter/Fibrillation Treated with Electrical Cardioversion. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(7):1351-60.
269. Scaglione M, Caponi D, Ebrille E, et al. Very long-term results of electroanatomic-guided radiofrequency ablation of atrial arrhythmias in patients with surgically corrected atrial septal defect. *Europace.* 2014;16(12):1800-7.
270. Wu J, Deisenhofer I, Ammar S, et al. Acute and long-term outcome after catheter ablation of supraventricular tachycardia in patients after the Mustard or Senning operation for D-transposition of the great arteries. *Europace.* 2013;15(6):886-91.
271. Roten L, Lukac P, DE Groot N, et al. Catheter ablation of arrhythmias in Ebstein's anomaly: a multicenter study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(12):1391-6.
272. Wasmer K, Eckardt L, Baumgartner H, Köbe J. Therapy of supraventricular and ventricular arrhythmias in adults with congenital heart disease-narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021;11(2):550-62.
273. Deal BJ, Mavroudis C. Arrhythmia Surgery for Adults with Congenital Heart Disease. *Card Electrophysiol Clin.* 2017;9(2):329-40.
274. Shivapour JK, Sherwin ED, Alexander ME, et al. Utility of preoperative electrophysiologic studies in patients with Ebstein's anomaly undergoing the Cone procedure. *Heart Rhythm.* 2014;11(2):182-6.
275. Deal BJ, Mavroudis C, Backer CL, et al. Comparison of anatomic isthmus block with the modified right atrial maze procedure for late atrial tachycardia in Fontan patients. *Circulation.* 2002;106(5):575-9.
276. Koyak Z, Kroon B, de Groot JR, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in adults with congenital heart disease and supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol.* 2013;112(9):1461-7.
277. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, et al. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open.* 2017;7(10): e016627.
278. Kumar S, Tedrow UB, Triedman JK. Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: Diagnosis and Management. *Cardiol Clin.* 2015;33(4):571-88.
279. Valentino MA, Panakos A, Ragupathi L, et al. Flecainide toxicity: a case report and systematic review of its electrocardiographic patterns and management. *Cardiovasc Toxicol.* 2017;17(3):260-6.
280. Driver K, Chisholm CA, Darby AE, et al. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(6):698-702.
281. Chen G, Sun G, Xu R, et al. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by Ensite NavX system during pregnancy: two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(32): e4487.
282. Szumowski L, Szufiadowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(8):877-82.
283. Moore JS, Teefey P, Rao K, et al. Maternal arrhythmia: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(5):298-312.
284. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(2):268-9.
285. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol.* 1995;75(7):521-3.
286. Ghosh N, Luk A, Derzko C, et al. The acute treatment of maternal supraventricular tachycardias during pregnancy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(1):17-23.
287. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, et al. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457-76.
288. Liu LY, Nwosu UC, Rice PJ. Relaxation of isolated human myometrial muscle by beta2-adrenergic receptors but not beta1-adrenergic receptors. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):895-8.
289. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J.* 2016;80(10):2221-6.
290. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, et al. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2018;169(10):665-73.
291. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39(34):3165-241.
292. Raman AS, Sharma S, Hariharan R. Minimal Use of Fluoroscopy to Reduce Fetal Radiation Exposure During Radiofrequency Catheter Ablation of Maternal Supraventricular Tachycardia. *Tex Heart Inst J.* 2015;42(2):152-4.
293. Bathina MN, Mickelsen S, Brooks C, et al. Radiofrequency Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Initial Treatment of Supraventricular Tachycardia and Its Impact on Quality of Life and Healthcare Costs. *Am J Cardiol.* 1998;82(5):589-93.
294. Papiashvili G, Tabagari-Bregvadze N, Brugada J. Impact of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life assessed by the SF-36 questionnaire in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Georgian Med News.* 2018 eb;(Issue):54-7.
295. Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace.* 2017;19(3):465-511.
296. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Preventive Cardiol.* 2021;28:460-95.
297. Bubnova MG, Aronov DM, Makhinova MM, Davtyan KV. Clinical efficacy of a personalized exercise program in the rehabilitation of patients with atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5098. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Махинова М.М., Давтян К.В. Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5098. doi:10.15829/1560-4071-2022-5098.
298. Thomas RJ, Beatty AL, Beckle TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation.* 2019;140(1): e69-e89.
299. Beatty AL, Fukuoka Y, Whooley MA. Using mobile technology for cardiac rehabilitation: a review and framework for development and evaluation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6): e000568.
300. Rawstorn JC, Gant N, Direito A, et al. Telehealth exercise-based cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2016;102(15):1183-92.
301. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-37.
302. Sommaruga M, Angelino E, Della Porta P, et al. Best practice in psychological activities in cardiovascular prevention and rehabilitation: Position Paper. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018;88(2):966.
303. Heidbüchela H, Panhuyzen-Goedkoop N, Corrado D, et al.; on behalf of the Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part I: Supraventricular arrhythmias and pacemakers. *J Cardiovasc Prev Rehabil.* 13(4):475-84.
304. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2021;42(1):17-96.
305. Vershuta VA, Khalilova MA, Gognieva DG, et al. Anxiety and depressive disorders in patients with cardiac arrhythmias. *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2019;12(4):314-20. (In Russ.) Вершута В.А., Халилова М.А., Гогниева Д.Г. и др. Тревожные и депрессивные расстройства у больных с нарушениями сердечного ритма. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2019;12(4):314-20.
306. Krylov AA, Krylova GS. Arrhythmias and cardiac conduction disorders from the perspective of psychosomatics and psychotherapy. *Clinical Medicine.* 2001;(2):47-9. (In Russ.) Крылов А.А., Крылова Г.С. Аритмии и нарушения проводимости сердца с позиций психосоматики и психотерапии. *Клиническая медицина.* 2001;(2):47-9.
307. Carels R, Scaciapaglia H, Perez-Benitez C, et al. The association between emotional upset and cardiac arrhythmia during daily life. *J Consult Clin Psychol.* 2003;71(3):613-8.

308. Qureshi E, Bornstein A, Donnelly J, Rozanski A. Psychological stress and arrhythmogenesis: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Cardiac Electrophysiol Rev.* 2001;5(4):385-93.
309. Reeves GR, Gupta S, Forman DE. Evolving Role of Exercise Testing in Contemporary Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(5):309-19.
310. Roberts E, Li F, Sykes K. Validity of the 6-minute walk test for assessing heart rate recovery after an exercise-based cardiac rehabilitation programme. *Physiotherapy.* 2006;92:116-21.
311. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health.* 1990;16(Suppl 1):55-8.
312. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, et al. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1602-7.
313. Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, et al. Atrial ectopy as a predictor of incident atrial fibrillation: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(11):721-8.
314. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, et al. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke.* 2015;46(4):936-41.
315. Lishmanov A, Chockalingam P, Senthikumar A, Chockalingam A. Tachycardia-induced cardiomyopathy: evaluation and therapeutic options. *Congest Heart Fail.* 2010;16(3):122-6.
316. Mueller KAL, Heinzmann D, Klingel K, et al. Histopathological and Immunological Characteristics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17):2160-72.
317. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(18):2328-44.
318. Gupta S, Figueredo VM. Tachycardia mediated cardiomyopathy: pathophysiology, mechanisms, clinical features and management. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):40-6.
319. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-220.
320. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2885-96.
321. Revishvili ASH, Boytsov SA, Davtyan KV, et al. Clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation, and the use of implantable antiarrhythmic devices. (These recommendations are the fifth, expanded and revised edition). Moscow, 2017. 701 p. (In Russ.) Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. (Данные рекомендации являются пятым, дополненным и переработанным изданием). Москва, 2017. 701 с. ISBN: 978-5-9500922-0-6.
322. Bokeria LA, Golukhova EZ, Popov SV, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Supraventricular tachycardia in adults. *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.
323. Muresan L, Cismaru G, Muresan C, et al. Beta-blockers for the treatment of arrhythmias: Bisoprolol — a systematic review. *Ann Pharm Fr.* 2022;80(5):617-34.
324. Sokolov SF. Allapinin and modern approaches to the treatment of cardiac arrhythmias. *Vrach.* 2012;(4):55-9. (In Russ.) Соколов С.Ф. Аллапинин и современные подходы к лечению нарушений ритма сердца. *Врач.* 2012;(4): 55-9.
325. Golitsyn SP, Sokolov SF, Alihanov GI, et al. The first experience of using allapinine in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the USSR Academy of Medical Sciences.* 1989;(2):94-9. (In Russ.) Голицын С.П., Соколов С.Ф., Алиханов Г.И. и др. Первый опыт применения аллапинина у больных с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Бюллетень ВКНЦ АМН СССР.* 1989;(2):94-9.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы:

Попов Сергей Валентинович (Томск), д.м.н., профессор, академик РАН
Давтян Карапет Воваевич (Москва), д.м.н., профессор
Шубик Юрий Викторович (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор

Члены Рабочей группы:

Артюхина Елена Александровна (Москва), д.м.н., профессор
Базаев Вячеслав Александрович (Москва), д.м.н.
Баталов Роман Ефимович (Томск), д.м.н.
Бокерия Лео Антонович (Москва), д.м.н., профессор, академик РАН
Бубнова Марина Геннадьевна (Москва), д.м.н., профессор
Выговский Александр Борисович (Калининград), к.м.н.
Голицын Сергей Павлович (Москва), д.м.н., профессор
Голухова Елена Зеликовна (Москва), д.м.н., профессор, академик РАН
Зенин Сергей Анатольевич (Новосибирск), д.м.н.
Иваницкий Эдуард Алексеевич (Красноярск), д.м.н.
Иртюга Ольга Борисовна (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Канорский Сергей Григорьевич (Краснодар), д.м.н., профессор
Ковалев Алексей Сергеевич (Москва)
Криволапов Сергей Николаевич (Томск)
Лебедев Дмитрий Сергеевич (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Мамчур Сергей Евгеньевич (Кемерово), д.м.н.
Медведев Михаил Маркович (Санкт-Петербург), д.м.н.
Миллер Ольга Николаевна (Новосибирск), д.м.н., профессор
Михайлов Евгений Николаевич (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Неминуший Николай Михайлович (Москва), д.м.н., профессор
Новикова Нина Александровна (Москва), д.м.н., профессор
Ревитшвили Амиран Шотаевич (Москва), д.м.н., профессор, академик РАН
Рзаев Фархад Гусейнович (Москва), к.м.н.
Романов Александр Борисович (Новосибирск), д.м.н.
Сергуладзе Сергей Юрьевич (Москва), д.м.н.
Сопов Олег Валентинович (Москва), к.м.н.
Татарский Борис Алексеевич (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Термосесов Сергей Артурович (Москва)
Филатов Андрей Геннадьевич (Москва), д.м.н.
Харлап Мария Сергеевна (Москва), к.м.н.
Школьникова Мария Александровна (Москва), д.м.н., профессор
Яшин Сергей Михайлович (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

При подготовке документа использованы материалы рекомендаций по лечению взрослых пациентов с суправентрикулярной тахикардией АСС/АНА/НRS 2015г [18], российских клинических рекомендаций по проведению ЭФИ, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств 2017г [321], рекомендаций по лечению пациентов с суправентрикулярными тахикардиями ЕОК 2019г [9], российских рекомендаций МЗ РФ "Наджелудочковые тахикардии" 2020г [322].

В рекомендациях представлен обобщенный и систематизированный анализ имеющихся клинических исследований по профилактике, диагностике и лечению НЖТ.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врач-кардиолог.

Врач общей практики (семейный врач).

Врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

Врач-сердечно-сосудистый хирург.

Врач-терапевт.

Врач функциональной диагностики.

Вследствие того, что РКО входит в состав ЕОК, и члены РКО также являются членами ЕОК, все европейские рекомендации формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов.

В связи с этим формирование национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности той или иной медицинской помощи. По этой причине в ходе разработки российских клинических рекомендаций РКО использованы международные классы показаний рекомендаций, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций и уровни достоверности доказательств данных классов (табл. 1, 2).

В тех случаях, когда в европейских рекомендациях отсутствовали классы и уровни доказательности, но, по мнению экспертов РКО, данные тезисы являлись крайне необходимыми для выполнения или, наоборот, абсолютно не рекомендованы к применению, эксперты РКО, основываясь на правилах формирования классов показаний согласно рекомендациям ЕОК, сами проставляли классы и уровни. В данной ситуации обозначение ЕОК заменено на РКО классы и уровни, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (табл. 3-5), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять Можно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 2

Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям ЕОК

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 3

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 4

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 5

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества: все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Сокращение: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес. Решение об обновлении принимает Минздрав России на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3-1. Антиаритмические препараты, зарегистрированные в России, для купирования НЖТ или контроля ЧСС

Препарат (класс ¹)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
Амиодарон** (III)	В/в струйно 5 мг/кг в течение 15-20 мин, далее в/в капельно — 1 мг/мин — 6 ч, 0,5 мг/мин — 18 ч (до 1200 мг в сут.)	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (в т.ч. для контроля ЧСС) АВУРТ АВРТ	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин Угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.), QRS >160 мс, QT ≥500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, возрастание порога дефибриляции, веретенообразная ЖТ (редко)
Верапамил** (IV)	В/в струйно за 2-3 мин 5-10 мг, при неэффективности через 30 мин еще 10 мг	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ АВУРТ Фокусная АВ тахикардия Ортодромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (контроль ЧСС)	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин Угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.)	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, острая сердечная недостаточность. Противопоказан при ХСН. Потенциально опасен при манифестирующем синдроме WPW
Метопролол** (II)	В/в струйно 5 мг со скоростью 1-2 мг/мин, затем при необходимости повторить введение с 5-мин интервалом Суммарная доза 10-15 мг (максимальная 20 мг)	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ АВУРТ Фокусная АВ тахикардия Ортодромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (контроль ЧСС)	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин Угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.)	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, острая сердечная недостаточность. Противопоказан при декомпенсации ХСН Потенциально опасен при манифестирующем синдроме WPW, ХОБЛ, периферических заболеваниях сосудов
Прокаинамид** (IA)	В/в струйно медленно (скорость введения не более 50 мг/мин) в дозе 100 мг каждые 5 мин до купирования аритмии или до достижения суммарной дозы 500 мг. При необходимости поддержания терапевтической концентрации возможна длительная в/в инфузия со скоростью 2-6 мг/мин. Максимальная суточная доза 3000 мг	Фокусная АВ тахикардия Антидромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин, угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.), QRS >160 мс, QT ≥500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, нарушения внутрижелудочковой проводимости, возрастание порога дефибриляции, веретенообразная ЖТ
Пропафенон** (IC)	В/в (обычно капельно) 1 мг/кг, при необходимости 2 мг/кг. При длительной инфузии до 560 мг	Фокусная ПТ Антидромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (вместе с бета-адреноблокаторами)	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин, угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.), QRS >160 мс, QT ≥500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, нарушения в/ж проводимости, веретенообразная ЖТ Противопоказан при декомпенсации ХСН
4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида гидрохлорид** (III)	В/в, в 20 мл 0,9% натрия хлорида** 1. 10 мкг/кг, в течение 2-3 мин; 2. При отсутствии эффекта в течение 15 мин повторное введение 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг); 3. При отсутствии эффекта в течение 15 мин повторное введение 10 мкг/кг (max суммарная доза 30 мкг/кг)	ТП	Введение препарата прекращается на любом из 3-х этапов при: — восстановлении СР; — урежении ЧСС <50 в 1 мин; — увеличении интервала QT >500 мс	Жизнеопасные желудочковые аритмии (редко). Препарат должен вводиться в условиях палаты интенсивной терапии с мониторингом ЭКГ для своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения QT, QTc до нормализации показателей или до 24 ч

Препарат (класс ¹)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
#Трифосаденин [79-81, 108, 109]	10 мг в течение 2 сек. Через 2 мин возможно повторное введение 20 мг	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВУРТ АВРТ		Арест СУ или АВ блокада II-III ст. (кратковременно). Возможно развитие пароксизма ФП. Одышка, бронхоспазм, ангинозный приступ
Эсмолол (II)	0,5 мг/кг в/в болюсно за 1 мин, затем 0,05 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин, поддерживающая доза — 0,05-0,25 мг/кг/мин	АВУРТ	Синусовая брадикардия ≤50 уд./мин Угнетение АВ проведения (блокады II-III ст.)	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ проводимости, острая сердечная недостаточность. Противопоказан при декомпенсации ХСН. Потенциально опасен при манифестирующем синдроме WPW, ХОБЛ, периферических заболеваниях сосудов

Примечание: ¹ — согласно классификации E. Vaughan Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, в/в — внутривенный, ЖТ — желудочковая тахикардия, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, ПТ — предсердная тахикардия, СР — сердечный ритм, СУ — синусовый узел, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, WPW — Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром (феномен).

Приложение АЗ-2. Антиаритмические препараты, зарегистрированные в России, для профилактики НЖТ

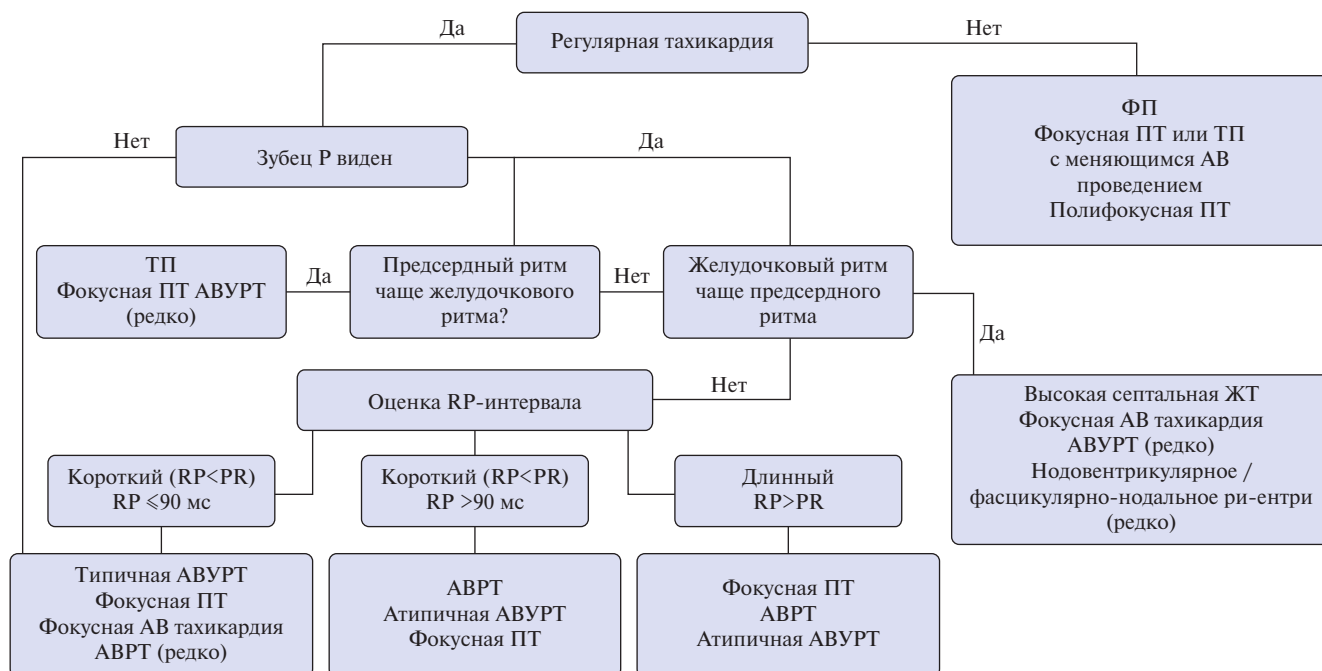
Препарат (класс ¹)	Дозы и схемы	Применение	Частые побочные эффекты	Противопоказания
Амиодарон** (III)	200 мг — 3 раза в сут. — 1 нед., затем 200 мг 2 раза в сут. — 1-2 нед., затем поддерживающая доза 200 мг в сут.	АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ	<u>Кардиальные:</u> гипотензия, брадикардия, АВ блокады, веретенообразная ЖТ, возрастание порога дефибрилляции <u>Некардиальные:</u> кератопатия, гипо- и гипертиреоз, рвота, запор, фотосенсибилизация, атаксия, головокружение, периферическая нейропатия, тремор, лекарственный гепатит, цирроз печени, фиброз легких, пневмонит	QT >480 мс до начала терапии ХСН III-IV ФК Синусовая брадикардия СА блокада II-III ст., АВ блокада II-III ст. при отсутствии имплантированного антиаритмического устройства (ЭКС***)
Бета-адреноблокаторы (II) #Бисопролол** [323] Метопролол** Пропранолол**	Разные дозы 2,5-10 мг 1 раз/сут. 100-200 мг/сут. в два приема (метопролола тартрат), 100-200 мг 1 раз/сут. (метопролола сукцинат) 20 мг 3 раза/сут., 80-120 мг 2-3 раза/сут. Макс. сут. доза 240 мг	СТ Фокусная АВ тахикардия Полифокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВУРТ АВРТ без предвозбуждения	<u>Кардиальные:</u> брадикардия, гипотензия, АВ блокада, усугубление ХСН <u>Некардиальные:</u> головокружение, усталость, бронхообструктивный синдром, тревожные расстройства, депрессия, диарея, сексуальные расстройства, гипогликемия при инсулинозависимом сахарном диабете	СА блокада II-III ст., АВ блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие имплантированного антиаритмического устройства — ЭКС***), артериальная гипотония, ХСН IV ФК, бронхообструктивный синдром
Блокаторы кальциевых каналов (IV) Верапамил** #Дилтиазем [139]	240-480 мг/сут. 30-90 мг 3 раза/сут., 120-180 мг 2 раза/сут., 120-540 мг 1 раз/сут.	СТ Фокусная ПТ Полифокусная ПТ АВУРТ АВРТ без предвозбуждения	<u>Кардиальные:</u> гипотензия, отеки, АВ блокада, синусовая брадикардия, усугубление ХСН у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ <u>Некардиальные:</u> головная боль, сыпь, гиперплазия десен, запор, диспепсия	СА блокада II-III ст., АВ блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие имплантированного антиаритмического устройства — ЭКС***), ХСН, снижение ФВ ЛЖ, ФП/ТП у пациентов с синдромом WPW

Препарат (класс ¹)	Дозы и схемы	Применение	Частые побочные эффекты	Противопоказания
Пропафенон** (IC)	150-300 мг 3 раза/сут.	Фокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (вместе с бета-адреноблокаторами)	<u>Кардиальные:</u> СА блокада, АВ блокада, расширение комплекса QRS до 25%, отрицательный инотропный эффект, усугубление ХСН, увеличение порогов стимуляции и дефибрилляции сердца. Аритмогенное действие — мономорфная ЖТ, ФЖ <u>Некардиальные:</u> головокружение, утомляемость, сухость во рту, тошнота, диарея, тремор, нечеткость зрения, нарушения функции печени	СА блокада II-III ст., АВ блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие имплантированного антиаритмического устройства — ЭКС***), тяжелые нарушения внутрисердечного проведения (QRS > 140 мс), ТП (при отсутствии терапии препаратами, блокирующими АВ проведение), ИБС, ПИКС, ХСН любого ФК, снижение ФВ ЛЖ, болезни клапанного аппарата сердца с нарушением гемодинамики, синдром Бругада, наследственный синдром удлиненного интервала QT (за исключением 3 типа для флекаинида)
Лаппаконитина гидробромид** (IC) и его лекарственная форма с пролонгированным высвобождением (IC) [324, 325].	25 мг 3-4 раза/сут. 25-50 мг 2 раза/сут.			
Диэтиламинопропионил-этоксикарбониламино-фенотиазин (IC)	50 мг 3 раза/сут.			
Флекаинид (IC)	50-150 мг 2 раза/сут.			
Соталол** (III)	80-120 мг 2 раза/сут. Макс. доза 320 мг/сут.	ТП и макро-ри-ентри ПТ	<u>Кардиальные:</u> брадикардия, гипотензия, усугубление ХСН, веретенообразная ЖТ <u>Некардиальные:</u> как у бета-адреноблокаторов	СА блокада II-III ст., АВ блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие ЭКС***), артериальная гипотония, ХСН III-IV ФК, патологическая (>1,4 см) ГЛЖ, в остром периоде ИМ, бронхообструктивный синдром

Примечание: ¹ — согласно классификации E. Vaughan Williams в модификации D. Harrison.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПТ — предсердная тахикардия, СА — синоатриальный, СТ — синусовая тахикардия, ТП — трепетание предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, WPW — Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром (феномен).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

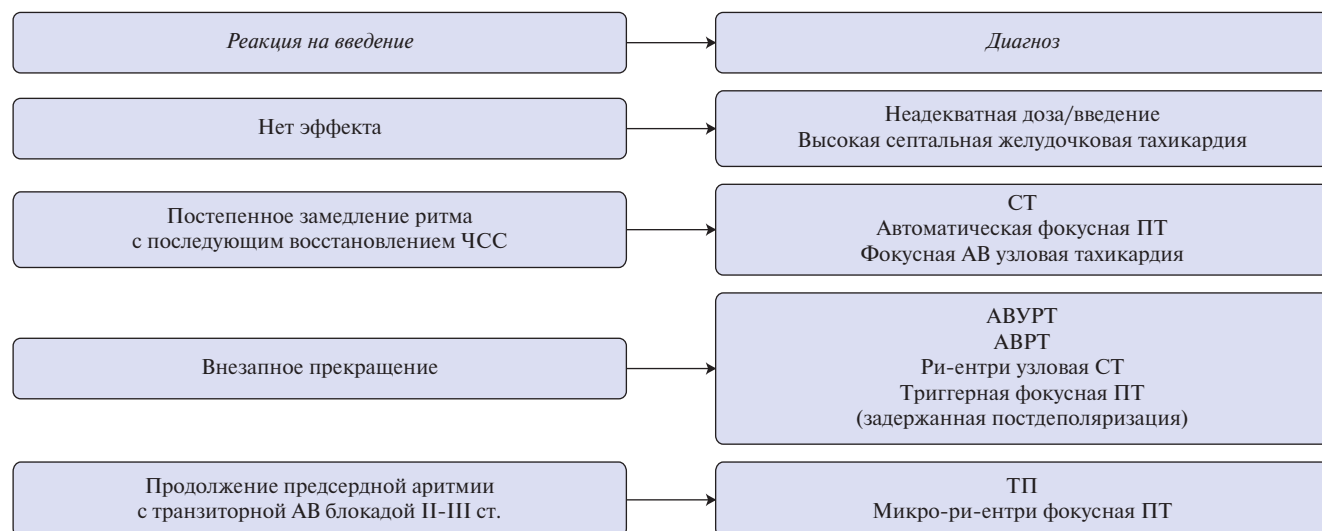
Приложение Б-1. Дифференциальный диагноз тахикардий с узкими QRS-комплексами ($QRS \leq 120$ мс)

Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ПТ — предсердная тахикардия, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

Приложение Б-2. Ответы тахикардий с узкими QRS-комплексами на введение #трифосаденина

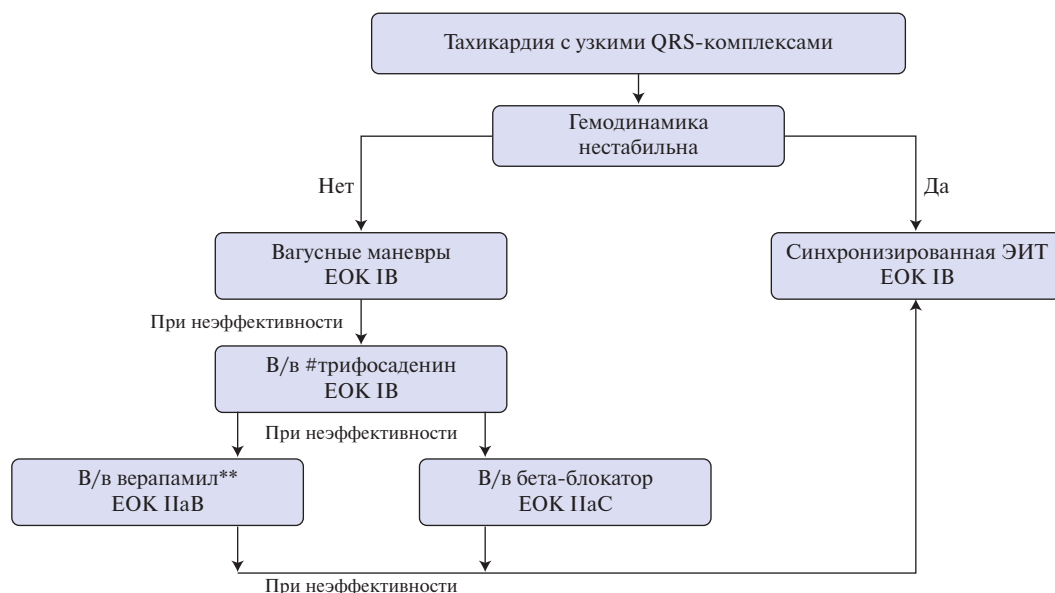


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 2.5. Другие диагностические исследования.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, ПТ — предсердная тахикардия, СТ — синусовая тахикардия, ТП — трепетание предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Приложение Б-3. Неотложная терапия тахикардии с узкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза

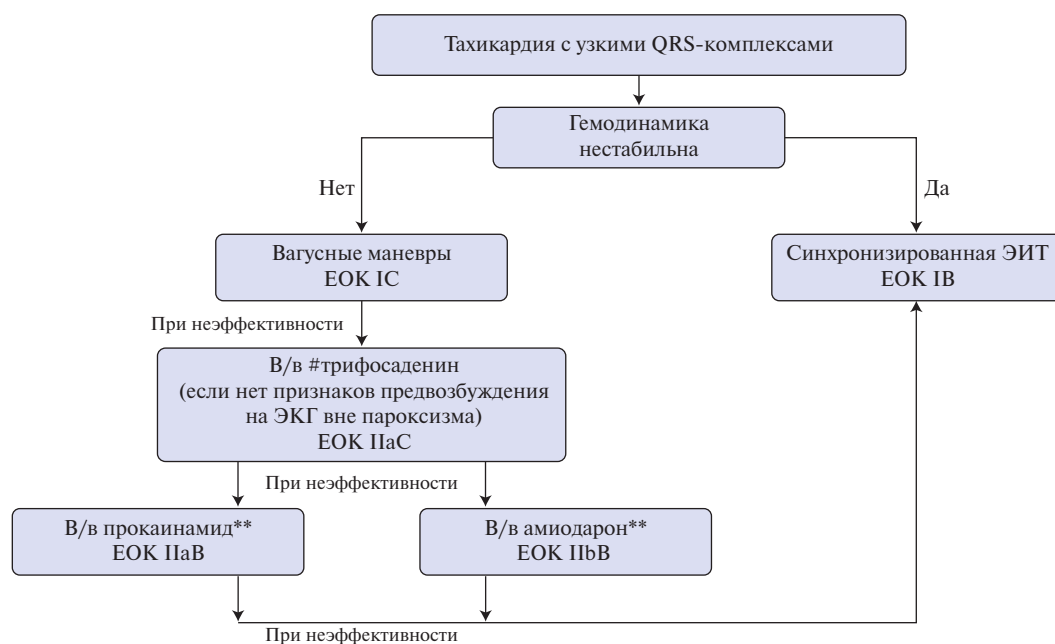


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.1.1. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с узкими (≤ 120 мс) QRS-комплексами.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-4. Неотложная терапия тахикардии с широкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза

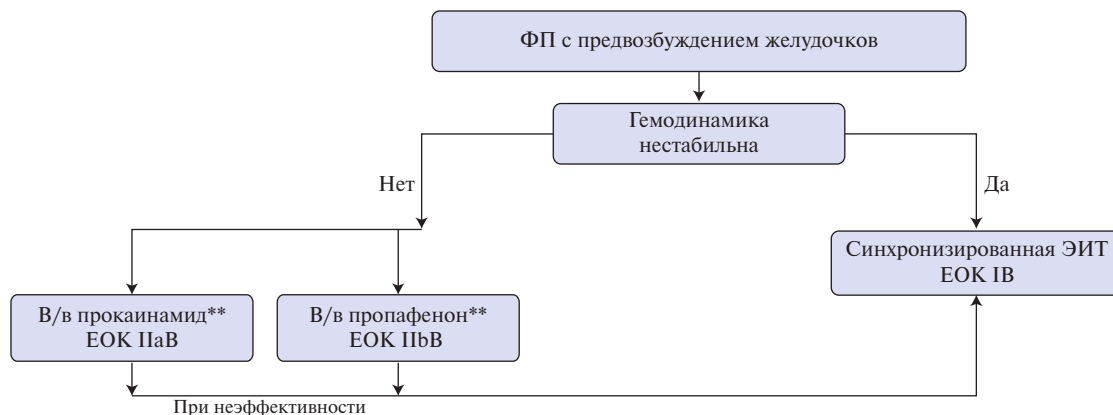


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.1.2. Неотложная терапия при тахикардиях неясного генеза с широкими (> 120 мс) QRS-комплексами.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда, ЭКГ — электрокардиография.

Приложение Б-5. Неотложная терапия фибрилляции предсердий при наличии предвозбуждения желудочков

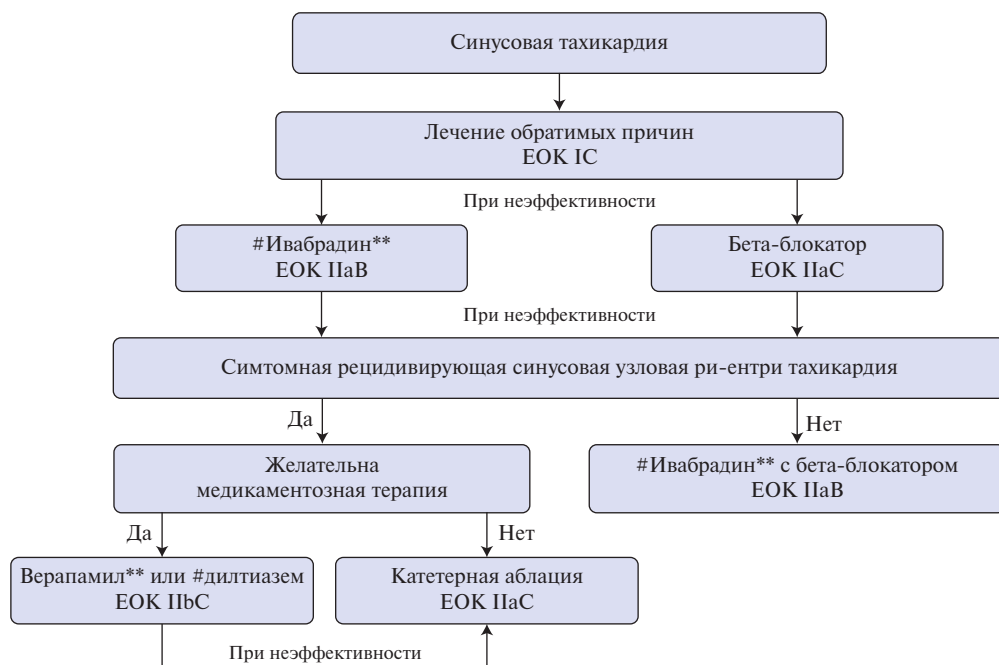


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.1.3. Неотложная терапия при нерегулярных тахикардиях с широкими (>120 мс) QRS-комплексами (при наличии дополнительных проводящих путей).

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-6. Лечение синусовой тахикардии

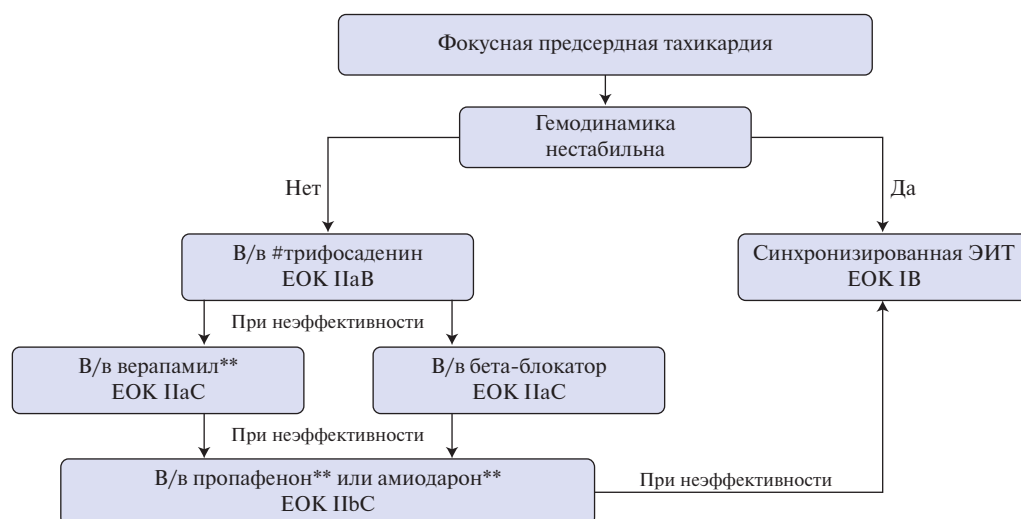


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.1. Лечение СТ.

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Приложение Б-7. Купирование пароксизмов фокусной предсердной тахикардии

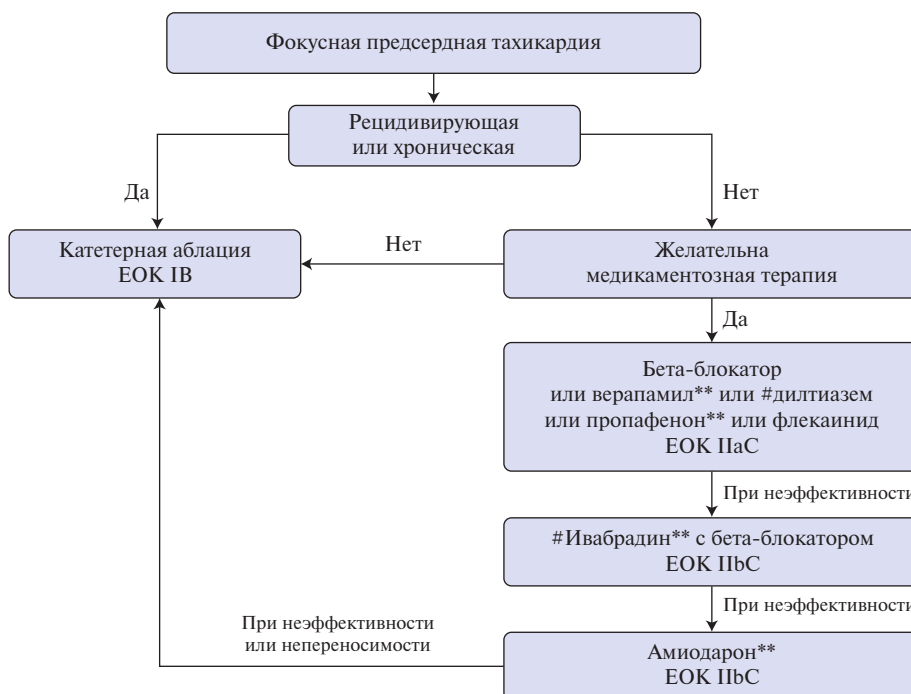


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.2. Лечение фокусной ПТ.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-8. Профилактика пароксизмов фокусной предсердной тахикардии

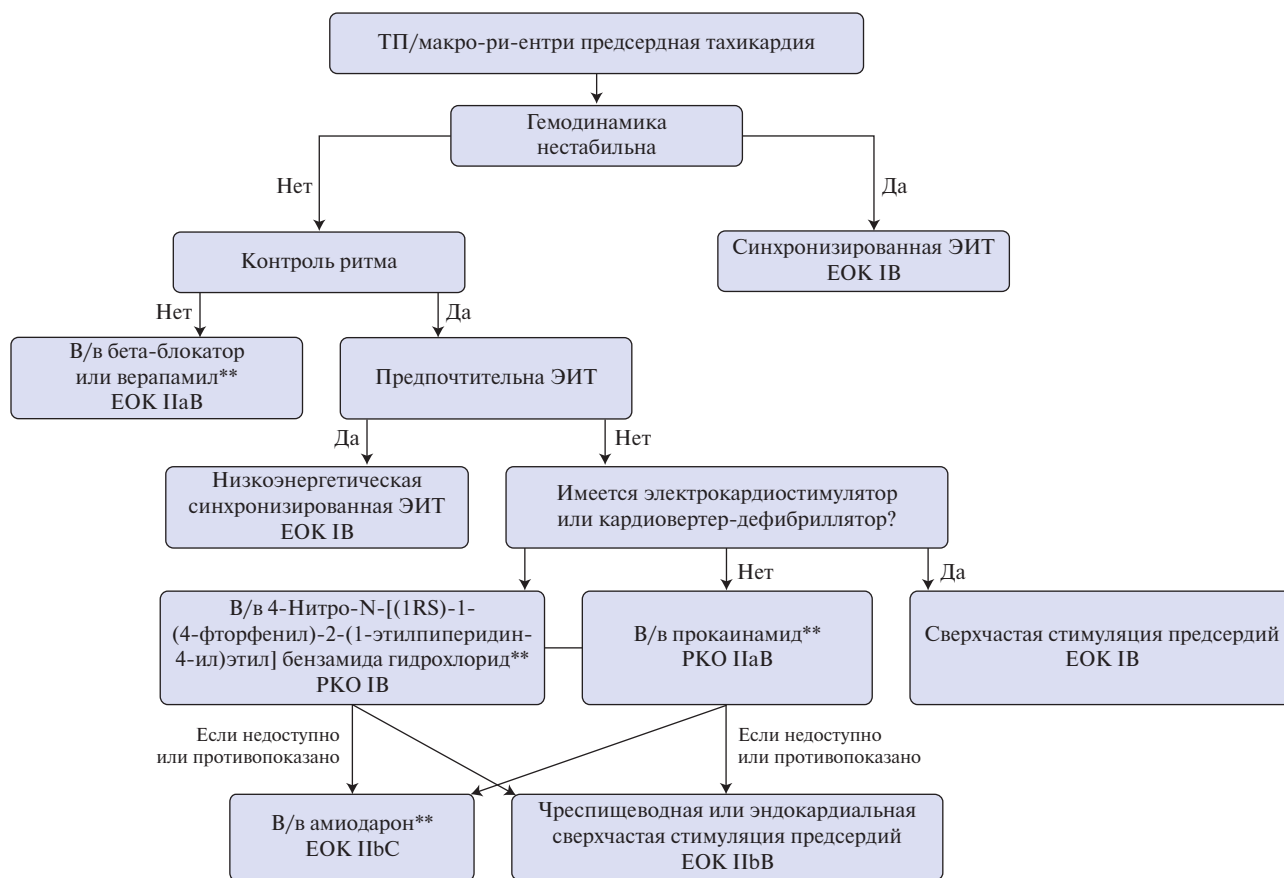


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.2. Лечение фокусной ПТ.

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Приложение Б-9. Купирование пароксизмов ТП/макро-ри-ентри предсердной тахикардии

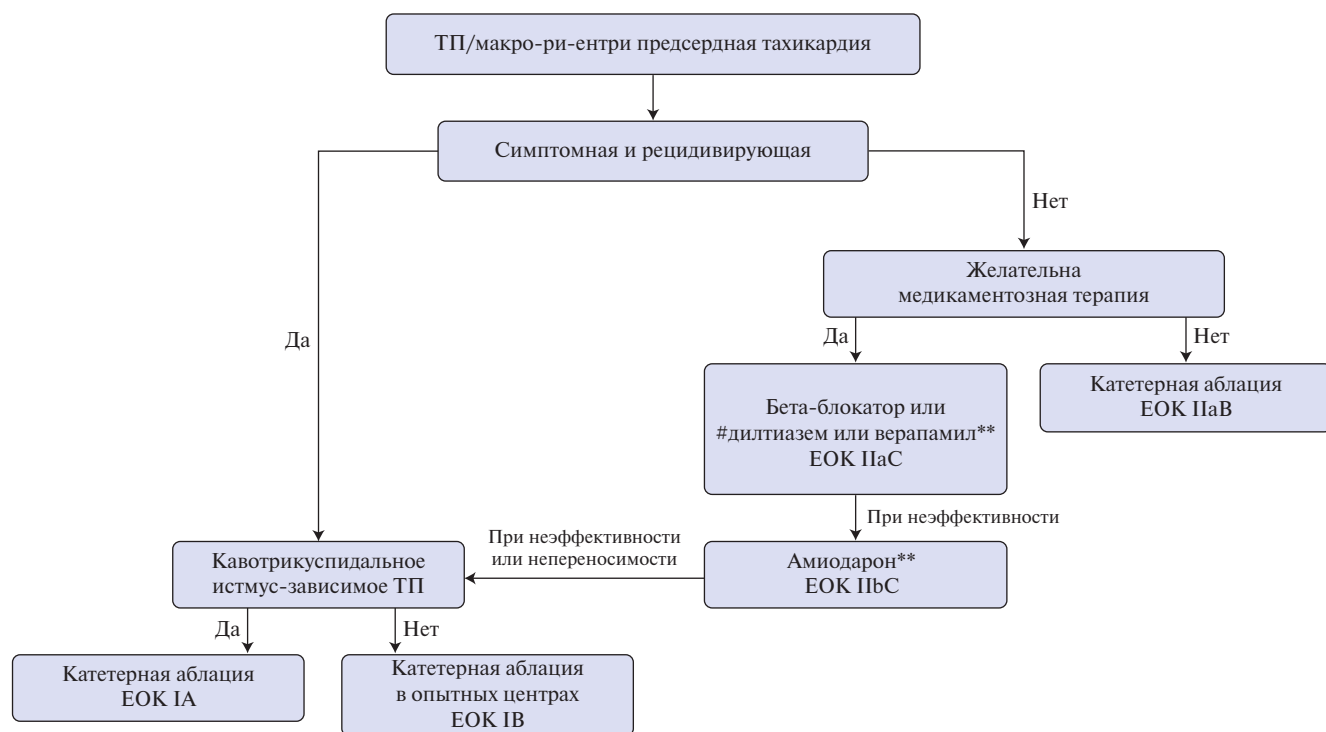


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.4. Лечение макро-ри-ентри ТП.

Сокращения: в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, РКО — Российское кардиологическое общество, ТП — трепетание предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-10. Профилактика пароксизмов ТП/макро-ри-ентри предсердной тахикардии

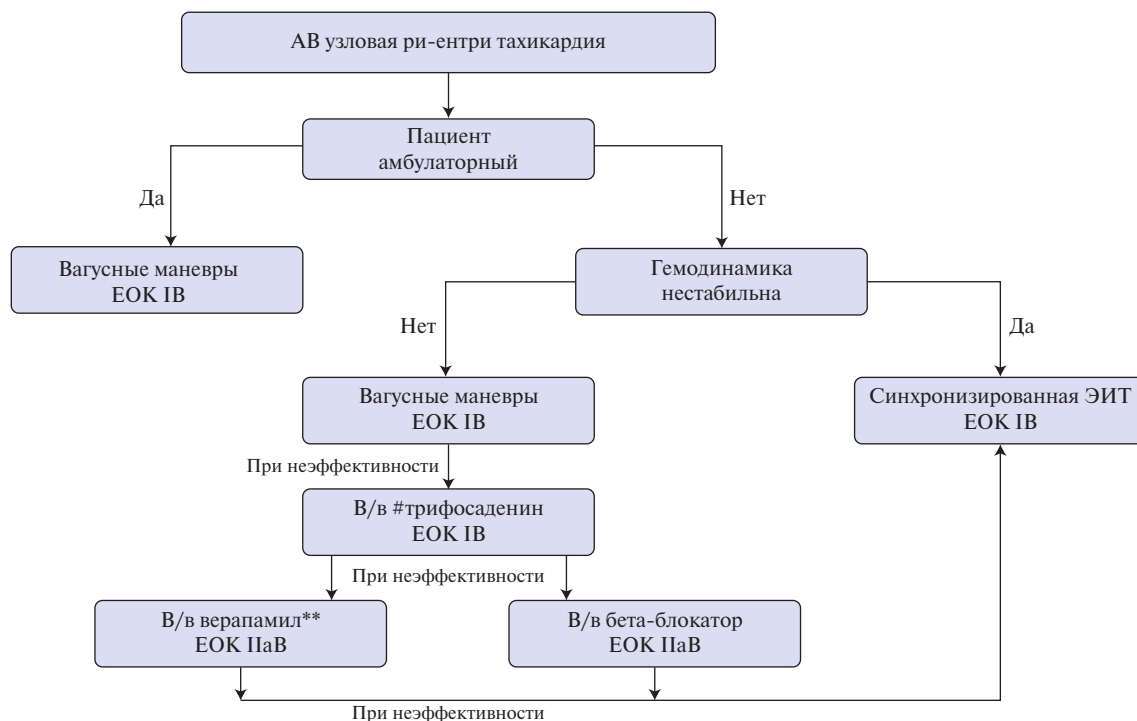


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.4. Лечение макро-ри-ентри ТП.

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, ТП — трепетание предсердий.

Приложение Б-11. Купирование пароксизмов АВ узловой ри-ентри тахикардии

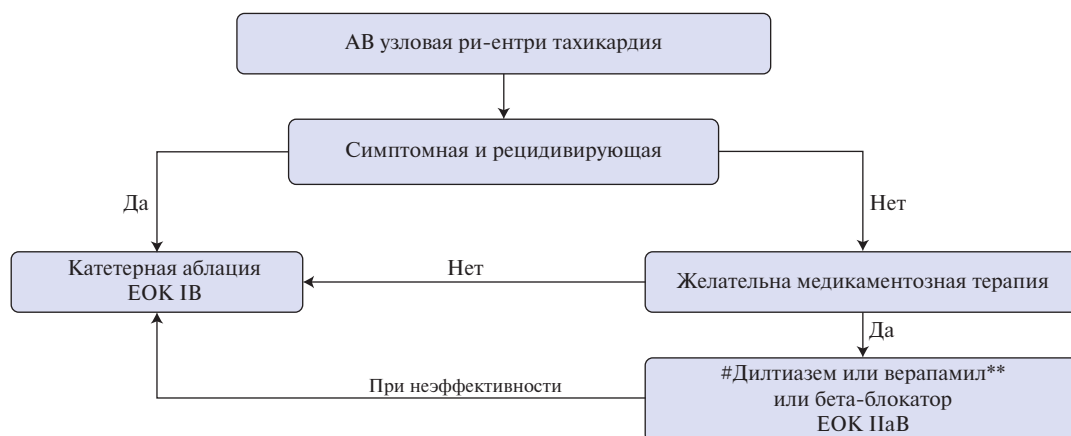


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.5. Лечение АВУРТ.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-12. Профилактика пароксизмов АВ узловой ри-ентри тахикардии

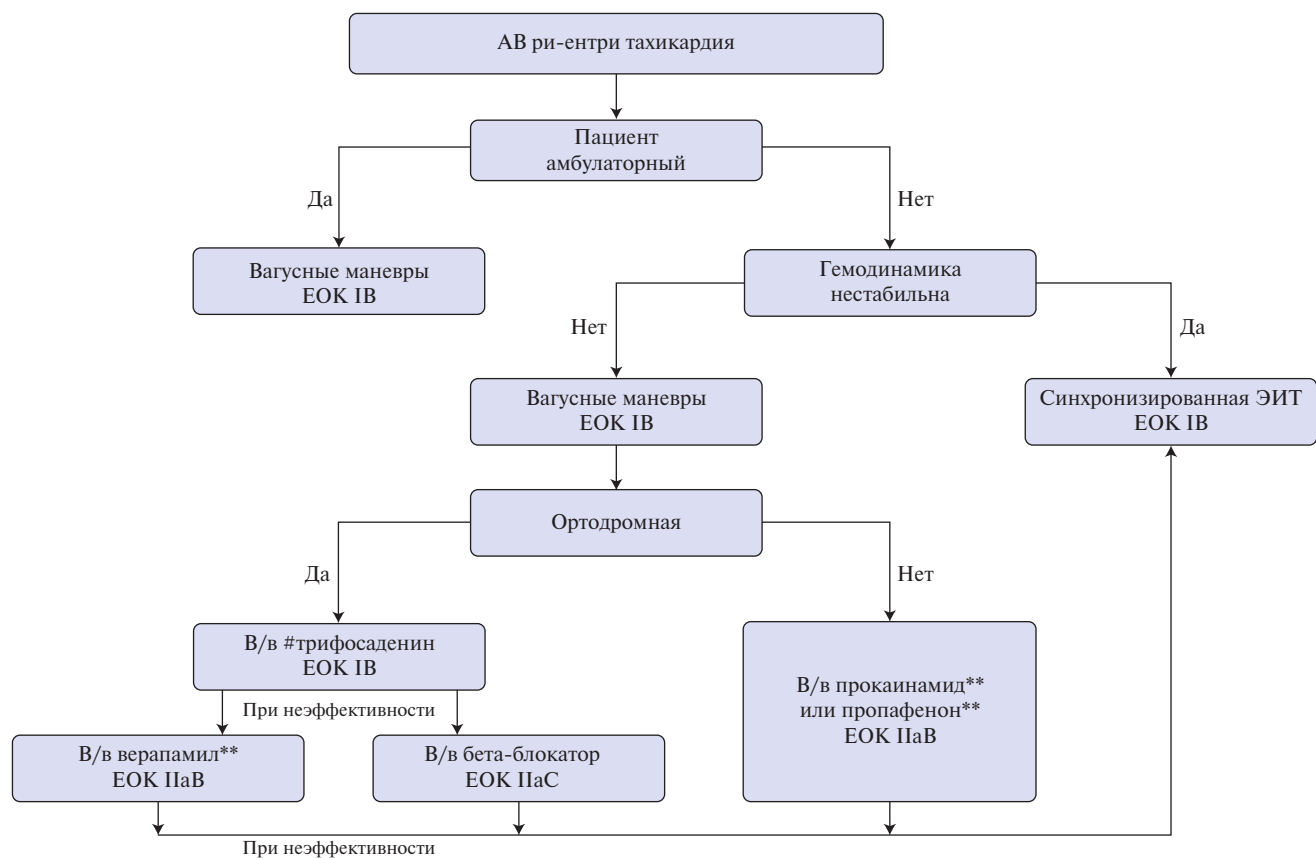


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.5. Лечение АВУРТ.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Приложение Б-13. Купирование пароксизмов АВ ри-ентри тахикардии

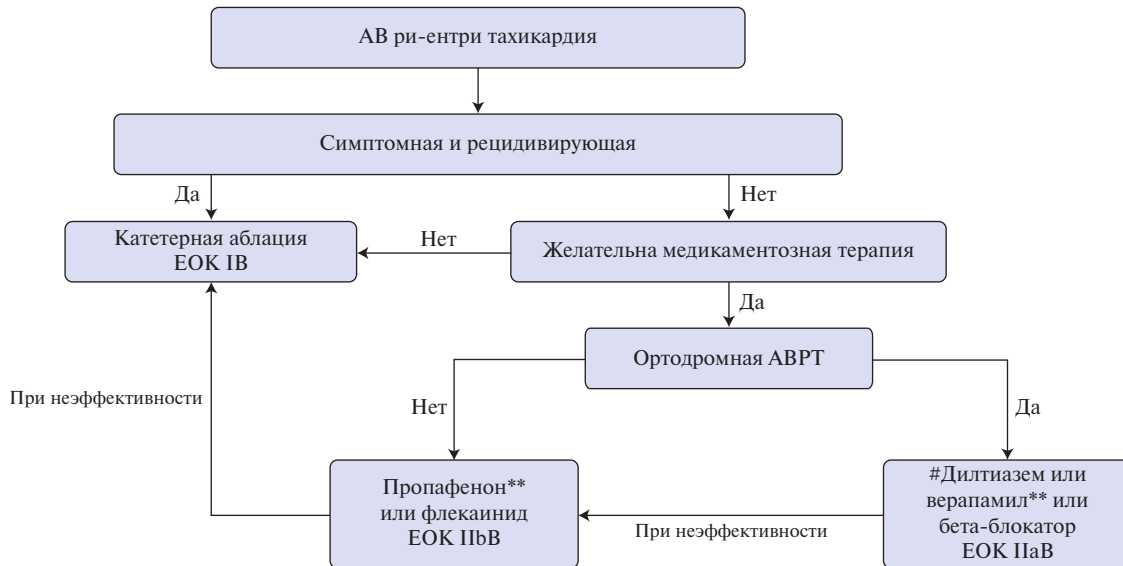


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.7. Лечение АВРТ (при наличии манифестирующих или скрытых дополнительных проводящих путей).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенный, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЭИТ — электроимпульсная терапия при патологии сердца и перикарда.

Приложение Б-14. Профилактика пароксизмов АВ ри-ентри тахикардии

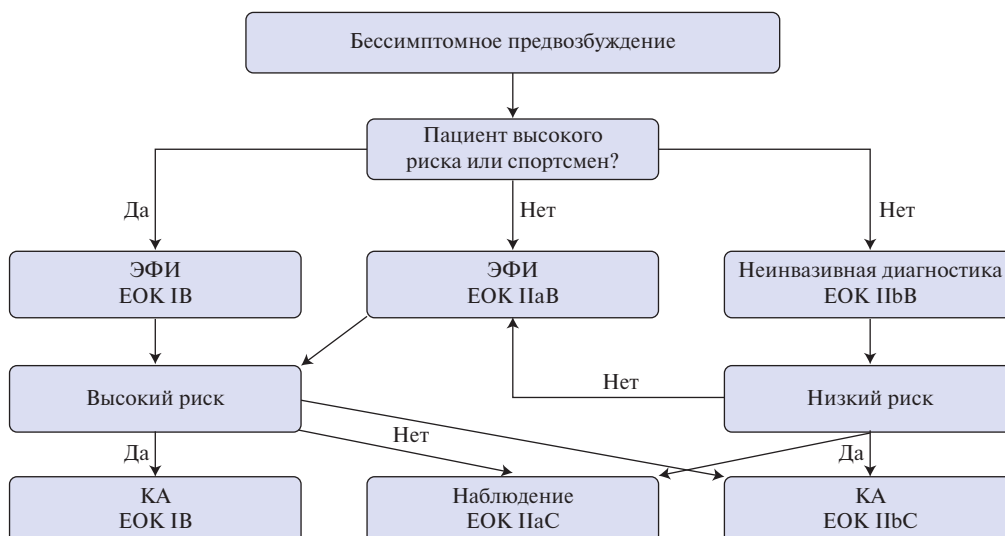


Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.2.7. Лечение АВРТ (при наличии манифестирующих или скрытых дополнительных проводящих путей).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Приложение Б-15. Стратификация риска и лечение пациентов с бессимптомным предвозбуждением желудочков



Цит. по 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia (с изменениями).

Примечание: см. Раздел 3.3. Особенности лечения пациентов с бессимптомной формой предвозбуждения желудочков.

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, КА — катетерная абляция, радиочастотная абляция аритмогенных зон, криоабляция аритмогенных зон, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, внутрисердечное электрофизиологическое исследование, электрокардиостимуляция чреспищеводная.

Приложение В. Информация для пациента

Пациенту необходимо разъяснить, что в целом ряде случаев НЖТ является осложнением основного заболевания: гипертонической болезни, ИБС и др. Из этого следует, что основой лечения таких НЖТ является лечение основного заболевания.

Пациенты с верифицированным диагнозом пароксизмальной АВУРТ или АВРТ должны быть информированы о возможности купирования приступа сердцебиения следующими вагусными приемами:

- Задержка дыхания на максимально глубоком вдохе;
- Надавливание на корень языка;
- Проба Вальсальвы (задержка дыхания с резким и сильным натуживанием);
- Рефлекс Ашнера (надавливание на глазные яблоки);
- Надавливание кулаком на область солнечного сплетения;
- Погружение лица в холодную воду;
- Массаж каротидного синуса (только с одной стороны!).

Пробы необходимо проводить в положении "лежа", с приподнятыми ногами. Их продолжительность должна составлять 15-20 сек. Пациентам с приступами сердцебиения без ЭКГ верификации, но характеризующимися внезапным началом и окончанием (не сопровождающимся расстройством гемодинамики), также может быть предложено использование вагусных приемов.

Пациент и его родственники должны быть информированы, что в тех случаях, когда приступ сердцебиения сопровождается обмороком, предобморочным состоянием (резкое потемнение в глазах, слабость, головокружение, холодный пот) или другими расстройствами гемодинамики (снижением систолического АД <100 мм рт.ст.), необходим вызов бригады скорой медицинской помощи.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г-1. Шкала оценки риска ишемического инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc)

Шкала CHA₂DS₂-VASc предназначена для оценки риска тромбоэмболических осложнений (системных тромбоэмболий и ишемического инсульта) у пациентов с ФП. В таблице представлены факторы, увеличивающие риск этих осложнений. Помогает определить необходимость назначения антикоагулянтной терапии. Компоненты шкалы:

C: Congestive heart failure (застойная сердечная недостаточность) — 1 балл;

H: Hypertension (артериальная гипертензия) — 1 балл;

A₂: Age ≥75 years (возраст 75 лет и старше) — 2 балла;

D: Diabetes mellitus (сахарный диабет) — 1 балл;

S₂: Stroke, TIA, or thromboembolism (инсульт, транзиторная ишемическая атака или системная тромбоэмболия в анамнезе) — 2 балла;

V: Vascular disease (сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда, заболевания периферических артерий или атеросклеротические бляшки в аорте) — 1 балл;

A: Age 65-74 years (возраст от 65 до 74 лет) — 1 балл;

Sc: Sex category (женский пол) — 1 балл.

Название на русском языке: Шкала CHA₂DS₂-VASc.

Оригинальное название (если есть): CHA₂DS₂-VASc score.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Lip GYH, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72.

Тип (подчеркнуть): шкала оценки, индекс, вопросник, другое (уточнить).

Назначение: оценка риска тромбоэмболических осложнений (системных тромбоэмболий и ишемического инсульта) у пациентов с ФП.

Содержание (шаблон): см. ниже.

Ключ (интерпретация). 0 баллов мужчины, 1 балл женщины: низкий риск — антикоагулянтная терапия не требуется. 1 балл мужчины, 2 балла женщины: умеренный риск — рассмотрение возможности назначения антикоагулянтов. ≥2 баллов мужчины, ≥3 баллов женщины: высокий риск — рекомендуется антикоагулянтная терапия.

	Факторы риска	Баллы
C	Клинические симптомы ХСН, наличие умеренной и тяжелой систолической дисфункции ЛЖ (в т.ч. бессимптомной), гипертрофическая кардиомиопатия	1
H	Артериальная гипертензия (САД ≥140 мм рт.ст., ДАД ≥90 мм рт.ст.) или прием антигипертензивных препаратов (целевое АД при ФП: САД 120-129, ДАД <80 мм рт.ст.)	1
A	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет 1 и 2 типа (глюкоза крови натощак >7 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
S	Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, клинически значимый периферический атеросклероз, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1
	Максимум баллов	9

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Приложение Г-2. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Шкала **HAS-BLED** используется для оценки риска крупных кровотечений у пациентов с ФП. Название шкалы является акронимом, отражающим ключевые факторы риска:

H: Hypertension (артериальная гипертензия);

A: Abnormal renal/liver function (нарушение функции почек/печени);

S: Stroke (инсульт);

B: Bleeding history or predisposition (анамнез кровотечений или предрасположенность к ним);

L: Labile INR (нестабильное МНО);

E: Elderly (пожилой возраст, старше 65 лет);

D: Drugs or alcohol concomitantly (сопутствующий прием препаратов или алкоголя).

Название на русском языке: Шкала **HAS-BLED**.

Оригинальное название (если есть): **HAS-BLED score**.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100.

Тип (подчеркнуть): шкала оценки, индекс, вопросник, другое (уточнить).

Назначение: оценка риска крупных кровотечений у пациентов с ФП.

Содержание (шаблон): см. ниже.

Ключ (интерпретация). **0-1 балл:** низкий риск кровотечений. **2 балла:** умеренный риск. **≥3 баллов:** высокий риск, требуется тщательный мониторинг и коррекция модифицируемых факторов риска.

	Клиническая характеристика	Число баллов
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное международное нормализованное отношение	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
	Максимум баллов	9

Примечание: "H" — Гипертония — систолическое АД >160 мм рт.ст., "A" — нарушение функции почек или печени: диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ≥200 мкмоль/л; хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.), "S" — инсульт в анамнезе, "B" — кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, например, геморрагический диатез, анемия и т.д., "L" — лабильное международное нормализованное отношение (МНО) — нестабильное/высокое МНО или <60% измерений МНО в пределах целевого диапазона, "E" — возраст старше 65 лет, "D" — лекарства/алкоголь — сопутствующий прием антитромбоцитарных, нестероидных противовоспалительных средств или злоупотребление алкоголем.

Приложение Г-3. Оригинальная шкала Борга (Borg RPE, Rating of Perceived Exertion)

Шкала **Borg RPE (Rating of Perceived Exertion)**, или шкала субъективной оценки воспринимаемой нагрузки, разработана шведским психологом Гуннаром Боргом для оценки интенсивности физической активности на основе субъективных ощущений человека. Широко используется в спортивной медицине, реабилитации и физиотерапии для мониторинга и регулирования физических нагрузок.

Название на русском языке: Шкала субъективной оценки переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки.

Оригинальное название (если есть): Borg RPE, Rating of Perceived Exertion score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Medicine and Science in Sports and Exercise. 1982;14(5):377-81.

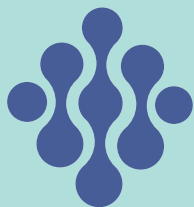
Тип (подчеркнуть): шкала оценки, индекс, вопросник, другое (уточнить).

Назначение: субъективная оценка переносимости физического напряжения/тренирующей нагрузки.

Содержание (шаблон): см. ниже.

Ключ (интерпретация). **6-10 баллов:** низкая интенсивность нагрузки, подходит для разминки или восстановления. **11-14 баллов:** средняя интенсивность, оптимальна для улучшения общей выносливости и сердечно-сосудистой системы. **15-18 баллов:** высокая интенсивность, направлена на повышение физической формы и выносливости. **19-20 баллов:** максимальная нагрузка, рекомендуется только для подготовленных спортсменов и под контролем специалистов.

Баллы по Шкале Borg RPE	Интенсивность нагрузки
6	Очень, очень легкая
7	Исключительно легкая
8	
9	Очень легкая
10	
11	Легкая
12	
13	Умеренная
14	
15	Довольно тяжелая
16	Тяжелая
17	Очень тяжелая
18	
19	Очень, очень тяжелая
20	Максимальная нагрузка



**ШКОЛА
МОЛОДЫХ
КАРДИОЛОГОВ**



Российское
кардиологическое
общество

AstraZeneca 

**Новый образовательный проект на сайте
Российского кардиологического общества —
«Школа молодых кардиологов», созданный
при поддержке компании «АстраЗенека»**

**Это интерактивная обучающая платформа,
в которой объединились опыт признанных
профессоров и свежий взгляд молодых
специалистов. Вместе они подготовили для
вас насыщенную, практико-ориентированную
программу**

Вас ждут:

- видеодискуссии
с ведущими экспертами
- подкасты на
актуальные темы
- клинические кейсы
для самопроверки
и отработки
практического
мышления

**Приняв участие
в проекте, вы получите:**

- доступ к эксклюзивным
образовательным материалам
- возможность сверить свои клинические
решения с мнением экспертов
- поддержку в профессиональном
развитии и уверенности в ежедневной
практике
- участие в формировании
сообщества молодых
кардиологов по всей стране

**Присоединяйтесь
и станьте частью нового
поколения специалистов,
формирующих будущее
русской кардиологии.**



Материал предназначен для работников здравоохранения.
Имеются противопоказания.
При назначении ознакомьтесь, пожалуйста, с полной
инструкцией по медицинскому применению
лекарственного препарата/ОХЛП

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз» 123100, г. Москва,
1-й Красногвардейский проезд, дом 21, строение 1, этаж 30.
Тел.: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: RU-25157.
Дата одобрения: 25.06.2025. Дата истечения: 25.06.2027



Российское
кардиологическое
общество

www.scardio.ru

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

25–27 СЕНТЯБРЯ 2025 ГОДА
КАЗАНЬ

НАУКА И ИННОВАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ