



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Изменение уровней интерлейкина-6
в зависимости от индекса массы тела при острой
декомпенсации СН

Роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов
пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией

Предикторы венозных тромбоэмбolicеских
осложнений у больных ишемическим инсультом

Возможности МСКТ в диагностике ОКС

Кардиохирургические операции у пациентов
с новообразованиями легких: локальный опыт

Результаты хирургического лечения
обструктивного тромбоза протеза аортального
клапана

Новые данные ФРИДОМ-регистра, исследования
АРБАЛЕТ, исследования ТЕТРАМЕР

Проблема диагностики и лечения резистентной
артериальной гипертензии. Резолюция совета
экспертов

Миокардиты. Клинические рекомендации 2025

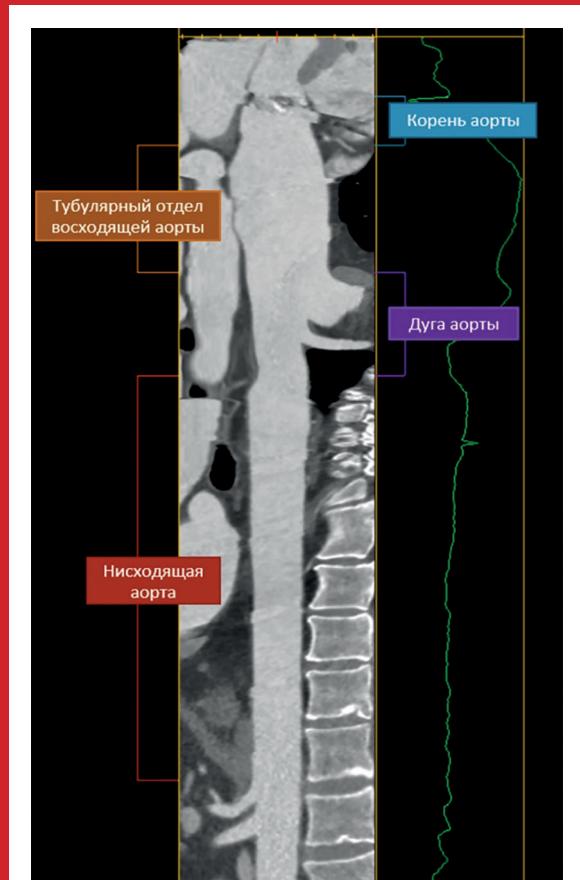


Рис. 1. Трек измерения длины сегментов грудной аорты. См. на стр. 51.



В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и диагностика в кардиологии и кардиохирургии

№ 8 | 2025

АТТР-КМП — прогрессирующее заболевание с фатальным прогнозом, которое можно упустить из виду как причину сердечной недостаточности^{1,2}



АТТР-КМП (дикого типа или наследственного) выявлена у **5-15 %** пациентов с СНсФВ^{3,4}



Среднее время до постановки диагноза АТТР-КМП составляет **6-8 лет^{5,6}**



Медиана выживаемости с момента постановки диагноза АТТР-КМП составляет **2-6 лет²**

Клиническая настороженность и знание «красных флагов» может ускорить диагностику АТТР-КМП⁷

		1 или более индикатор или клинический сценарий	Сердечная недостаточность в возрасте ≥ 65 лет	Сниженное отношение вольтажа QRS к массе миокарда
			Гипотензивное или нормотензивное состояние, если ранее была зарегистрирована артериальная гипертензия	Сниженная продольная деформация при сохранности деформации апикальных отделов («вишняка на торте»)
			Стеноз аорты в возрасте ≥ 65 лет	Псевдо зубцы Q на ЭКГ
			Вегетативная дисфункция	Нарушение АВ-проводимости
			Периферическая полинейропатия вовлечение сенсорных волокон	Субэндокардиальное/трансмуральное ОНГ или повышение ЭЦО
			Двусторонний синдром запястного канала	Возможно отягощенный семейный анамнез
			Разрыв сухожилия двуглавой мышцы	Протеинурия
			Кровоподтеки	

Практические рекомендации по диагностике транстиреиновой амилоидной кардиомиопатии⁸

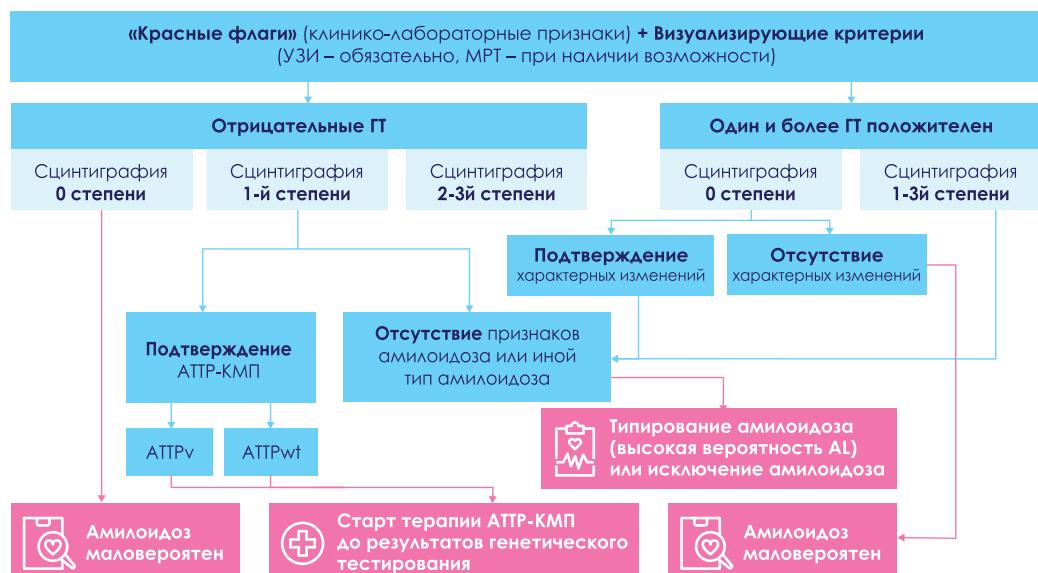
Опрос пациента + Клиническо-диагностические критерии настороженности

Сцинтиграфия + ГТ

МРТ сердца с гадолинием (если не делалось ранее)

Гистология с последующей иммуногистохимией или масс-спектрометрией

Генетическое тестирование



Дифференциальная диагностика АТТР-амилоидоза и AL-амилоидоза¹

Клиническое подозрение на амилоидоз сердца	Дифференциальная диагностика АТТР- и AL-амилоидоза		При положительном результате (отклонения от нормы ≥ 1 пункт)	При отрицательном результате (результаты в пределах нормы)	Положительный результат биопсии сердца
	Скрининг на наличие моноклонального белка	При положительном результате (отклонения от нормы ≥ 1 пункт)			
	<ul style="list-style-type: none"> Соотношение свободных легких цепей каппа/лямбда в сыворотке крови (отклонение от нормы при соотношении < 0,26 или > 1,65) Электрофорез белков сыворотки крови и мочи с иммунофиксацией (отклонение от нормы при обнаружении моноклонального белка) 	<ul style="list-style-type: none"> Направить к гематологу Перейти к биопсии сердца или другой ткани (жировой ткани) и типированию тканей 		<ul style="list-style-type: none"> Перейти к остеосцинтиграфии с использованием ^{99m}Tc-PYP/DPD Если остеосцинтиграфия недоступна, перейти к биопсии сердца и типированию тканей 	AL-, АТТР-, ДРУГОЙ АМИЛОИДОЗ ИЛИ МГНЗ
					Положительный результат сцинтиграфии с РРР или биопсии сердца
					АТТР-АМИЛОИДОЗ Провести дифференциальную диагностику заболевания наследственного и дикого типа с помощью генетического тестирования

АТТР – транстиреиновый амилоидный белок;
АТТР-КМП – транстиреиновый амилоидоз с кардиомиопатией;
АТТР-АМП – транстиреиновая амилоидная кардиомиопатия наследственного типа;
АТТРwt-КМП – транстиреиновая амилоидная кардиомиопатия «дикого типа»;
ГТ – генетический тест;

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной ФВЛЖ;
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
АВ – атриовентрикулярный;

ЭКГ – электрокардиограмма;

ЭЭДО – эхокардиографический объем;

ГТ – гематологический тест;

^{99m}Tc-PYP – техника пирофосфата;

Материал предназначен для специалистов здравоохранения
ООО «АстраЗенека-Фармасьютика»,
123112, город Москва, 1-й Красногвардейский
презд, дом 21, строение 1, этаж 30,
тел.: +7 (495) 799-56-99, www.astazeneca.ru

Список литературы: 1. Maurer MS et al. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006775. 2. Witteles RM et al. JACC Heart Fail. 2019;7(8):709-716. 3. Nativo-Nicolau J et al. Heart Fail Rev. 2022;3(3):785-7936.
4. Ionis 2021 Annual Report. <https://ir.ionispharma.com/sec-filings/sec-filing/104/0000874015-22-000079>. 5. Rozenbaum MH et al. Cardiol Ther. 2021;10(14):1-19. 6. Hawkins PN et al. Ann Med. 2015;47(8):625-638. 7. Garcia-Pavia P et al. Eur Heart J. 2021;42:1554-1568. 8. Терещенко С.Н., Жиро И.В., Монсеева О.М. и соавт. Терапевтический архив. 2022;94(4):584-595. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465.

Номер одобрения: RU-25454
Дата одобрения: 18.07.2025
Дата истечения: 18.07.2027





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](http://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: 09.09.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (8) 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

Барбараши 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

Козиолова 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

Ревишвили 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 "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

<i>Абдуллаев А. А.</i> (Махачкала)	<i>Палеев Ф. Н.</i> (Москва)
<i>Атьков О. Ю.</i> (Москва)	<i>Першуков И. В.</i> (Воронеж)
<i>Габинский Я. Л.</i> (Екатеринбург)	<i>Покровский С. Н.</i> (Москва)
<i>Голухова Е. З.</i> (Москва)	<i>Попов С. В.</i> (Томск)
<i>Готье С. В.</i> (Москва)	<i>Протасов К. В.</i> (Иркутск)
<i>Кашталап В. В.</i> (Кемерово)	<i>Рагино Ю. И.</i> (Новосибирск)
<i>Концевая А. В.</i> (Москва)	<i>Скибицкий В. В.</i> (Краснодар)
<i>Космачева Е. Д.</i> (Краснодар)	<i>Тюрина Т. В.</i> (Ленинградская область)
<i>Либис Р. А.</i> (Оренбург)	<i>Хашиева Л. А.</i> (Ростов-на-Дону)
<i>Мацкеплишвили С. Т.</i> (Москва)	<i>Хлудеева Е. А.</i> (Владивосток)
<i>Михайлова Е. Н.</i> (Санкт-Петербург)	<i>Чернова А. А.</i> (Красноярск)
<i>Недбайкин А. М.</i> (Брянск)	<i>Чернявский А. М.</i> (Новосибирск)
<i>Овчинников Д. А.</i> (Санкт-Петербург)	<i>Шульман В. А.</i> (Красноярск)
<i>Олейников В. Э.</i> (Пенза)	<i>Явелов И. С.</i> (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

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

Выпускающие редакторы *Рыжков Е. А., Рыжкова Е. В.*

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добринина 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.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

Nº 30 (8) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (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
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

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Самойлова Е. В., Чепурнова Д. А., Насонова С. Н.,
Другова Д. А., Жиров И. В., Терещенко С. Н.,
Коротаева А. А.

Изменение уровней интерлейкина-6 в зависимости
от индекса массы тела у пациентов с острой
декомпенсацией сердечной недостаточности

Соломахина Н. И., Дементьев А. В., Соколов А. А.
Роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого
и старческого возраста с хронической сердечной
недостаточностью и анемией

Уланова Н. Д., Починка И. Г., Ботова С. Н.
Предикторы венозных тромбоэмбологических осложнений
у больных ишемическим инсультом

Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Пак Р. Л., Кукин Н. С.,
Домжалов И. Г., Кокарев Е. А., Котельников В. Н.
Анализ предиктивной ценности
электрокардиографических, эхокардиографических
и гематологических показателей для прогнозирования
"новой" фибрилляции предсердий у больных инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного
коронарного вмешательства

Кузнецова К. В., Бикбаева Г. Р., Сухинина Е. М.,
Дупляков Д. В., Тухбатова А. А., Адонина Е. В.,
Кислухин Т. В., Кузнецов Д. В., Семагин А. П.,
Геворгян А. А.
Возможности мультиспиральной компьютерной
томографии коронарных артерий в диагностике острого
коронарного синдрома невысокого риска у пациентов
с ранее перенесенными операциями чрескожного
коронарного вмешательства и коронарного шунтирования

Панфилов Д. С., Петракова Е. А., Саушкин В. В.,
Козлов Б. Н.
Геометрические характеристики грудной аорты
у пациентов с аневризмой восходящего отдела и разной
анатомией брахиоцефального ствола

Еникеева А. М., Газизова Л. Ю., Николаева И. Е.,
Бадыкова Е. А., Лакман И. А., Рахимова Р. Ф.,
Черемисина К. А., Барабошкина А. В., Агледдинов Э. Ф.,
Загидуллин Н. Ш.
Клинические и сывороточные факторы риска
рестенозирования коронарных артерий у пациентов
с ишемической болезнью сердца

КАРДИОХИРУРГИЯ

Татаринцева З. Г., Барбухатти К. О., Халафян А. А.,
Акиньшина В. А., Космачева Е. Д., Синельникова М. Г.
Кардиохирургические операции у пациентов
с новообразованиями легких: локальный опыт
Краснодарского края

PROGNOSIS AND DIAGNOSTICS

7 Samoilova E. V., Chepurnova D. A., Nasonova S. N.,
Drugova D. A., Zhirov I. V., Tereshchenko S. N.,
Korotaeva A. A.

Changes in interleukin-6 levels depending on body mass
index in patients with acute decompensated heart failure

12 Solomakhina N. I., Dementyeva A. V., Sokolov A. A.
Role of hepcidin in assessing the prognosis of elderly
and senile patients with heart failure and anemia

22 Ulanova N. D., Pochinka I. G., Botova S. N.
Predictors of venous thromboembolism in patients
with ischemic stroke

30 Geltsler B. I., Shakhgeldyan K. I., Pak R. L., Kuksin N. S.,
Domzhalov I. G., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N.
Predictive value of electrocardiographic, echocardiographic
and hematological parameters for predicting new-onset atrial
fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial
infarction after percutaneous coronary intervention

40 Kuznetsova K. V., Bikbaeva G. R., Sukhinina E. M.,
Duplyakov D. V., Tukhbatova A. A., Adonina E. V.,
Kislukhin T. V., Kuznetsov D. V., Semagin A. P.,
Gevorgyan A. A.
Potential of coronary computed tomography angiography
in diagnosis of low-risk acute coronary syndrome in patients
with prior percutaneous coronary intervention and coronary
artery bypass grafting

49 Panfilov D. S., Petrakova E. A., Saushkin V. V.,
Kozlov B. N.
Thoracic aortic geometry in patients with ascending aortic
aneurysm and different anatomy of innominate artery

56 Yenikeeva A. M., Gazizova L. Yu., Nikolaeva I. E.,
Badykova E. A., Lakman I. A., Rakimova R. F.,
Cheremisina K. A., Baraboshkina A. V., Agletdinov E. F.,
Zagidullin N. Sh.
Clinical and serum risk factors for coronary restenosis
in patients with coronary artery disease

CARDIAC SURGERY

64 Tatarintseva Z. G., Barbukhatti K. O., Khalafyan A. A.,
Akinshina V. A., Kosmacheva E. D., Sinelnikova M. G.
Cardiac surgery in patients with lung tumor: local experience
of Krasnodar Krai

Сурков В. А., Князев Р. С., Давлетбаева А. И.,
Николаева И. Е., Щелоков М. В.
Результаты хирургического лечения обструктивного
тромбоза протеза аортального клапана

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Терещенко С. Н., Багненко С. Ф., Яковлев А. Н. и др.
Безопасность и эффективность применения
неиммуногенной стафилокиназы у пожилых пациентов
старше 75 лет с инфарктом миокарда с подъемом
сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.
Фиксированная комбинация индапамида и амлодипина
в лечении изолированной систолической артериальной
гипертонии: анализ исследования АРБАЛЕТ

Моисеева О. М., Терещенко С. Н., Жиров И. В.,
Аншелес А. А., Барбараши О. Л., Галявич А. С.,
Джюоева О. Н., Дупляков Д. В., Костарева А. А.,
Насонова С. Н., Зорина Е. А.; от имени врачей-
исследователей
Распространенность клинических признаков
транстиреиновой амилоидной кардиомиопатии среди
пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной
фракцией выброса в Российской Федерации:
исследование ТЕТРАМЕР

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С.,
Звартай Н. Э., Козиолова Н. А., Недогода С. В.,
Фальковская А. Ю., Чесникова А. И.
Проблема диагностики и лечения резистентной
артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Миокардиты. Клинические рекомендации 2025 

74 Surkov V. A., Knyazev R. S., Davletbaeva A. I.,
Nikolaeva I. E., Shchelokov M. V.
Outcomes of surgical treatment of obstructive prosthetic
aortic valve thrombosis

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

83 Tereshchenko S. N., Bagnenko S. F., Yakovlev A. N., et al.
Safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase
in elderly patients over 75 years old with ST-segment
elevation myocardial infarction: FREEDOM registry data

93 Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.
Fixed-dose combination of indapamide and amlodipine
in the treatment of isolated systolic hypertension: analysis
of the ARBALET study

101 Moiseeva O. M., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V.,
Ansheles A. A., Barbarash O. L., Galyavich A. S.,
Dzhioeva O. N., Duplyakov D. V., Kostareva A. A.,
Nasonova S. N., Zorina E. A.; on behalf
of clinical investigators
Prevalence of clinical manifestations of transthyretin
amyloid cardiomyopathy among patients with heart failure
with preserved ejection fraction in the Russian Federation:
the TETRAMER study

EXPERT COUNCIL OPINION

112 Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S.,
Zvartau N. E., Koziolova N. A., Nedogoda S. V.,
Falkovskaya A. Yu., Chesnikova A. I.
Expert council resolution on the problem of diagnosis
and treatment of resistant hypertension

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

115 2025 Clinical practice guidelines for Myocarditis 

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



Изменение уровней интерлейкина-6 в зависимости от индекса массы тела у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности

Самойлова Е. В., Чепурнова Д. А., Насонова С. Н., Другова Д. А., Жиров И. В., Терещенко С. Н., Коротаева А. А.

Цель. Оценить уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В исследование включены 110 пациентов с ОДСН, разделенных на группы в зависимости от ИМТ. В первую группу с ИМТ <25 кг/м² вошли 17 пациентов, во вторую с 25≤ ИМТ<30 кг/м² — 29 пациентов, в третью с 30≤ ИМТ<35 кг/м² — 33 пациента, в четвертую с ИМТ ≥35 кг/м² — 31 пациент. Пациентам проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Уровни ИЛ-6 определяли с помощью моноклональных антител. Через 1 год наблюдения у всех пациентов клиническое состояние оценивалось как стабильное.

Результаты. Уровни ИЛ-6 у пациентов ОДСН снижались по мере увеличения ИМТ. Наибольшие значения ИЛ-6 были у пациентов 1 группы (14,61 [8,65;21,14] пг/мл), а наименьшие — у пациентов 4 группы (6,34 [3,61;10,17] пг/мл). При увеличении ИМТ в группах возрастал процент пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (от 12% в 1 группе до 40% в 4 группе). В стабильном состоянии уровни ИЛ-6 мало различались между группами и были ниже, чем при ОДСН. Выявлена отрицательная зависимость между уровнями ИЛ-6 и ИМТ ($r=-0,265$, $p=0,006$), ИЛ-6 и фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,201$, $p=0,04$), а также между концентрациями БНР и ИМТ ($r=-0,486$, $p<0,001$) у пациентов с ОДСН.

Заключение. У пациентов с ОДСН повышение ИМТ сопровождается уменьшением циркулирующих уровней ИЛ-6, что может свидетельствовать о различиях в механизмах воспалительного ответа у пациентов с нормальной массой тела и ожирением. Дальнейшие исследования позволят разработать новые персонализированные подходы к лечению сердечной недостаточности у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, интерлейкин-6, ожирение, индекс массы тела.

Отношения и деятельность: нет.

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

Changes in interleukin-6 levels depending on body mass index in patients with acute decompensated heart failure

Samoilova E. V., Chepurnova D. A., Nasonova S. N., Drugova D. A., Zhirov I. V., Tereshchenko S. N., Korotaeva A. A.

Aim. To evaluate interleukin-6 (IL-6) levels in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) depending on body mass index (BMI).

Material and methods. The study included 110 patients with ADHF, divided into groups depending on BMI. The first group with BMI <25 kg/m² included 17 patients, the second with 25≤ BMI <30 kg/m² — 29 patients, the third with 30≤ BMI <35 kg/m² — 33 patients, the fourth with BMI ≥35 kg/m² — 31 patients. Patients underwent standard general clinical and biochemical tests. IL-6 levels were determined using monoclonal antibodies. After 1-year follow-up, the clinical condition of all patients was considered stable.

Results. IL-6 levels in ADHF patients decreased with increasing BMI. The highest IL-6 values were in patients of group 1 (14,61 [8,65;21,14] pg/ml), and the lowest — in patients of group 4 (6,34 [3,61;10,17] pg/ml). With increasing BMI in the groups, the proportion of patients with heart failure with preserved ejection fraction (EF) increased (from 12% in group 1 to 40% in group 4). In a stable condition, IL-6 levels differed little between the groups and were lower than in ADHF. A negative relationship was found between IL-6 levels and BMI ($r=-0,265$, $p=0,006$), IL-6 and left ventricular EF ($r=-0,201$, $p=0,04$), as well as between BNP concentrations and BMI ($r=-0,486$, $p<0,001$) in patients with ADHF.

Самойлова Е. В.* — к.м.н., в.н.с., лаборатория биохимии воспалительных процессов атерогенеза, ORCID: 0000-0003-1396-5736, Чепурнова Д. А. — м.н.с., лаборатория биохимии воспалительных процессов атерогенеза, ORCID: 0000-0001-6462-5307, Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с., отдел сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ORCID: 0000-0002-0920-7417, Другова Д. А. —ординатор, отдел сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ORCID: 0009-0003-4263-5936, Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с., отдел сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Коротаева А. А. — д.б.н., руководитель лаборатории биохимии воспалительных процессов атерогенеза, ORCID: 0000-0003-3687-7085.

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

ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СННФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТТ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, БНР — мозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.01.2025

Рецензия получена 14.04.2025

Принята к публикации 21.04.2025



Для цитирования: Самойлова Е. В., Чепурнова Д. А., Насонова С. Н., Другова Д. А., Жиров И. В., Терещенко С. Н., Коротаева А. А. Изменение уровней интерлейкина-6 в зависимости от индекса массы тела у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6254. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6254. EDN: TEZAMN

Conclusion. In patients with ADHF, an increase in BMI is accompanied by a decrease in circulating IL-6 levels, which may indicate differences in inflammatory response mechanisms in patients with normal body weight and obesity. Further research will make it possible to develop novel personalized approaches to the treatment of heart failure in overweight and obese patients.

Keywords: heart failure, inflammation, interleukin-6, obesity, body mass index.

Relationships and Activities: none.

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

Samoilova E. V.* ORCID: 0000-0003-1396-5736, Chepurnova D. A. ORCID: 0000-0001-6462-5307, Nasonova S. N. ORCID: 0000-0002-0920-7417, Drugova D. A. ORCID: 0009-0003-4263-5936, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Korotaeva A. A. ORCID: 0000-0003-3687-7085.

*Corresponding author:
erichter@mail.ru

Received: 15.01.2025 Revision Received: 14.04.2025 Accepted: 21.04.2025

For citation: Samoilova E.V., Chepurnova D.A., Nasonova S.N., Drugova D.A., Zhirov I.V., Tereshchenko S.N., Korotaeva A.A. Changes in interleukin-6 levels depending on body mass index in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(8):6254. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6254. EDN: TEZAMN

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- У лиц с ожирением циркулирующие уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) выше, чем у лиц без ожирения.

Что добавляют результаты исследования?

- Выявлено, что при острой декомпенсации сердечной недостаточности увеличение индекса массы тела (ИМТ) сопровождается понижением сывороточных уровней ИЛ-6.
- У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, находящихся в стабильном состоянии, ассоциации между уровнями ИЛ-6 и ИМТ не выявлено.

Key messages

What is already known about the subject?

- In obese individuals, circulating levels of interleukin-6 (IL-6) are higher than in non-obese individuals.

What might this study add?

- In acute decompensated heart failure, an increase in body mass index (BMI) is accompanied by a decrease in serum IL-6 levels.
- In patients with stable heart failure, no association between IL-6 levels and BMI was found.

Избыточный вес и ожирение широко распространены у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Как известно, наличие сопутствующих заболеваний способствуют прогрессированию ХСН, уменьшению эффективности лечения и ухудшению прогноза больных. Ожирение отрицательно влияет на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы и часто рассматривается в качестве причины развития ХСН [1]. Многочисленные исследования установили, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) связано с повышенным риском развития сердечной недостаточности [2]. Однако при изучении влияния ИМТ на прогноз пациентов с уже установленной ХСН было выявлено, что риск смертности у пациентов с избыточным весом или лёгкой и умеренной стадией ожирения ниже, чем у больных с нормальным весом [3, 4].

Причины и механизмы такого феномена остаются неясными и требуют тщательного изучения [5].

Большое количество данных свидетельствует, что ХСН ассоциируется с активацией воспалительных процессов. Увеличение уровней воспалительных цитокинов коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХСН. Важная роль в патогенезе ХСН принадлежит провоспалительному интерлейкину-6 (ИЛ-6), длительное повышение уровня которого приводит к хроническому воспалению [6, 7]. Как известно, ожирение сопровождается воспалением жировой ткани низкой степени выраженности, поддерживающимся в течение долгого времени. Увеличение массы тела вызывает изменение жировой ткани, которое характеризуется появлени-

ем дисфункциональных адипоцитов и инфильтрацией иммунных клеток, секретирующих различные провоспалительные биомаркеры [8]. Одним из наиболее важных цитокинов, которые высвобождаются воспалительными клетками, инфильтрирующими жировую ткань, является ИЛ-6.

Учитывая, что ИЛ-6 играет важную роль в инициации и прогрессировании воспаления, целью настоящего исследования было выяснение влияния ожирения на уровни ИЛ-6 у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

Материал и методы

В исследование были включены 110 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу ОДСН. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по этике в клинической кардиологии при ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России (протокол № 240 от 29 октября 2018г). Все пациенты подписывали информированное согласие. В исследование не включали больных со злокачественными новообразованиями, больных с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), пациентов с острыми воспалительными заболеваниями сердца, при которых требовалось назначение противовирусной терапии, иммуномодуляторов, глюкокортикоидов, больных с рестриктивными заболеваниями сердца, пациентов с выраженным нарушениями функции почек, больных с нарушениями функции печени, пациентов с клинически выраженным острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, при которых требовалось назначение специфической терапии, потенциально влияющей на изучаемые параметры. Пациентам проводили стандартные общеклинические и биохимические

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ОДСН

Показатель	ИМТ <25 (кг/м ²), n=17	25≤ ИМТ <30 (кг/м ²), n=29	30≤ ИМТ <35 (кг/м ²), n=33	ИМТ ≥35 (кг/м ²), n=31	p
Пол м/ж, n (%)	13/4 (77/23)	25/4 (86/14)	28/5 (85/15)	21/10 (68/32)	0,275
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	67 [58;69]	64 [54;71]	65 [58;70]	60 [53;69]	0,351
Курение, n (%)	8 (47)	14 (48)	16 (49)	13 (42)	0,954
АГ, n (%)	8 (47)	20 (69)	26 (79)	25 (81)	0,065
ИБС, n (%)	10 (59)	16 (55)	16 (49)	12 (39)	0,491
ИМ, n (%)	9 (53)	15 (52)	14 (42)	12 (39)	0,675
СД, n (%)	1 (6)	7 (24)	12 (36)	12 (39)	0,059
Статины, n (%)	9 (53)	19 (66)	15 (46)	14 (45)	0,352
ЧСС, уд./мин, Me [Q1; Q3]	72 [64;93]	84 [70;100]	80 [72;102]	85 [74;103]	0,424
ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	29 [22;37]	29 [23;36]	34 [28;50]	38 [33;54]	0,005
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	93 [81;108]	97 [88;121]	99 [80;118]	91 [77;121]	0,799
BNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]	1554 [754;3773]	1417 [666;1787]	796 [451;1482]	415 [193;596]	0,001
Общий ХС, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	3,88 [3,15;4,00]	3,64 [3,02;4,14]	3,64 [3,07;4,14]	3,94 [3,00;4,68]	0,956
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,00 [0,77;1,07]	1,00 [0,83;1,49]	1,08 [1,00;1,67]	1,32 [1,00;1,80]	0,008
ЛВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,00 [0,62;1,00]	0,86 [0,76;1,04]	1,00 [0,74;1,09]	0,99 [0,71;1,04]	0,970
ЛНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,48 [1,93;2,94]	2,10 [1,58;2,51]	1,99 [1,83;2,56]	2,21 [1,69;2,96]	0,457

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, СД — сахарный диабет, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХС — холестерин, ЧСС — частота сердечных сокращений, ВНР — мозговой натрийуретический пептид.

исследования (табл. 1). Следует отметить, что для гомогенизации выборки в исследование вошли только те пациенты, у которых через 12 мес. наблюдения состояние оценивалось как "клинически стабильное".

Образцы венозной крови у пациентов брали при поступлении в стационар и через 1 год. До проведения исследования образцы плазмы и сыворотки хранили при температуре -70 °С.

Уровни ИЛ-6 определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов реактивов фирмы "R&D Systems" (США). Определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) проводили иммунохимическим способом на анализаторе Architect i1000SR ("Abbot", США).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 23.0. Результаты представлены в виде медианы с указанием межквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль] для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального. При сравнении групп по количественному признаку использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Для выявления различий между качественными переменными в двух независимых выборках использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для выявления значимых различий между количественными переменными двух взаимосвязанных выборок использовали критерий Уилкоксона. Для оценки связи между исследуемыми параметрами применен корреляционный анализ с использованием ранговой корреляции

Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В зависимости от ИМТ пациенты были отнесены к 4 группам. В первую группу вошли 17 пациентов с нормальной массой тела — ИМТ <25 кг/м², во вторую — 29 пациентов с избыточным весом и ИМТ от 25 до 29 кг/м², в третью 33 пациента с ожирением I степени и ИМТ от 30 до 34 кг/м², в четвертую 31 пациент с ожирением II степени и выше с ИМТ ≥35 кг/м² (табл. 1).

При ОДСН уровни ИЛ-6 в крови пациентов с нормальной массой тела были значительно выше, чем у пациентов с повышенным весом и пациентов с ожирением. В стабильном состоянии уровни ИЛ-6 понизились у пациентов всех исследуемых групп и мало различались между собой. При этом у пациентов первой группы с нормальной массой тела и в третьей группе с ожирением I степени наблюдалось значительное снижение уровней ИЛ-6 по сравнению с ОДСН. В остальных группах уменьшение ИЛ-6 было менее выраженным (табл. 2).

Кроме того, при ОДСН статистически значимые различия выявлены для показателей ВНР, триглицеридов (ТГ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Концентрации ВНР значительно снижались, в то время как уровни ТГ и показатели ФВ ЛЖ повышались по мере увеличения ИМТ (табл. 1).

Следует отметить, что при ОДСН распределение пациентов с сохраненной (СНсФВ) и низкой (СНнФВ)

Таблица 2

Уровни ИЛ-6 в зависимости от ИМТ у пациентов с ОДСН и в стабильном состоянии

	ИЛ-6, пг/мл, Мe [Q1; Q3]			
	ОДСН	n	Стабильное состояние	n
ИМТ <25 кг/м ²	14,61 [8,65;21,14]	17	7,34 [4,96;9,19]**	13
25≤ ИМТ <30 кг/м ²	7,99 [5,27;15,99]*	29	6,72 [4,5;6,44]	20
30≤ ИМТ <35 кг/м ²	9,92 [3,67;14,27]*	33	4,91 [2,37;6,56]**	28
ИМТ ≥35 кг/м ²	6,34 [3,61;10,17]*	31	5,55 [3,92;7,62]	23

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с ИМТ <25; ** — p<0,05 по сравнению с ОДСН.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Таблица 3

Корреляции между ИЛ-6, ВНР, ФВ ЛЖ, ТГ и ИМТ при ОДСН

	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена	p
ИЛ-6: ИМТ	-0,265	0,006
ВНР: ИМТ	-0,486	<0,001
ФВ ЛЖ: ИМТ	0,378	<0,001
ТГ: ИМТ	0,286	0,002
ИЛ-6: ВНР	0,304	0,003
ИЛ-6: ФВ ЛЖ	-0,201	0,04

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИМТ — индекс массы тела, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ВНР — мозговой натрийуретический пептид.

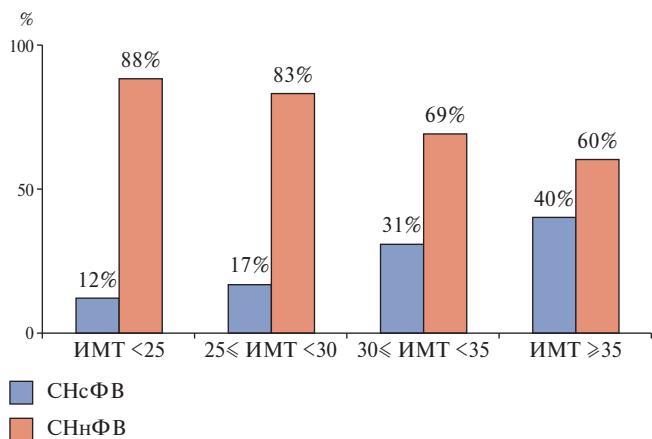


Рис. 1. Распределение пациентов с CHsFB и CHnFB в зависимости от ИМТ.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, CHnFB — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, CHsFB — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

ФВ в исследуемых группах менялось в зависимости от ИМТ — при увеличении ИМТ возрастал процент пациентов с CHsFB (рис. 1).

При корреляционном анализе выявлена отрицательная зависимость между уровнями ИЛ-6 и ИМТ, ИЛ-6

и ФВ ЛЖ, а также концентрациями ВНР и ИМТ у всех исследованных пациентов при ОДСН. Положительная связь установлена между уровнями ИЛ-6 и ВНР, показателями ФВ ЛЖ и ИМТ, а также концентрациями ТГ и ИМТ у пациентов при ОДСН (табл. 3).

Обсуждение

Уровни ИЛ-6 значительно повышаются при воспалении. В настоящем исследовании у пациентов с ОДСН уровни ИЛ-6 были повышены по сравнению со стабильным состоянием. Вероятно, это связано с защитными механизмами в ответ на состояние острой декомпенсации. Наиболее высокие концентрации ИЛ-6 наблюдались у пациентов с нормальной массой тела. У этих пациентов наблюдается классическая цитокиновая реакция на воспаление, что подтверждается последующим двукратным снижением уровней ИЛ-6 в стабильном состоянии.

В настоящем исследовании выявлена обратная зависимость концентрации ИЛ-6 от величины ИМТ. Эти результаты отличаются от представленных в научной литературе данных. Показано, что циркулирующие уровни ИЛ-6 у лиц с ожирением значительно выше, чем у индивидуумов с нормальным весом [9-12]. Возможно, эти различия связаны с тем, что данные литературы описывают пациентов в стабильном состоянии. В настоящем исследовании представлены данные, полученные у пациентов в состоянии ОДСН. Можно предположить, что в условиях ОДСН биохимические процессы в жировой ткани меняются, что отражается на поступлении ИЛ-6 в кровоток. В частности, могут нарушаться механизмы, связанные с транспортом или диффузией крупных молекул из жировой ткани в кровь. Как известно, содержание ИЛ-6 в интерстициальной жидкости жировой ткани в сотни раз больше, чем в плазме крови. Кроме того, при ожирении жировая ткань подвергается патологическому ремоделированию, приводящему к нарушениям ангиогенеза, вследствие чего снижается ее васкуляризация. Это также может способствовать снижению поступления ИЛ-6 в кровоток. Также следует отметить, что в большинстве исследований принимали участие пациенты с метаболическими нарушениями. У таких больных жировая ткань характеризуется наличием гипертрофированных адипоцитов с высокой инфильтрацией провоспалительных макрофагов экспрессирующих в большом количестве ИЛ-6 [13].

Снижение уровней ИЛ-6 при повышении ИМТ, возможно, отчасти связано с тем, что возрастание ИМТ сопровождалось увеличением количества пациентов с CHsFB в исследованных группах. Ранее мы показали, что при ОДСН у пациентов с CHsFB уровни ИЛ-6 значительно ниже, чем у пациентов с CHnFB [14].

Жировая ткань оказывает большое влияние на показатели многих диагностически и прогностически

значимых маркеров. В настоящем исследовании выявлена обратная корреляция между ожирением и циркулирующими уровнями BNP, что согласуется с данными других исследователей [15]. На сегодняшний день нет единого мнения, объясняющего обратную связь между ожирением и циркулирующими уровнями BNP.

Заключение

Таким образом, при ОДСН циркулирующие уровни ИЛ-6 изменяются в зависимости от ИМТ. Наи-

более высокие показатели ИЛ-6 наблюдаются у пациентов с ИМТ <25 кг/м², а низкие — у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м². Дальнейшие исследования помогут более детально изучить патофизиологические механизмы воспаления при ожирении и объяснить отрицательную связь между ИМТ и ИЛ-6 при ОДСН.

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

Литература/References

- Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, et al. The mechanisms of heart failure development in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В. и др. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
- Safullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. Terapevticheskii Arkhiv. 2022;94(9):1115-21. (In Russ.) Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Сайпудинова К. М. и др. Сердечная недостаточность и ожирение. Терапевтический архив. 2022;94(9):1115-21. doi:10.26442/00403660.2022.09.201837.
- Carbone S, Canada JM, Billingsley HE. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? Vasc Health Risk Manag. 2019;15:89-100. doi:10.2147/VHRM.S168946.
- Itoh H, Kaneko H, Kiriyama H, et al. Reverse J-shaped relationship between body mass index and in-hospital mortality of patients hospitalized for heart failure in Japan. Heart Vessels. 2021;36(3):383-92. doi:10.1007/s00380-020-01699-6.
- Horwitz TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(2):151-6. doi:10.1016/j.pcad.2018.05.005.
- Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(11):1389-94. (In Russ.) Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Миндзаев Д.Р. и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблем. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389-94. doi:10.26442/00403660.2021.11.201170.
- Alogna A, Koerpp KE, Sabbah M, et al. Interleukin-6 in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2023;11(11):1549-61. doi:10.1016/j.jchf.2023.06.031.
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;320(3):C375-C391. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020.
- Su Z, Efremov L, Mikolajczyk R. Differences in the levels of inflammatory markers between metabolically healthy obese and other obesity phenotypes in adults: A systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2024;34(2):251-69. doi:10.1016/j.numecd.2023.09.002.
- Enokida T, Hattori K, Maeda C, et al. Association between overweight and central interleukin-6 in a nonclinical adult population. Neuropsychopharmacol Rep. 2024;44(4):835-41. doi:10.1002/npr.212488.
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013.
- Zimowska M, Rolbiecka M, Antoniak-Pietrynczak K, et al. Dynamics of Serum Inflammatory Markers and Adipokines in Patients: Implications for Monitoring Abnormal Body Weight: Preliminary Research. Metabolites. 2024;14(5):260. doi:10.3390/metabo14050260.
- Chavakis T, Alexaki VI, Ferrante Jr AW. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation. Nat. Immunol. 2023;24(5):757-66. doi:10.1038/s41590-023-01479-0.
- Korotaeva AA, Samoilova EV, Zhirov IV, et al. Dynamics of the levels of interleukin 6, its soluble receptor, and soluble glycoprotein 130 in patients with chronic heart failure and preserved or reduced ejection fraction. Bull Exp Biol Med. 2022;174(11):628-32. (In Russ.) Коротаева А.А., Самойлова Е.В., Жиров И.В. и др. Динамика уровней интерлейкина 6, его растворимого рецептора и растворимого гликопротеина 130 при хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022;174(11):628-32. doi:10.47056/0365-9615-2022-174-11-628-632.
- Rus M, Banszki LI, Andronie-Cioara FL, et al. B-Type Natriuretic Peptide-A Paradox in the Diagnosis of Acute Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Obese Patients. Diagnostics (Basel). 2024;14(8):808. doi:10.3390/diagnostics14080808.



Роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией

Соломахина Н.И.¹, Дементьева А.В.², Соколов А.А.³

Цель. Изучить роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией.

Материал и методы. В исследование включили 105 пациентов от 65 до 90 лет с ХСН II–IV функционального класса (NYHA) ишемической этиологии с анемией. У пациентов однократно при поступлении исследовали уровни гепсидина и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Наблюдали пациентов до наступления первичной конечной точки — смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин до 24 мес. Для оценки влияния уровней гепсидина на риск смерти пациентов стратифицировали по квартильным интервалам (КИ) уровней гепсидина. В каждом КИ пациентов разделили на 2 группы: с абсолютным и функциональным дефицитом железа. Для оценки влияния уровней гепсидина на риск смерти использовали регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. У пациентов с ХСН и анемией уровни гепсидина значимо различались между 1КИ и 4КИ ($p<0,001$). Выявлено, что выраженность абсолютного дефицита железа уменьшалась от 1КИ к 4КИ, а выраженность системной воспалительной реакции, напротив, возрастала от 1КИ к 4КИ. За первые 6 мес. наблюдения выявлена самая высокая смертность у пациентов 1КИ (40%), а за 24 мес. — у пациентов 4КИ (77%). Регрессионный анализ выявил значимое влияние на риск смерти низких уровней гепсидина (3,05–10,33 нг/мл) у пациентов 1КИ в модели 1 (отношение рисков (ОР) 1,661 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,198–2,303), $p=0,002$), в модели 2 (ОР 1,911 (95% ДИ: 1,350–2,705), $p<0,001$), а также тенденцию к значимому влиянию на риск смерти повышенных уровней гепсидина (25,81–70,71 нг/мл) у пациентов 4КИ в модели 1 (ОР 1,044 (95% ДИ: 0,997–1,099), $p=0,070$), а в модели 2 — значимых влияний на риск смерти не выявлено (ОР 1,036 (95% ДИ: 0,989–1,086), $p=0,135$). Зависимость между гепсидином и риском смерти имела вид U-образной кривой в обеих моделях.

Заключение. Для оценки прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, с учетом выявленного влияния на риск смерти как низких, так и повышенных уровней гепсидина, помимо общепринятого биомаркера — NT-proBNP целесообразно определение уровней гепсидина.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемия, гепсидин, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ГБУЗ Госпиталь для Ветеранов Войн № 1 Департамента здравоохранения Москвы, Москва; ³ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия.

Соломахина Н.И.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4004-7802, Дементьева А. В. — соискатель кафедры госпитальной терапии № 1 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5231-371X, Соколов А. А. — зав. отделением ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-0760-7991.

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

ДЖ — дефицит железа, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КИ — квартильные интервалы, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОР — отношение рисков, ПКТ — первичная конечная точка, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭПО — эритропоэтин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 09.02.2025

Рецензия получена 19.05.2025

Принята к публикации 08.07.2025



Для цитирования: Соломахина Н.И., Дементьева А.В., Соколов А.А. Роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6288. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6288. EDN: OFEPJC

Role of hepcidin in assessing the prognosis of elderly and senile patients with heart failure and anemia

Solomakhina N.I.¹, Dementyeva A.V.², Sokolov A.A.³

Aim. To study the role of hepcidin in assessing the prognosis of elderly and senile patients with heart failure (HF) and anemia.

Material and methods. The study included 105 patients aged 65 to 90 years with NYHA class II–IV HF of ischemic origin with anemia. Patients were tested for hepcidin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels once upon admission. Patients were followed up until the primary endpoint of cardiovascular and non-cardiovascular death for up to 24 months. To assess the effect of hepcidin levels on the risk of death, patients were stratified by quartiles (Q) of hepcidin levels. In each quartile, patients were divided into 2 following groups: with absolute and functional iron deficiency. Cox proportional hazards regression analysis was used to assess the effect of hepcidin levels on the death risk.

Results. In patients with HF and anemia, hepcidin levels differed significantly between Q1 and Q4 ($p<0,001$). Severity of absolute iron deficiency decreased from Q1 to Q4, while the severity of the systemic inflammatory response, on the contrary, increased from Q1 to Q4. During the first 6 months of follow-up, the highest mortality was found in patients in Q1 (40%), and during 24 months — in patients in Q4 (77%). Regression analysis revealed a significant effect on the death risk of low hepcidin levels (3,05–10,33 ng/ml) in patients of Q1 in model 1 (odds ratio (OR) 1,661 (95% confidence interval (CI): 1,198–2,303), $p=0,002$), in model 2 (OR 1,911 (95% CI: 1,350–2,705),

$p<0,001$). There was also a tendency towards a significant effect of elevated hepcidin levels on the death risk (25,81–70,71 ng/ml) in Q4 patients in model 1 (OR 1,044 (95% CI: 0,997–1,099), $p=0,070$), while in model 2, no significant effects on the death risk were found (OR 1,036 (95% CI: 0,989–1,086), $p=0,135$). The relationship between hepcidin and the death risk had a U-shaped curve in both models.

Conclusion. To assess the prognosis in elderly and senile patients with HF and anemia, taking into account the identified effect of both low and elevated hepcidin levels on the death risk, hepcidin levels should be determined in addition to NT-proBNP.

Keywords: heart failure, anemia, hepcidin, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²War Veterans Hospital № 1, Moscow; ³S. S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Solomakhina N.I.* ORCID: 0000-0002-4004-7802, Dementyeva A. V. ORCID: 0000-0001-5231-371X, Sokolov A. A. ORCID: 0000-0003-0760-7991.

*Corresponding author:
nina.gelman@rambler.ru

Received: 09.02.2025 Revision Received: 19.05.2025 Accepted: 08.07.2025

For citation: Solomakhina N.I., Dementyeva A.V., Sokolov A.A. Role of hepcidin in assessing the prognosis of elderly and senile patients with heart failure and anemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2025;30(8):6288. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6288. EDN: OFEPJC

Ключевые моменты

- Для оценки прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) пожилого и старческого возраста изучалась роль гепсидина как маркера, участвующего в патогенезе как анемии, так и воспаления, которые часто сопровождают течение ХСН у этих пациентов вследствие высокой коморбидности.
- Выявленная U-образная связь гепсидина с риском смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, анемией и воспалительным синдромом подразумевает неблагоприятный прогноз как при низких (3,05-10,33 нг/мл), так и при повышенных уровнях гепсидина (25,81-70,71 нг/мл), в связи с чем для оценки прогноза целесообразно определять, помимо N-концевого промозгового натрийуретического пептида, уровни гепсидина.

Key messages

- To assess the prognosis in elderly and senile patients with heart failure (HF), the role of hepcidin as a marker involved in the pathogenesis of both anemia and inflammation, which often accompany HF in these patients due to high comorbidity, was studied.
- The identified U-shaped relationship between hepcidin and death risk in elderly and senile patients with HF, anemia and inflammatory syndrome implies an unfavorable prognosis both at low (3,05-10,33 ng/ml) and at elevated hepcidin levels (25,81-70,71 ng/ml); therefore, hepcidin levels should be determined in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Общепринятым биомаркером для диагностики и оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) является N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Однако у пациентов с ХСН в сочетании с воспалительным, а также анемическим синдромами целесообразно исследовать прогностическую значимость маркеров, участвующих в патогенезе как анемии, так и воспаления, и которые могли бы дополнительно к NT-proBNP прогнозировать риски развития сердечно-сосудистых событий и смерти.

В настоящее время особое внимание придают белку гепсидину, открытому Park CH, et al. в 2001г [1], секрецируемому в печени под влиянием провоспалительных цитокинов, преимущественно — интерлейкина-6 (ИЛ-6) [2]. Гепсидин, признанный главным регулятором обмена железа [3, 4], является, наряду с ферритином и С-реактивным белком (СРБ), медиатором воспаления [3-5], обладая свойствами, характерными для белков острой фазы [2, 6].

Ранее предлагалось использовать гепсидин в качестве дополнительного диагностического критерия для дифференциальной диагностики между железодефицитной анемией и анемией хронических заболеваний наряду с ферритином и растворимыми рецепторами трансферрина [7]. А в последние годы предпринима-

ются попытки оценить прогностическую роль гепсидина при различных заболеваниях, в т.ч. при ХСН, однако полученные данные противоречивы.

Так, Ellingsen TS, et al. в исследовании TROMCE у пациентов старше 25 лет выявили, что повышенные уровни гепсидина коррелируют с повышенным риском венозных тромбоэмболий [8]. Li X, et al. выявили корреляцию повышенных уровней гепсидина со смертностью у пациентов с острым коронарным синдромом, но не выявили — у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) [9]. В то же время Grammer TB, et al. у пациентов со стабильной ИБС выявили более высокую смертность от сердечно-сосудистых и от всех причин при низких уровнях гепсидина [10]. Однако Ruhe J, et al. и Zeller T, et al. также у пациентов со стабильной ИБС не выявили существенного влияния низких уровней гепсидина на риск развития инфаркта миокарда [11] и смерти от сердечно-сосудистых причин [11, 12].

У пациентов с ХСН многими авторами показана корреляция низких уровней гепсидина с риском смерти от всех причин, в т.ч. сердечно-сосудистых [13-15], в то же время корреляции повышенных уровней гепсидина с риском смерти выявлено не было [16]. При этом работы, где анализировалось бы прогностическое значение уровней гепсидина у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста, немногочисленны. Так, в цитируемых выше работах пациенты с ХСН были моложе (от 25 до 75 лет), исключались пациенты

с воспалительным синдромом и не во всех исследованиях были пациенты с анемией. А работ, в которых прогностическая роль гепсидина оценивалась бы у когорты пациентов пожилого и старческого возраста, целенаправленно набранных для проспективного наблюдения не только с ХСН, но в сочетании с анемией и воспалительным синдромом, в доступной литературе мы не встретили.

Между тем, именно для пациентов пожилого и старческого возраста вследствие крайне высокой коморбидности характерно сочетание ХСН с анемией и воспалительным синдромом, которое часто встречается в реальной клинической практике, особенно на фоне декомпенсации ХСН, что обусловливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить роль гепсидина в оценке прогноза у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией.

Материал и методы

В исследование включили 105 пациентов пожилого и старческого возраста (от 65 до 90 лет), Госпиталя для ветеранов войн № 1 ДЗМ с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) ишемической этиологии в сочетании с анемией (уровнем гемоглобина <12,0 г/дл как для мужчин, так и для женщин). Согласно диагностическим критериям анемии Всемирной организации здравоохранения (1968г), уровень гемоглобина должен быть ниже 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин, однако при их разработке не включались пациенты старше 65 лет. Авторы последующих крупных популяционных исследований, направленных на определение нормальных уровней гемоглобина у пациентов пожилого и старческого возраста, встретились с трудностями регистрации адекватного числа действительно здоровых людей в этом возрасте [17, 18].

В связи с чем многими гериатрами предлагается равный у обоих полов порог уровня гемоглобина в 12 г/дл для определения анемии, т.к. снижение гемоглобина с возрастом имеет тенденцию быть более выраженным у мужчин, чем у женщин, что связывают с прогрессирующим дефицитом андрогенов [18, 19].

В исследование не включали пациентов с доказанной острой или хронической кровопотерей, гемолитическими, апластическими и мегалобластными анемиями, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, первичными заболеваниями почек.

У всех пациентов при поступлении осуществляли забор венозной крови для определения в сыворотке уровней гепсидина (Human Hepcidin-25), эритропоэтина (ЭПО), ИЛ-6 и NT-proBNP методом иммуноферментного анализа, а также — СРБ, ферритина и трансферрина, которые исследовали иммунотурбидиметрическим методом. Коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ) рассчитывали по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л)/трансферрин (г/л) × 3,98.

Далее пациентов наблюдали до 24 мес. и фиксировали случаи смерти от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин (первичная конечная точка (ПКТ)), т.е. от всех причин, за исключением несчастных случаев. Все больные получали медикаментозную терапию ХСН согласно Клиническим рекомендациям по ХСН 2020 (Российское кардиологическое общество), утвержденным Минздравом России [20].

Исследование одобрено ЛЭК Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет). Протокол 01.21 от 22.01.2021. Все участники подписали информированное согласие.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8.0 Statsoft Inc. и IBM SPSS Statistics 23 (США). Статистические характеристики нормально распределенных показателей сравнивали при помощи параметрических тестов: дисперсионного анализа (one-way ANOVA) и post-hoc теста Ньюмена-Келлса (N-K). Прочие показатели сравнивали посредством непараметрических тестов: Манна-Уитни (U) или точного критерия Фишера. Для попарных множественных сравнений использовали дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса (H) с поправкой Бонферрони.

Для оценки влияния различных уровней гепсидина на риск смерти пациентов стратифицировали по квартильным интервалам (КИ) уровней гепсидина. Для каждого КИ построили по две многофакторные регрессионные модели Кокса. В модель 1 помимо гепсидина включали показатели, характеризующие обмен железа (гемоглобин, КНТЖ, ферритин, ЭПО). В модель 2 помимо гепсидина включали показатели, характеризующие системное воспаление (СРБ, ИЛ-6), а также ферритин. Для каждого КИ определяли отношение рисков и его 95% доверительные интервалы. Для визуализации связи гепсидина с риском смерти для каждой модели построили графики переменных регрессии с использованием кубических сплайнов, где в качестве контрольных точек использовали значения отношения рисков для каждого КИ.

Для сравнения частоты смертности и сроков наступления ПКТ в зависимости от выраженности дефицита железа (ДЖ) в каждом КИ пациентов разделили на 2 группы: с абсолютным ДЖ и функциональным ДЖ. ДЖ определяли как уровень ферритина <100 нг/мл ("абсолютный ДЖ") или уровень ферритина от 100 до 299 нг/мл при КНТЖ <20% ("функциональный ДЖ") [17, 18, 21]. Уровнем статистической значимости считали $p<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровней гепсидина

Пациенты с ХСН и анемией, стратифицированные по КИ уровней гепсидина, были сопоставимы по воз-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией по тяжести ХСН, сердечной и внесердечной коморбидности при низких (1КИ) и повышенных (4КИ) уровнях гепсидина

	1КИ уровней гепсидина (3,05-10,33 нг/мл) (n=25)	2КИ уровней гепсидина (10,62-15,04 нг/мл) (n=27)	3КИ уровней гепсидина (15,33-24,52 нг/мл) (n=27)	4КИ уровней гепсидина (25,81-70,71 нг/мл) (n=26)	Тест	P (1-4)
Возраст	83,1 [65;90]	80,2 [65;90]	84,4 [68;90]	82,7 [65;90]	U	0,428
Мужчины, n (%)	9 (36)	13 (48,1)	11 (40,7)	19 (73,1)	TKF	0,011
Тяжесть ХСН						
II ФК, n (%)	4 (16)	0	3 (11,1)	1 (3,8)	TKF	0,119
III ФК, n (%)	12 (48)	17 (62,9)	15 (55,5)	16 (61,5)	TKF	0,404
IV ФК, n (%)	9 (36)	10 (37,1)	9 (33,3)	9 (34,6)	TKF	1,000
ФВ, % (M±SE)	43,9±1,71	42,07±1,41	43,03±1,86	40,9±1,73	U	0,289
Сердечная коморбидность						
АГ, n (%)	22 (88)	18 (66,6)	18 (66,6)	17 (65,3)	TKF	0,097
ПИКС, n (%)	21 (84)	24 (88,8)	20 (74,1)	25 (96,1)	TKF	0,190
Постоянная форма ФП, n (%)	14 (56)	17 (62,9)	18 (66,6)	17 (65,3)	TKF	0,572
ТЭЛА, n (%)	8 (32)	15 (55,5)	5 (18,5)	11 (42,3)	TKF	0,565
ОНМК, n (%)	2 (8)	6 (22,2)	6 (22,2)	6 (23,1)	TKF	0,248
Внесердечная коморбидность						
Пневмония, n (%)	2 (8)	6 (22,2)	6 (22,2)	9 (34,6)	TKF	0,038
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	5 (20)	10 (37,1)	13 (48,1)	10 (38,4)	TKF	0,220
ХОБЛ, n (%)	5 (20)	10 (37,1)	9 (33,3)	6 (23,0)	TKF	1,000
Трофические язвы на коже нижних конечностей, n (%)	7 (28)	7 (25,9)	9 (33,3)	7 (26,9)	TKF	1,000
Мочевые инфекции, n (%)	8 (32)	10 (37)	12 (44,4)	17 (65,4)	TKF	0,025

Примечание: Р определяли между 1КИ и 4 КИ уровней гепсидина.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, КИ — квартильные интервалы, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ТКФ — точный критерий Фишера, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК — функциональный класс, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

расту, тяжести ХСН и анемии, значимо не различались по сердечной коморбидности, однако у пациентов 4КИ чаще диагностировались пневмонии ($p=0,038$) и мочевые инфекции ($p=0,025$), чем у пациентов 1КИ (табл. 1).

Согласно полученным данным, у обследованных пациентов выявлен широкий разброс значений ферритина, гепсидина, ЭПО, а также — СРБ и ИЛ-6, уровни которых значимо различались между 1КИ и 4КИ ($p<0,001$) (табл. 2).

Так как ранее Ponikowska B, et al. выявили повышенный риск смерти у пациентов как с низкими, так и высокими уровнями ферритина [22], а также с учетом положительной связи между уровнями ферритина и гепсидина [9, 15], мы проанализировали процент пациентов с низкими уровнями ферритина <100 мкг/л (абсолютным ДЖ) и уровнями ферритина от 100 до 299 мкг/л (функциональным ДЖ) в разных КИ уровнях гепсидина (рис. 1).

Выявлено, что уровни ферритина <100 мкг/л (от 3,1 до 99,2 мкг/л) при сниженном КНТЖ $<20\%$ (от 3,4 до 17,5%) были у всех пациентов 1КИ, т.е. у 100% пациентов 1КИ выявлен абсолютный ДЖ (рис. 1).

Во 2КИ уровни ферритина <100 мкг/л (от 11,1 до 88,1 мкг/л) были выявлены у 23 пациентов (85%),

в то же время у 4 пациентов (15%) уровни ферритина были >100 мкг/л (от 104,2 до 126,1 мкг/л) при КНТЖ $<20\%$ (от 2,91% до 18,9%), т.е. у 85% пациентов 2КИ выявлен абсолютный ДЖ, а у 15% функциональный ДЖ (рис. 1).

В 3КИ уровни ферритина <100 мкг/л (от 44,2 до 91,1 мкг/л) были выявлены у 14 пациентов (52%), в то же время у 13 пациентов (48%) уровни ферритина были >100 мкг/л (от 101,1 до 282 мкг/л) при КНТЖ $<20\%$ (от 3,12 до 19,4%), т.е. у 52% пациентов 3КИ выявлен абсолютный ДЖ, а у 48% функциональный ДЖ (рис. 1).

В 4КИ только у 4 пациентов (15%) уровни ферритина были <100 мкг/л (от 57,1 до 96,1 мкг/л), а у 22 пациентов (85%) >100 мкг/л (от 105,1 до 300,0 мкг/л) при КНТЖ $<20\%$ (от 4,9 до 19,1%), т.е. у 15% пациентов 4КИ выявлен абсолютный ДЖ, а у 85% функциональный ДЖ (рис. 1).

Таким образом, большинство пациентов с абсолютным ДЖ выявлено среди пациентов 1КИ, у которых выявлены низкие уровни гепсидина, а большинство пациентов с функциональным ДЖ — среди пациентов 4КИ, у которых выявлены повышенные уровни гепсидина. При этом процент пациентов с абсолютным

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией при низких (1КИ) и повышенных (4КИ) уровнях гепсидина ($M \pm SE$)

	1КИ уровней гепсидина (3,05-10,33 нг/мл) (n=25)	2КИ уровней гепсидина (10,62-15,04 нг/мл) (n=27)	3КИ уровней гепсидина (15,33-24,52 нг/мл) (n=27)	4КИ уровней гепсидина (25,81-70,71 нг/мл) (n=26)	Тест	P (1-4)
NT-proBNP, пг/мл	1110,2±0,001 [455;2271]	1362,5±0,002 [562;3442]	1295,5±0,001 [614;3202]	1459,7±0,001 [478;3467]	U	0,198
Гемоглобин, г/дл	10,179±0,271 [6,8;11,6]	10,004±0,261 [7,2;11,7]	10,700±0,175 [8,7;11,9]	10,104±0,251 [8,5;11,9]	N-K	0,825
Железо, мкмоль/л	5,544±1,033 [2,1;11,2]	6,541±1,648 [2,2;11,1]	5,819±1,015 [2,1;8,8]	6,846±1,017 [3,1;8,9]	N-K	0,174
Трансферрин	2,783±0,116 [2,13;4,2]	2,698±0,093 [1,9;3,55]	2,401±0,071 [1,6;3,21]	2,337±0,075 [1,67;3,24]	N-K	0,751
КНТЖ, %	8,099±0,865 [3,4;17,5]	9,898±0,833 [2,91;18,9]	10,031±0,833 [3,12;19,4]	11,425±0,848 [4,9;19,1]	N-K	0,032
Ферритин, мкг/л	30,196±5,019 [3,1;99,2]	51,989±6,968 [11,1;126,1]	107,526±11,765 [44,2;282]	152,00±12,33 [57,1;300]	N-K	<0,001
Гепсидин, нг/мл	7,235±1,367 [3,05;10,3]	12,253±1,315 [10,62;15,04]	18,942±1,315 [15,33;24,52]	37,626±1,341 [25,81;70,71]	N-K	<0,001
ЭПО, мМЕ/мл	48,038±5,54 [16,0;95,7]	41,482±5,49 [8,4;100]	34,427±5,887 [10,0;101]	34,225±2,351 [8,5;56,1]	N-K	0,099
СРБ, мг/л	9,511±1,541 [0,9;40,2]	12,985±1,863 [2,1;47,9]	15,000±2,006 [2,4;52,1]	28,808±3,126 [8,9;71,1]	N-K	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	6,169±0,891 [1,1;20,2]	7,906±0,791 [3,20;20,1]	8,379±1,062 [1,2;24,8]	15,669±1,663 [1,1;39,4]	N-K	<0,001

Примечание: Р между 1КИ и 4КИ уровней гепсидина.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, СРБ — С-реактивный белок, ЭПО — эритропоэтин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

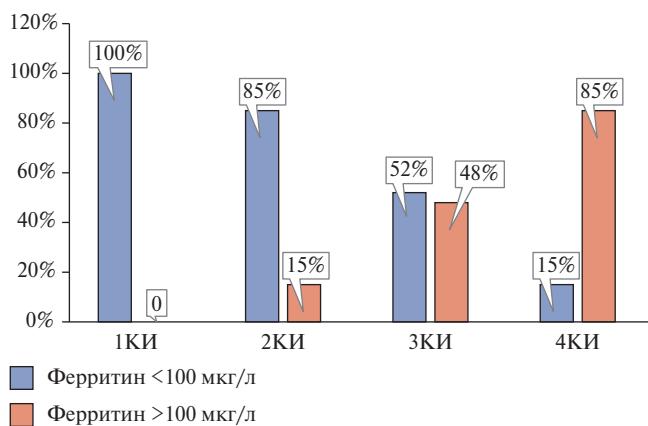


Рис. 1. Процент пациентов с абсолютным ДЖ и функциональным ДЖ в разных КИ уровней гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией.

Сокращение: КИ — квартильные интервалы.

ДЖ уменьшался от 1КИ к 4КИ, а выраженность системной воспалительной реакции, напротив, возрастала от 1КИ к 4КИ (табл. 2, рис. 1-3). С учетом выявленного абсолютного и функционального ДЖ и повышенных уровней белков острой фазы воспаления: СРБ, ферритина, а также провоспалительного цитокина ИЛ-6, анемический синдром у пациентов всех КИ носил смешанный характер (железодефицитная

анемия и анемия хронических заболеваний), с преимущественно абсолютным (1КИ) или функциональным ДЖ (4КИ).

Уровни гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией и время наступления ПКТ

За 24 мес. наблюдения умерли 70 пациентов из 105 (67%), при этом в 1КИ — 15 из 25 (60%), во 2КИ — 19 из 27 (70%), в 3КИ — 16 из 27 (59%), а в 4КИ — 20 из 26 (77%) пациентов. Частота смертности и причины смерти представлены в таблице 3. Сравнение процентов смертности как для всех КИ (по критерию хи-квадрат ($\chi^2=0,31$; $p=0,96$), так и для отдельных КИ, а также по точному критерию Фишера, $p=0,236$) показало отсутствие значимых различий между КИ уровней гепсидина.

Учитывая это, мы проанализировали частоту смертности в разных КИ уровней гепсидина: до 6 мес., от 6 до 12, от 12 до 18 и от 18 до 24 мес. (рис. 4). Обращает внимание значительно высокая смертность (40%) за первые 6 мес. наблюдения в 1КИ, в котором все пациенты (100%) были с абсолютным ДЖ. А наибольшее количество умерших (77%) за 24 мес. наблюдения выявлено в 4КИ, в котором большинство пациентов (85%) были с функциональным ДЖ и у всех пациентов которого были выраженные признаки системной воспалительной реакции (табл. 2, рис. 4).

Таблица 3

Частота смертности и причины смерти у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровней гепсидина

Причины смерти	Всего (n=105)	1КИ (n=25)	2КИ (n=27)	3КИ (n=27)	4КИ (n=26)	P (1-4)
1. Прогрессирующая ХСН, %	41 (39)	9 (36)	10 (37)	12 (44)	10 (39)	1,000
2. Сердечно-сосудистые причины, n, %, из них: ТЭЛА, ОНМК, ОИМ, ВСС	21 (20)	6 (24)	6 (22)	4 (15)	5 (19)	0,743
3. Не сердечно-сосудистые причины (пневмонии, COVID-19, рак), n, %	8 (7,6)	0	3 (11)	0	5 (19)	<0,001
Всего умерших, n, %	70 (67)	15 (60)	19 (70)	16 (59)	20 (77)	0,236

Примечание: Р определяли между 1КИ и 4КИ уровней гепсидина.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

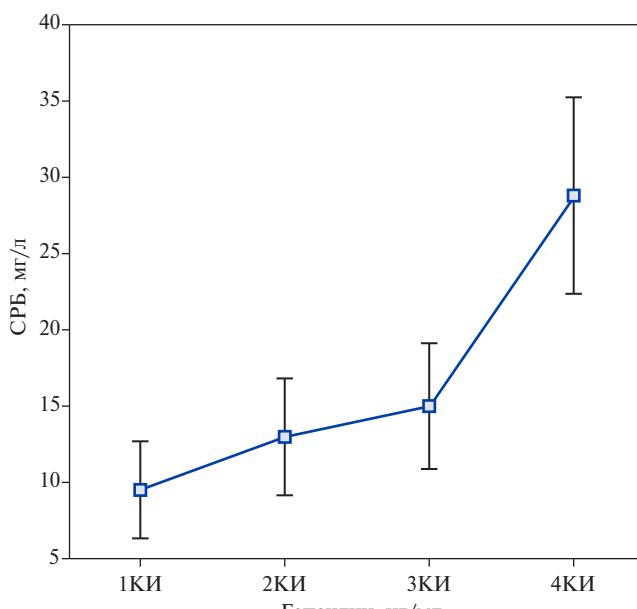
Таблица 4

Анализ 24-мес. выживаемости у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровней гепсидина в регрессионных моделях Кокса

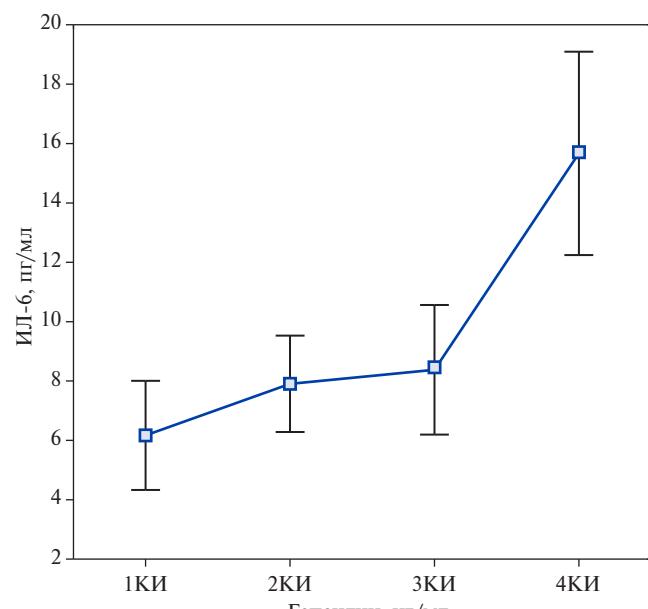
		ОР	95% ДИ	p
1КИ (n=25) Уровень гепсидина (3,05-10,33 нг/мл)	Модель 1	1,661	1,198-2,303	0,002
	Модель 2	1,911	1,350-2,705	<0,001
2КИ (n=27) Уровень гепсидина (10,62-15,04 нг/мл)	Модель 1	1,297	0,714-2,357	0,393
	Модель 2	0,933	0,498-1,746	0,827
3КИ (n=27) Уровень гепсидина (15,33-24,52 нг/мл)	Модель 1	0,836	0,614-1,138	0,255
	Модель 2	0,698	0,477-1,023	0,195
4КИ (n=26) Уровень гепсидина (25,81-70,71 нг/мл)	Модель 1	1,044	0,997-1,099	0,070
	Модель 2	1,036	0,989-1,086	0,135

Примечание: модель 1 — гепсидин + ферритин, КНТЖ, гемоглобин, ЭПО, возраст; модель 2 — гепсидин + ферритин, ИЛ-6, СРБ, возраст; p≤0,05 — значимое влияние на риск смерти, p 0,05-0,1 — влияние на уровне тенденции.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, ОР — отношение рисков, СРБ — С-реактивный белок, ЭПО — эритропоэтин.



— Среднее
[] Среднее±0,95ДИ



— Среднее
[] Среднее±0,95ДИ

Рис. 2. Уровни СРБ у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией в разных КИ уровняй гепсидина.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КИ — квартильные интервалы, СРБ — С-реактивный белок.

Рис. 3. Уровни ИЛ-6 у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией в разных КИ уровняй гепсидина.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИЛ-6 — интерлейкин-6.

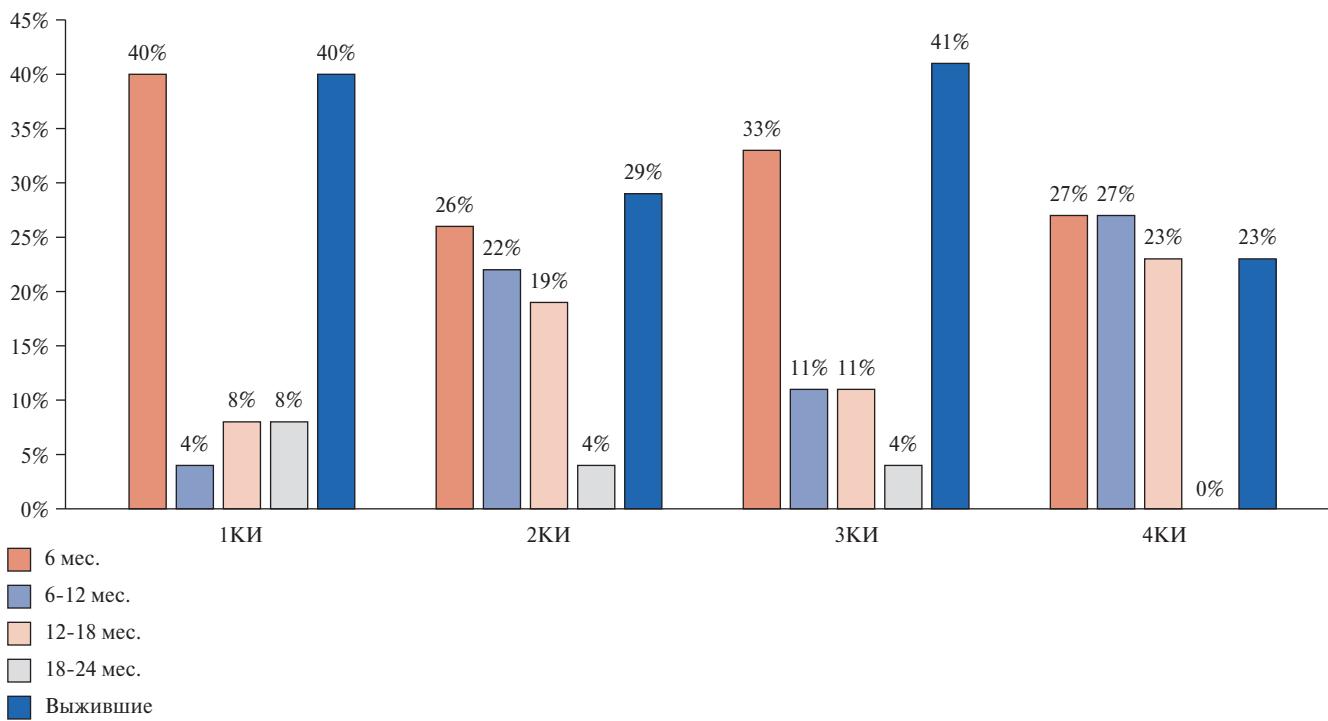


Рис. 4. Процент умерших пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией в разных КИ уровняй гепсидина: до 6 мес., от 6 до 12, от 12 до 18 и от 18 до 24 мес.

Примечание: процент выживших пациентов в разных КИ указан на конец периода наблюдения (24 мес.).

Сокращение: КИ — квартильные интервалы.

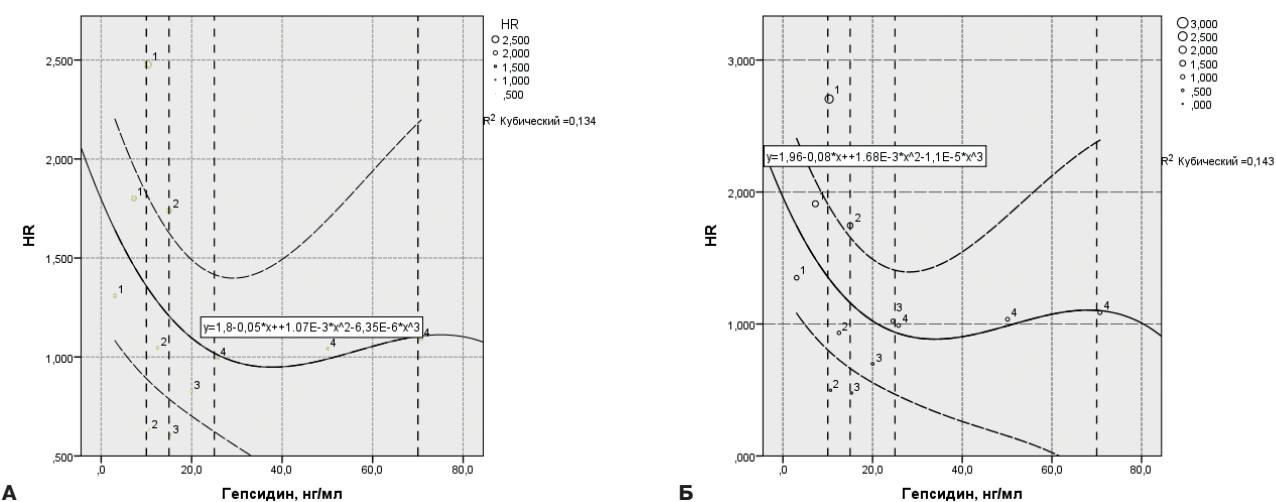


Рис. 5. У-образная зависимость между уровнями гепсидина и риском смерти от всех причин в течение 24 мес. у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией: **А** — в модели 1 и **Б** — в модели 2.

Примечание: вертикальные штриховые линии — границы КИ уровняй гепсидина, HR — отношение рисков — сплошная центральная линия, 95% CI — 95% доверительные интервалы HR — штриховые горизонтальные линии.

Анализ 24-мес. выживаемости пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией, стратифицированных по КИ уровняй гепсидина в регрессионных моделях Кокса

Анализ 24-мес. выживаемости выявил значимое влияние на риск смерти низких уровней гепсидина (3,05-10,33 нг/мл) у пациентов 1КИ в модели 1

($p=0,002$), в модели 2 ($p<0,001$), а также тенденцию к значимому влиянию на риск смерти повышенных уровней гепсидина (25,81-70,71 нг/мл) у пациентов 4КИ в модели 1 ($p=0,070$), а в модели 2 — значимых влияний на риск смерти не выявлено ($p=0,135$) (табл. 4).

Для визуализации полученных данных были построены графики переменных регрессии с исполь-

зованием кубических сплайнов для каждой модели, на которых зависимость между гепсидином и риском смерти представляет собой U-образную кривую как в модели 1, так и в модели 2 для всех КИ уровней гепсидина (рис. 5 А, Б).

Обсуждение

Выявленные в настоящем исследовании уровни гепсидина у пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН и анемией имели широкий диапазон значений: от 3,05 до 70,71 нг/мл. В предыдущих исследованиях у пациентов с ХСН также был выявлен большой разброс значений гепсидина: от 0,5 до 28 нг/мл [14, 15], от 2,2 до 141,8 нг/мл [13], от 20,8 до 69,6 нг/мл [16], что, очевидно, обусловлено неоднородностью обследуемых пациентов (различной степенью тяжести ХСН, разной выраженностью ДЖ, различиями по возрасту, наличием или отсутствием сопутствующей патологии, в т.ч. анемии и воспалительных заболеваний), использованием разных тест-систем.

Известно, что при абсолютном ДЖ низкий уровень сывороточного железа опосредованно через растворимые рецепторы трансферрина, а также высокий уровень ЭПО — через эритроферрон, по типу обратной связи подавляют выработку гепсидина для обеспечения физиологической концентрации железа в плазме, поскольку гепсидин при низких значениях, наряду с ферритином и КНТЖ, более чувствителен к ДЖ, чем гемоглобин [13, 23].

А при воспалении, вследствие длительной иммунной активации под влиянием ИЛ-6 выработка гепсидина повышается, что сопровождается снижением его чувствительности к растворимым рецепторам трансферрина и приводит к неконтролируемой деградации ферропортина, снижению уровня железа в сыворотке крови и накоплению его в депо в виде ферритина с развитием функционального или ("перераспределительного") ДЖ [2, 3, 23, 24].

Выявленные у 66 из 105 (62,85%) обследуемых пациентов признаки абсолютного ДЖ (причем у всех пациентов 1КИ, т.е. при пониженных уровнях гепсидина) согласуются с данными Singh B, et al., которые выявили абсолютный ДЖ у 83% пациентов с ХСН [25]. Причинами абсолютного ДЖ могут быть не диагностированные микрокровотечения вследствие приема антикоагулянтов [26] и антиагрегантов [27], а также недостаточное всасывание железа вследствие отека стенки кишечника [16, 23, 28].

Абсолютный ДЖ, обуславливая системную гипоксию и глобальные метаболические нарушения в тканях, часто необратимые, приводит к высокой смертности, что ранее было показано многими авторами [6, 13, 21], а также — в настоящем исследовании у пациентов 1КИ (т.е. при низких уровнях гепсидина), у которых смертность составила 60% за 24 мес. наблюдения, причем 40% пациентов умерли в первые 6 мес.

Функциональный ДЖ, выявленный у 39 из 105 обследованных пациентов (37,15%), причем у большинства (85%) пациентов 4КИ (т.е. при повышенных уровнях гепсидина), по данным литературы также ухудшает прогноз, качество и продолжительность жизни пациентов как с анемией [29], так и без анемии [13], но в меньшей степени, чем абсолютный ДЖ [30, 31].

Очевидно, абсолютный ДЖ, выявленный у большинства пациентов 1КИ, приводит к более ранней смертности, а функциональный ДЖ на фоне выраженной системной воспалительной реакции у пациентов 4КИ, усугубляемой частыми декомпенсациями, пневмониями, мочевыми и другими рецидивирующими инфекциями, характерными для пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, оказывает влияние на смертность в течение всего периода наблюдения, включая отдаленный период, что приводит к наибольшему проценту умерших (77%) к 24 мес. по сравнению с другими КИ. У пациентов 2КИ и 3КИ на смертность влиял как абсолютный ДЖ, но в меньшей степени чем в 1КИ, так и системная воспалительная реакция, но в меньшей степени, чем в 4КИ.

Полученные нами результаты подтверждают мнение Grammer TB, et al. о том, что как глубокое истощение запасов сывороточного и тканевого железа, так и секвестрация его в макрофагах со снижением пула железа в сыворотке на фоне длительного системного воспаления связаны с плохим прогнозом [10].

Выявленное у пациентов 1КИ, как в 1, так во 2 модели, значимое влияние низких уровней гепсидина (<10,33 нг/мл) на риск 24-мес. смертности, вероятно, объясняется тем, что именно абсолютный ДЖ ухудшает прогноз, на что ранее обращали внимание многие авторы [10, 32], причем независимо от анемии и даже при умеренном уровне воспаления [33]. Ранее связь низких уровней гепсидина со смертностью в регрессионных моделях Кокса была показана у пациентов с ХСН и анемией [14, 15], а также — у пациентов с ХСН без анемии [10, 13].

Выявленная у пациентов 4КИ тенденция к значимому влиянию повышенных уровней гепсидина (>25,81 нг/мл) на риск смерти в модели 1, вероятно, объясняется тем, что повышенный уровень гепсидина вследствие выраженной системной воспалительной реакции способствует депонированию железа в тканях, что приводит к функциональному ДЖ, который также ухудшает прогноз, но в меньшей степени, чем абсолютный ДЖ [34]. Однако у пациентов в настоящем исследовании помимо ДЖ были признаки выраженной системной воспалительной реакции. Очевидно, именно это обусловило высокую смертность на протяжении всего периода наблюдения. Это предположение подтверждается отсутствием влияния повышенных уровней гепсидина на риск смерти в модели 2.

Вероятно, с увеличением тяжести ХСН и выраженности системной воспалительной реакции вследствие частых декомпенсаций, повторных пневмоний, мочевых и других рецидивирующих инфекций, влияние гепсидина на прогноз ослабевает, уступая маркерам воспаления – ИЛ-6 и СРБ, влияние которых на смертность было показано ранее [30]. Ранее также было показано, что активность гепсидина как регулятора обмена железа при повышенных его уровнях проявляется в меньшей степени, чем при низких [17]. При повышенных уровнях гепсидин проявляет себя в большей степени как белок острой фазы, отражая выраженную системную воспалительную реакцию, наряду с СРБ и ферритином [2-6].

Таким образом, прогностическая значимость низких уровней гепсидина для риска смерти у пациентов с ХСН, показанная ранее многими авторами [13-15], подтверждена и в настоящей работе. Однако корреляция повышенных уровней гепсидина со смертностью ранее не была показана [9, 13, 16]. Выявленная в настоящем исследовании связь гепсидина с риском смерти имеет U-образную кривую, что подразумевает неблагоприятный прогноз как при низких, так и повышенных уровнях гепсидина. Следует отметить, что в процитированных выше исследованиях пациенты с воспалительным синдромом не включались, что является принципиальным отличием от настоящего исследования, в которое включались пациенты не просто с ХСН и анемией, но с декомпенсированной ХСН, для которой характерна системная воспалительная реакция, усугубляемая пневмониями, мо-

чевыми и другими рецидивирующими инфекциями, характерными для пациентов пожилого и старческого возраста, и которых много в реальной клинической практике.

Таким образом, настоящее исследование подтвердило выводы немногочисленных авторов о негативном влиянии на прогноз низких уровней гепсидина, и одновременно показало, что повышенные уровни гепсидина также могут быть неблагоприятны для прогноза. Но это предположение нуждается в дополнительных, более крупных исследованиях.

Ограничения исследования. Результаты исследования получены на небольшой выборке – 105 пациентов пожилого и старческого возраста (от 65 до 90 лет), поэтому полученные данные могут быть экстраполированы на другие возрастные группы с осторожностью.

Заключение

У пациентов пожилого и старческого возраста с ХСН, анемией и признаками системной воспалительной реакции с учетом значимого влияния ($p=0,002$) на риск смерти низких ($<10,33$ нг/мл), а также – на уровне тенденции ($p=0,070$) повышенных ($>25,81$ нг/мл) уровней гепсидина, для оценки прогноза (как краткосрочного, так и отдаленного) помимо NT-proBNP целесообразно определение уровней гепсидина.

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

Литература/References

- Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7806-10. doi:10.1074/jbc.M008922200.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-6. doi:10.1172/JCI20945.
- Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-3. doi:10.1182/blood-2002-10-3235.
- Lanser L, Fuchs D, Kurz K, et al. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. *Nutrients.* 2021;13(11):3732. doi:10.3390/nu13113732.
- Solomakhina NI, Lishuta AS, Dementieva AV. Hepcidin as a regulator of iron metabolism and mediator of inflammation in patients with chronic heart failure and anemia of chronic diseases of the elderly and senile age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5): 553-63. (In Russ.) Соломахина Н. И., Лишута А. С., Дементьева А. В. Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2022;18(5):553-63. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-03.
- Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Annu Rev Med.* 2023;74:261-77. doi:10.1146/annurev-med-043021-032816.
- Blinder VN, Zubrikhina GN, Matveeva II. The main metabolites of ferrokinetics in differentiated diagnostic of anemic syndrome. *Klin Lab Diagn.* 2016;61(4):219-23. (In Russ.) Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(4):219-23. doi:10.18821/0869-2084-2016-61-4-219-223.
- Ellingsen TS, Lappégård J, Ueland T, et al. Plasma hepcidin is associated with future risk of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(11):1191-7. doi:10.1182/bloodadvances.2018018465.
- Li X, Ding D, Zhang Y, et al. Associations of plasma hepcidin with mortality risk in patients with coronary artery disease. *Oncotarget.* 2017;8(65):109497-508. doi:10.18632/oncotarget.22722.
- Grammer TB, Scharnagl H, Dressel A, et al. Iron Metabolism, Hepcidin, and Mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Clin Chem.* 2019;65(7):849-61. doi:10.1373/clinchem.2018.297242.
- Zeller T, Altay A, Waldeyer C, et al. Prognostic Value of Iron-Homeostasis Regulating Peptide Hepcidin in Coronary Heart Disease-Evidence from the Large AtheroGene Study. *Biomolecules.* 2018;8(3):43. doi:10.3390/biom8030043.
- Ruhe J, Waldeyer C, Ojeda F, et al. Intrinsic Iron Release Is Associated with Lower Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease-First Report on the Prospective Relevance of Intrinsic Iron Release. *Biomolecules.* 2018;8(3):72. doi:10.3390/biom8030072.
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35(36):2468-76. doi:10.1093/euroheartj/ehu235.
- Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):192-204. doi:10.1002/ejhf.2393.
- Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J.* 2010;74(2):301-6. doi:10.1253/circj.cj-09-0663.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, et al. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2587. (In Russ.) Подзольков В. И., Драгомирецкая Н. А., Столбова С. К. и др. Ассоциации уровней NT-проБНП и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2587. doi:10.15829/1728-8800-2020-2587.

17. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018;2(3):40. doi:10.1097/HSH.0000000000000040.
18. Bulgakova SV, Zakhарова НО, Трениева ЕВ, et al. Current understanding of anemic syndrome in older age groups (literature review). Current problems of health care and medical statistics. 2020;(2):45-68. (In Russ.) Булгакова С. В., Захарова Н. О., Трениева Е. В. и др. Современные представления об анемическом синдроме у лиц старших возрастных групп (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;(2):45-68. doi:10.24411/2312-2935-2020-10031.
19. Merchant AA, Roy CN. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *Br J Haematol*. 2012;156(2):173-85. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08920.x.
20. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Society of Cardiology (RSC). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество (РКО). Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
21. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОСЧ — РКО — РХМОСТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
22. Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4147-56. doi:10.2337/dc13-0528.
23. Alnuwaysi RIS, Hoes MF, van Veldhuizen DJ, et al. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;11(1):125. doi:10.3390/jcm11010125.
24. Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6493. doi:10.3390/ijms22126493.
25. Singh B, Bajaj N, Singh P, et al. Iron deficiency in patients of heart failure with reduced ejection fraction. *Med J Armed Forces India*. 2022;78(4):463-8. doi:10.1016/j.mafi.2022.04.013.
26. Zubrikhina GN, Blinder VN, Matveeva II. Differential diagnosis of anemia in true and functional iron deficiency in patients with chronic diseases (malignant tumors). *Ter Arkh*. 2016;88(4):61-7. (In Russ.) Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Дифференциальная диагностика анемического синдрома при истинном железодефицитном состоянии и функциональном дефиците железа у больных с хроническими заболеваниями (злокачественными новообразованиями). *Терапевтический архив*. 2016;88(4):61-7. doi:10.17116/terarkh201688461-67.
27. Vorobyeva NM, Tkacheva ON. Safety issues of antiplatelet and anticoagulant therapy in cardiological practice. *Pharmateca*. 2020;27(13). (In Russ.) Воробьева Н. М., Ткачева О. Н. Вопросы безопасности антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в кардиологической практике. *Фарматека*. 2020;27(13). doi:10.18565/pharmateca.2020.13.
28. Arutyunov GP, Kafarskaya LI, Bylova NA, et al. Qualitative and quantitative indicators of the microflora of the large intestine in various functional classes of chronic heart failure. *Journal of Heart Failure*. 2005;4(5):176-81. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Кафарская Л. И., Былова Н. А. и др. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности. *Журнал Сердечной Недостаточности*. 2005;4(5):176-81.
29. Smirnova EA, Sedykh EV, Yakushin SS, et al. Prevalence and clinical significance of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5413. (In Russ.) Смирнова Е. А., Седых Е. В., Якушин С. С. и др. Распространенность и клиническое значение дефицита железа у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5413. doi:10.15829/1560-4071-2023-5413.
30. Köseoğlu FD, Özlek B. Anemia and Iron Deficiency Predict All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: 6-Year Follow-Up Study. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(2):209. doi:10.3390/diagnostics14020209.
31. Klip IT, Voors AA, Swinkels DW, et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):348-56. doi:10.1002/ejhf.622.
32. Docherty KF, Welsh P, Verma S, et al. DAPA-HF Investigators and Committees. Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2022;146(13):980-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060511.
33. de Almeida AJPO, de Almeida Rezende MS, Dantas SH, et al. Unveiling the Role of Inflammation and Oxidative Stress on Age-Related Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1954398. doi:10.1155/2020/1954398.
34. Kuster N, Huet F, Dupuy AM, et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2230-9. doi:10.1002/ejhf.212680.



Предикторы венозных тромбоэмбологических осложнений у больных ишемическим инсультом

Уланова Н.Д., Починка И.Г., Ботова С.Н.

Цель. Выявить предикторы развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у больных ишемическим инсультом (ИИ).

Материал и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование. Критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейроизализации, 2) длительность госпитализации на момент включения ≤ 72 ч, 3) индекс мобильности Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 баллов. Скринированы 126 пациентов. Исследование подразумевало 2 визита: на 3 ± 1 сут. госпитализации и 10 ± 1 сут. госпитализации. Из исследования исключались пациенты без выявленного тромбоза глубоких вен (ТГВ) на первом визите, у которых второй визит не состоялся. Исследуемую группу составили 94 пациента. На визитах выполнялись ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и сердца, исследование биомаркеров, при выявлении ТГВ проводилась компьютерная томография-ангиопульмография.

Результаты. Всего в исследованной группе больных ИИ выявлено 46 случаев ТГВ (49%), из них 26 "ранних" тромбозов (ТГВ на визите 1) и 20 "поздних" тромбозов (ТГВ диагностирован на визите 2). Предикторами "ранних" тромбозов являются уровень лейкоцитов крови при поступлении $>10,6$ (отношение шансов (ОШ) 3,58, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,12-11,39, $p=0,028$) и количество баллов по шкале Padua >5 (ОШ 5,14, 95% ДИ: 1,62-16,29, $p=0,005$). В качестве предикторов "поздних" тромбозов предлагаются — уровень д-димера на 3 сут. ≥ 3 -кратного превышения верхней границы референсного интервала (ОШ 26,6, 95% ДИ: 3,0-232,9, $p=0,004$) и отношение скоростей кровотока на передней большеберцовой вене (ПББВ) со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ (ОШ 4,1, 95% ДИ: 1,1-15,4, $p=0,039$).

Заключение. При ИИ наблюдается высокая частота ВТЭ (49%) среди маломобильных больных (RMI ≤ 3). Тромбозы можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут.) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации). Предикторами "ранних" тромбозов являются 1) количество баллов по Padua >5 и 2) лейкоциты при поступлении $>10,6 \cdot 10^9$. Предикторами "поздних" тромбозов являются 1) 3-кратное повышение верхнего референса уровня д-димера и 2) отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ на 3 ± 1 сут. госпитализации.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, ишемический инсульт.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Уланова Н.Д.* — врач приемного отделения, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Починка И.Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Ботова С.Н. — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0001-7085-2207.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ulanova.nina.1996@yandex.ru

ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, ПББВ — передняя большеберцовая вена, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, AUC — площадь под кривой (Area Under Curve), NIHSS — шкала тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale), RMI — индекс мобильности пациента (Rivermead Mobility Index), ROC — receiver operating characteristic.

Рукопись получена 09.01.2025

Рецензия получена 29.03.2025

Принята к публикации 02.06.2025



Для цитирования: Уланова Н.Д., Починка И.Г., Ботова С.Н. Предикторы венозных тромбоэмбологических осложнений у больных ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6245. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6245. EDN: YJEWBK

Predictors of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke

Ulanova N. D., Pochinka I. G., Botova S. N.

Aim. To identify predictors of venous thromboembolism (VTE) in patients with ischemic stroke (IS).

Material and methods. This single-center prospective study had following inclusion criteria: 1) IS confirmed by neuroimaging, 2) length of hospital stay at the time of inclusion ≤ 72 h, 3) Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 . A total of 126 patients were screened. The study involved 2 visits: on day 3 ± 1 of hospitalization and day 10 ± 1 of hospitalization. Patients without deep vein thrombosis (DVT) detected at the first visit, who did not have the second visit, were excluded from the study. The study group consisted of 94 patients. During the visits, lower limb vein and cardiac ultrasound and biomarker assessment were performed. If deep vein thrombosis was detected, CT pulmonary angiography was performed.

Results. In total, 46 cases of DVT (49%) were detected in the studied group of patients with IS, including 26 "early" thromboses (DVT at visit 1) and 20 "late" thromboses (DVT diagnosed at visit 2). Predictors of "early" thromboses are white blood cell (WBC) count upon admission $>10,6$ (odds ratio (OR) 3,58, 95% confidence interval (CI): 1,12-11,39, $p=0,028$) and Padua score >5 (OR 5,14, 95% CI: 1,62-16,29, $p=0,005$). The following are proposed as predictors of "late" thrombosis: d-dimer level on day 3 ≥ 3 -fold exceeding the upper reference limit (OR 26,6, 95% CI: 3,0-232,9, $p=0,004$) and the ratio of anterior tibial vein (ATV) flow velocity on the affected side to the opposite one $\leq 0,90$ (OR 4,1, 95% CI: 1,1-15,4, $p=0,039$).

Conclusion. In IS, there is a high rate of VTE (49%) among low-mobility patients (RMI ≤ 3). Thrombosis can be divided into "early" (3 ± 1 days) and "late" (10 ± 1 days)

of hospitalization). Predictors of "early" thrombosis are Padua score >5 and WBC count on admission $>10,6 \cdot 10^9$. Predictors of "late" thrombosis are 3-fold increase in the d-dimer upper reference level and the ratio of ATV flow velocity on the affected side to the opposite one $\leq 0,90$ on day 3 ± 1 of hospitalization.

Keywords: venous thromboembolism, ischemic stroke.

Relationships and Activities: none.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

Ulanova N. D.* ORCID: 0000-0002-5107-6051, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Botova S. N. ORCID: 0000-0001-7085-2207.

*Corresponding author:
ulanova.nina.1996@yandex.ru

Received: 09.01.2025 **Revision Received:** 29.03.2025 **Accepted:** 02.06.2025

For citation: Ulanova N. D., Pochinka I. G., Botova S. N. Predictors of venous thromboembolism in patients with ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6245. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6245. EDN: YJEWBK

Ключевые моменты

- При ишемическом инсульте (ИИ) наблюдается высокая частота венозных тромбоэмболий (ВТЭ) (49%) у маломобильных пациентов (RMI <3).
- ВТЭ при ИИ можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут.) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации).
- Выявление предикторов "ранних" и "поздних" тромбозов позволяет определить показания к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Key messages

- In ischemic stroke (IS), there is a high rate of venous thromboembolism (VTE) (49%) in patients with limited mobility (RMI <3).
- VTE in ischemic stroke can be divided into "early" (3 ± 1 days) and "late" (10 ± 1 days of hospitalization).
- Identification of predictors of "early" and "late" thromboses makes it possible to determine indications for anticoagulant administration for VTE prevention in patients with IS.

Инсульт является наиболее частым цереброваскулярным заболеванием и остается одной из ведущих причин смертности во всем мире, унося ~5,5 млн жизней в год [1]. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации составляет 2,5–4 случая на 1 тыс. человек [2], из которых 85% случаев приходится на долю ишемического инсульта (ИИ) [1]. Инсульт, сопровождающийся обездвиженностью, является известным фактором риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), клинически проявляющейся в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Инсульт принято относить к категории умеренных факторов риска ВТЭ [3]. По данным российского регистра СИРЕНА, доля больных с инсультом в структуре причин ТЭЛА составила 4,6% [4], доля больных, перенесших инсульт в анамнезе, — 9,9% [5]. Причем среди больных ТЭЛА с фибрилляцией предсердий доля пациентов с инсультом в анамнезе достигает 23,8% [6]. В случае развития ВТЭ у больного ИИ прогноз существенно ухудшается [7].

На сегодняшний день имеются доказательства высокой эффективности антикоагулянтной терапии в отношении профилактики ВТЭ у больных ИИ. На фоне применения антикоагулянтов отношение шансов (ОШ) ТГВ при ИИ составляет 0,21, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,15–0,29 [8]. В то же время использование антикоагулянтов сопровождается повышением риска как внутричерепных кровотечений (ОШ 1,68, 95% ДИ: 1,11–2,55), так и внечерепных кровотечений (ОШ 1,65, 95% ДИ: 1,0–2,75) [8]. Авторы метаанализа клинических исследований с ранним рутинным применением антикоагулянтов при ИИ приходят к выводу, что риск внутричерепной геморрагии превышает пользу от снижения частоты ВТЭ [9]. Поэтому современные клинические рекомендации не дают конкретного алгоритма при определении показаний к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ и предлагают врачу самостоятельно определять баланс между пользой от предотвращения ВТЭ и потенциальным риском внутричерепных и внече-

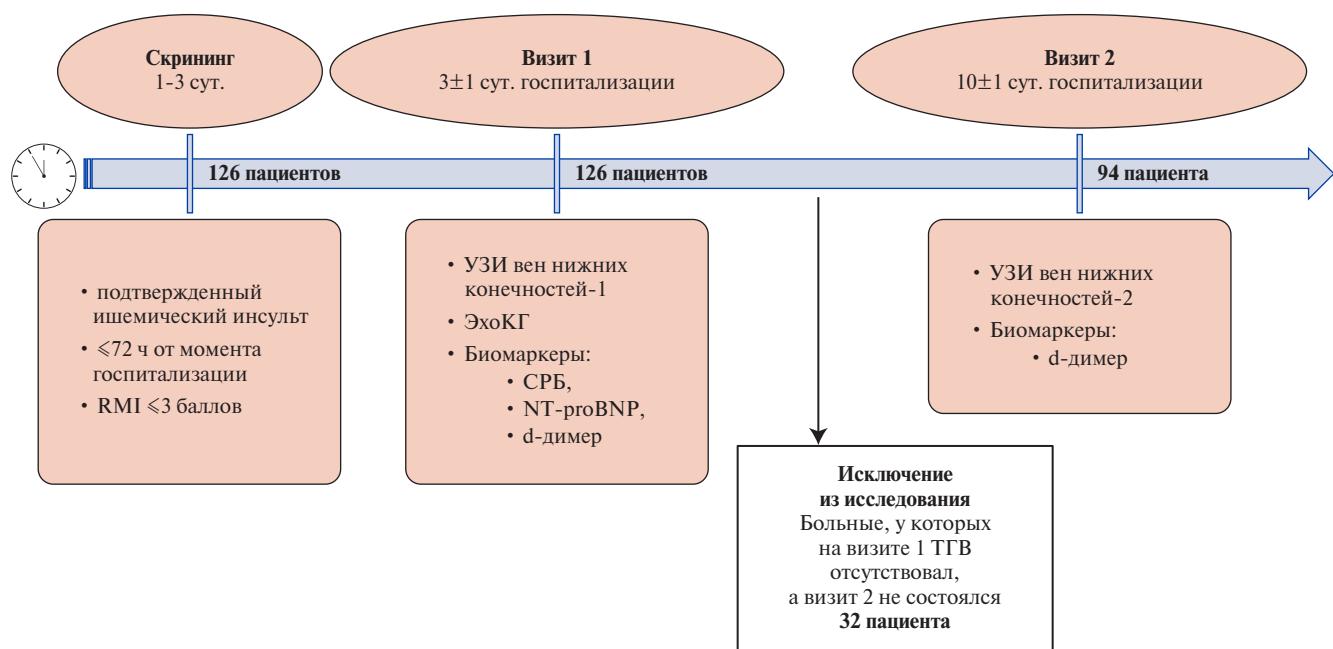
репных кровотечений¹. Сохраняющаяся в настоящее время неопределенность в этом вопросе делает актуальным поиск дополнительных надежных предикторов ВТЭ при ИИ, использование которых позволит конкретизировать критерии для назначения профилактической антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: выявить предикторы развития ВТЭ у больных ИИ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование. Больные ИИ, госпитализированные в Региональный сосудистый центр на базе ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода, включались с ноября 2022г по февраль 2024г. Использовались следующие критерии включения: 1) наличие ИИ, подтвержденного данными нейровизуализации (компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография головного мозга), 2) длительность госпитализации на момент включения ≤ 72 ч, 3) индекс мобильности Rivermead Mobility Index (RMI) ≤ 3 баллов. Всего были скринированы 126 пациентов. Оценка риска ВТЭ проводилась с помощью шкалы Padua [10]. Протокол исследования предполагал два визита: визит 1 на 3 ± 1 сут. госпитализации и визит 2 на 10 ± 1 сут. госпитализации. На визите 1 пациентам проводились триплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей с определением скорости кровотока в глубоких венах (УЗИ-1) и эхокардиография с помощью аппарата Medison HS30, Samsung, а также забор образцов крови на определение следующих биомаркеров — С-реактивного белка (СРБ) (набор реагентов Beckman Coulter, на биохимическом анализаторе Olimpus AU 680), N-концевого промозгового натрийуретического пептида (набор реагентов Вектор-Бест, на иммуноферментном анализаторе FAX-2100) и d-димера (экспресс-

¹ Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Дата размещения: 20.11.2024. Доступно по ссылке: https://cr.minsdrav.gov.ru/recomend/814_1.

**Рис. 1.** Дизайн и движение пациентов в исследовании.

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭхоКГ — эхокардиография, НТ-проБНР — N-концевой промозгового натрийуретический пептид, RMI — индекс мобильности пациента.

тест, на флуориметрическом анализаторе Ramp Clinical Reader). На визите 2 выполнялось повторное УЗИ вен нижних конечностей (УЗИ-2). Из исследования исключались пациенты, у которых на визите 1 ТГВ отсутствовал, а визит 2 не состоялся по любой причине (смерть, ранняя выписка и др.). Пациенты с выявленным ТГВ на визите 1 из исследования не исключались даже в случае отсутствия визита 2. Таким образом, исследуемую группу составили все пациенты с выявленным ТГВ на визите 1, а также больные без ТГВ на визите 1, которые прошли визит 2. Исследуемая группа включала 94 пациента. Дизайн исследования и включение пациентов представлены на рисунке 1. Всем пациентам проводились диагностические и лечебные мероприятия в соответствии с российскими клиническими рекомендациями "Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых" 2021г. Больным, у которых по данным УЗИ выявлялись признаки ТГВ, при отсутствии противопоказаний, проводилась КТ-ангиопульмография для диагностики ТЭЛА. Противопоказаниями к проведению КТ-ангиографии считали непереносимость йодсодержащих контрастных препаратов и расчетная скорость клубочковой фильтрации <20 мл/мин.

Статистический анализ данных проведен с помощью программ STATISTICA 10 (StatSoft) и MedCalc (MedCalc software LTD). Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов. Нормальность распределения количественных данных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При сравнении количествен-

ных переменных в группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий χ^2 -Pearson. Для количественной оценки связи между параметрами применялся метод ранговой корреляции Спирмена. При построении многофакторной модели бинарного исхода использовалась логистическая регрессия. Для оценки качества бинарной классификации использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование выполнено без привлечения внешнего финансирования.

Результаты

В исследуемой группе, включающей 94 больных ИИ, ВТЭ диагностированы в 46 случаях (49%). У всех 46 больных с ВТЭ был выявлен ТГВ нижних конечностей, из них в 40 случаях пациентам выполнена КТ-ангиопульмография, ТЭЛА диагностирована у 31 пациента (78% от числа обследованных больных с ТГВ). Среди 48 больных без ВТЭ смертельный исход в стационаре произошел в 3 случаях (летальность 6%). Зарегистрировано 23 смертельных исхода больных, имеющих ВТЭ (летальность составила 50%), $p < 0,001$ χ^2 -Pearson. При этом из 15 пациентов с ТГВ без ТЭЛА скончались в стационаре 9 (60%), из 31 па-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов в подгруппах

Параметр	Подгруппа 1 (нет ТГВ), n=48	Подгруппа 2 ("ранний" ТГВ), n=26	Подгруппа 3 ("поздний" ТГВ), n=20	p-значение для попарного сравнения*		
				p (1-2)	p (1-3)	p (2-3)
Возраст, лет	73 [63; 84]	77 [70; 84]	74 [64; 84]	0,239	0,762	0,432
Пациенты мужского пола	13 (27%)	8 (31%)	5 (25%)	0,737	0,859	0,667
ИМТ, кг/м ²	27 [25; 31]	26 [24; 29]	26 [24; 32]	0,567	0,772	0,885
Больные, госпитализированные в пределах 4,5 ч от начала симптомов	8 (17%)	4 (15%)	3 (15%)	0,886	0,865	0,971
ИИ в бассейне среднемозговой артерии	37 (77%)	20 (77%)	16 (80%)	0,988	0,792	0,802
NIHSS, балл	14 [9; 21]	18 [13; 25]	18 [13; 21]	0,047	0,111	0,666
RMI, балл	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,017	0,329	0,277
Наличие ФП/ТП	19 (40%)	7 (27%)	12 (60%)	0,276	0,124	0,024
ФВ ЛЖ, %	53 [46; 58]	52 [46; 57]	49 [43; 56]	0,885	0,201	0,247
Гемоглобин, г/л	134 [124; 144]	131 [121; 144]	138 [125; 147]	0,704	0,581	0,394
Уровень лейкоцитов при поступлении, *10 ⁹	9,1 [7,6; 11,2]	12,4 [8,9; 15,1]	7,9 [6,7; 14,0]	0,013	0,408	0,056
Уровень тромбоцитов, *10 ⁹	215 [181; 272]	216 [141; 279]	213 [171; 280]	0,408	0,941	0,690
MHO	1,00 [0,94; 1,09]	1,08 [0,93; 1,14]	1,05 [0,95; 1,14]	0,174	0,211	0,833
Значение глюкозы крови при поступлении, ммоль/л	7,1 [6,3; 8,0]	7,7 [6,2; 10,0]	7,1 [6,3; 11,9]	0,277	0,662	0,790
Общий холестерин	5,16 [4,51; 6,39]	4,57 [3,80; 5,72]	4,53 [4,18; 5,26]	0,105	0,054	0,816
рСКФ, мл/мин	62 [49; 79]	64 [36; 80]	65 [52; 86]	0,483	0,415	0,445
СРБ, мг/мл	35,7 [12,2; 77,5]	100,0 [74,0; 126,2]	66,0 [30,8; 134,2]	<0,001	0,058	0,204
NT-proBNP, пг/мл	258 [35; 762]	399 [150; 671]	501 [142; 890]	0,284	0,160	0,530
d-димер, мкг/мл	1,04 [0,47; 2,36]	5,00 [4,13; 7,04]	2,63 [1,76; 5,00]	<0,001	<0,001	0,045
Отношение скоростей кровотока на ПББВ при УЗИ-1 (сторона поражения к здоровой стороне)	0,94 [0,84; 0,97]	0,00 [0,00; 0,87]	0,84 [0,69; 0,91]	<0,001	0,005	0,006
Количество случаев ТЛТ	3 (6%)	1 (4%)	2 (10%)	0,662	0,589	0,402
Применение ОАК до ИИ	6 (13%)	2 (8%)	3 (15%)	0,524	0,782	0,430
Профилактическое применение НМГ с 1-2 суток	1 (2%)	4 (15%)	0 (0%)	0,090	0,649	0,191
Шкала Padua, баллы	5 [5; 5,5]	6 [5; 7]	5 [5; 6,5]	0,001	0,225	0,226
Шкала риска кровотечений IMPROVE	3,0 [2,5; 4,0]	2,75 [2,5; 4,0]	4,0 [2,5; 5,0]	0,578	0,931	0,517

Примечание: * — при сравнении количественных переменных использовался тест Mann-Whitney, при сравнении долей — χ²-Pearson.

Сокращения: ИИ — ишемический инсульт, ИМТ — индекс массы тела, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ОАК — оральные антикоагулянты, ПББВ — передняя большеберцовая вена, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЛТ — тромболитическая терапия, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП/ТП — фибрillation/трепетание предсердий, NIHSS — шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale, NT-proBNP — N-концевой промозгового натрийуретический пептид, RMI — индекс мобильности пациента.

циента с ТГВ, осложненным ТЭЛА, смерть наступила в 14 случаях (45%), p=0,345.

Исходя из факта и срока выявления ВТЭ, пациенты были разделены на три подгруппы следующим образом: 1 подгруппу составили 48 больных (51%), у которых ТГВ не был выявлен на обоих визитах, 2 подгруппу составили 26 пациентов, у которых ТГВ был выявлен на визите 1 (3 ± 1 сут. госпитализации), такие ВТЭ называли "ранними". 3 подгруппу составили 20 пациентов, у которых на визите 1 тромбозы отсутствовали, но ТГВ выявлен при контрольном УЗИ-2 на визите 2 (10 ± 1 сут. госпитализации), такие тромбозы именовали "поздними". Таким образом, частота развития "ранних" тромбозов составила 20% от числа пациентов, прошедших скрининг (26 случаев из 126 больных), а частота "поздних" тромбозов составила

29% от числа пациентов, не имеющих ТГВ по данным УЗИ-1 (20 случаев из 68 больных). Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1. Из 26 пациентов с "ранним" тромбозом ТЭЛА развилась в 17 случаях (65%), из 20 пациентов с "поздними" тромбозами ТЭЛА выявлена в 14 случаях (70%), p=0,74.

Обратимся к "ранним" тромбозам. Подгруппа 2 по сравнению с подгруппой 1 характеризовалась достоверно большим количеством баллов при оценке тяжести ИИ по NIHSS и оценки мобильности по RMI, более высокими уровнями лейкоцитов при поступлении, более высокими уровнями СРБ и d-димера, достоверно более низким отношением скоростей кровотока в передней большеберцовой вене (ПББВ) и большим количеством баллов по шкале Padua, таблица 1. Биомаркеры СРБ и d-димер, а также скоростные па-

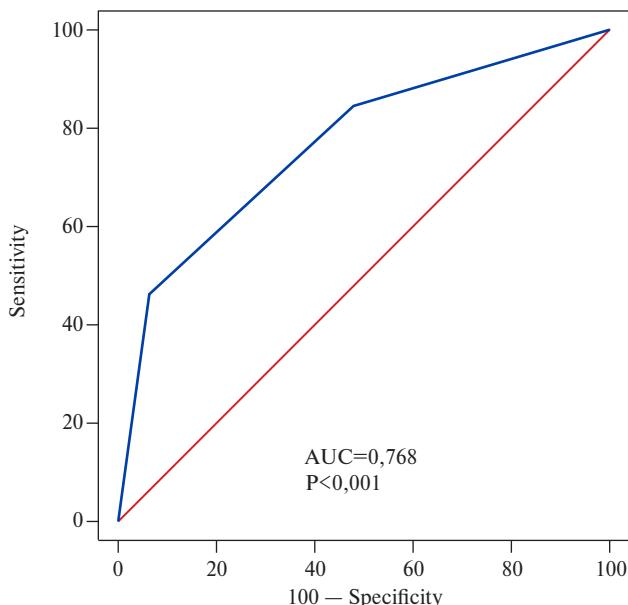


Рис. 2. ROC-анализ балльной шкалы в отношении прогнозирования "ранних" ТГВ.
Сокращение: AUC — площадь под кривой.

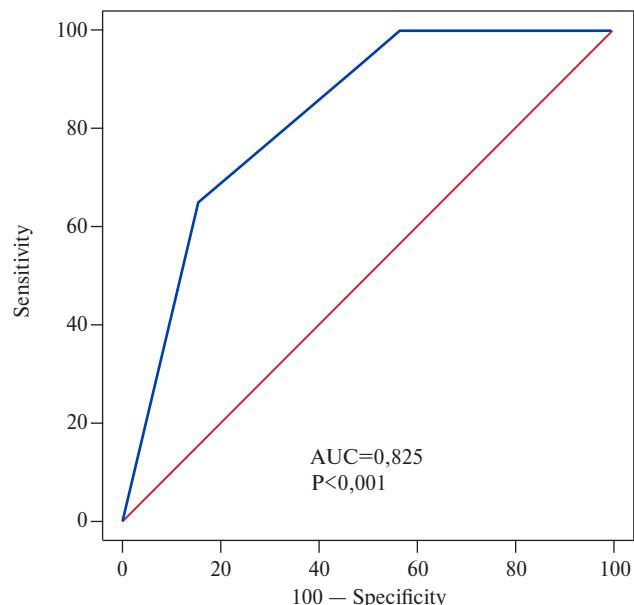


Рис. 3. ROC-анализ балльной шкалы в отношении прогнозирования "поздних" ТГВ.
Сокращение: AUC — площадь под кривой.

Таблица 2
Результаты многофакторного анализа прогнозирования "ранних" тромбозов (логистическая регрессия)

Параметр	ОШ	95% ДИ	р
Уровень лейкоцитов в 1-е сутки >10,6*10 ⁹ , (0 — нет, 1 — да)	3,58	1,12-11,39	0,028
RMI =0 или 1 (0 — нет, 1 — да)	4,49	0,82-24,57	0,078
Количество баллов по шкале Padua >5, (0 — нет, 1 — да)	5,14	1,62-16,29	0,005

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, RMI — индекс мобильности пациента.

Балльная шкала наличия предикторов "ранних" ТГВ

Наличие предикторов	Баллы
Отсутствие предикторов	0
Присутствует 1 из двух предикторов (либо уровень лейкоцитов в 1-е сут. >10,6*10 ⁹ , либо количество баллов по шкале Padua >5)	1
Присутствуют оба предиктора (уровень лейкоцитов в 1-е сут. >10,6*10 ⁹ и количество баллов по шкале Padua >5)	2

раметры кровотока в венах исследовались на визите 1, т.е. в день выявления "ранних" ТГВ. Таким образом, изменения перечисленных характеристик отражают факт произошедшего тромбоза и не могут быть использованы в качестве предикторов "ранних" ТГВ. Обе шкалы NIHSS и RMI отражают тяжесть ИИ и характеризуются достоверной корреляцией между собой: $r=-0,48$ ($p<0,001$). Поэтому для дальнейшего

анализа в качестве претендентов на роль предикторов "ранних" тромбозов отобраны уровень лейкоцитов, оценка по RMI при поступлении и количество баллов по шкале Padua.

Проведен ROC-анализ для уровня лейкоцитов в общем анализе крови в отношении прогнозирования "ранних" тромбозов: AUC=0,674, $p=0,007$, точка отсечения (уровень лейкоцитов, соответствующий индексу Youden) $>10,6*10^9$ лейкоцитов. По результатам ROC-анализа для шкалы Padua AUC=0,716, $p<0,001$, точка отсечения (количество баллов по шкале Padua, соответствующее индексу Youden) >5 . При RMI ≤ 1 частота "ранних" ТГВ составила 34%, при RMI в диапазоне 2-3 баллов — 8% ($p=0,014$). Однако при проведении многофакторного анализа только уровень лейкоцитов и количество баллов по шкале Padua продемонстрировали достоверную связь с развитием ранних тромбозов (табл. 2).

В таблице 3 представлена балльная шкала предикторов "ранних" тромбозов. Наличию каждого предиктора присваивается 1 балл. Представленная шкала лучше предсказывает развитие "ранних" тромбозов, чем каждый из предикторов в отдельности. По результатам ROC-анализа AUC=0,768, $p<0,001$, рисунок 2. Прогностическая ценность отрицательного результата предлагаемой шкалы прогнозирования "ранних" ТГВ составляет 0,86, прогностическая ценность положительного результата при наличии 1 балла составляет 0,33, при наличии 2 баллов — 0,80, $p<0,001$, таблица 4.

Теперь обратимся к "поздним" тромбозам. Подгруппа 3 по сравнению с подгруппой 1 характеризовалась достоверно более высоким уровнем d-димера и низким отношением скоростей кровотока на ПББ

Таблица 4
Наличие предикторов и "ранние" тромбозы

Количество баллов по шкале	0 (нет предикторов)	1 (наличие одного из предикторов)	2 (наличие двух предикторов)
Тромбозов нет (количество наблюдений)	25	20	3
"Ранний" тромбоз (количество наблюдений)	4	10	12

Таблица 5
Результаты многофакторного анализа прогнозирования "поздних" тромбозов (логистическая регрессия)

Параметр	ОШ	95% ДИ	р
Уровень d-димера на 3-и сут. >3-кратного превышения верхней границы референсного интервала (0 — нет, 1 — да)	26,6	3,0-232,9	0,004
Отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне ≤0,90 (0 — нет, 1 — да)	4,1	1,1-15,4	0,039

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПББВ — передняя большеберцовая вена.

Таблица 6
Балльная шкала наличия предикторов "поздних" ТГВ

Наличие предикторов	Баллы
Отсутствие предикторов	0
Присутствует 1 из двух предикторов (либо уровень d-димера на 3-и сут. >3-кратного превышения верхней границы референсного интервала, либо отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне ≤0,90)	1
Присутствуют оба предиктора уровень d-димера на 3-и сут. >3-кратного превышения верхней границы референсного интервала и отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне ≤0,90)	2

Сокращение: ПББВ — передняя большеберцовая вена.

Таблица 7
Наличие предикторов и "поздние" тромбозы

Количество баллов по шкале	0 (нет предикторов)	1 (наличие одного из предикторов)	2 (наличие двух предикторов)
Тромбозов нет (количество наблюдений)	20	19	7
"Поздний" тромбоз (количество наблюдений)	0	7	13

со стороны поражения к противоположной стороне (табл. 1). Оба параметра были получены на визите 1, поэтому могут претендовать на роль предикторов "поздних" тромбозов, выявляемых на визите 2. Проведен ROC-анализ для уровня d-димера в отношении прогнозирования "поздних" ТГВ: AUC=0,74, p<0,001, точка отсечения определена на уровне ≥1,5 нг/мл, что соответствует трехкратному превышению верхней границы референсного интервала. Также проведен ROC-анализ для отношения скоростей на ПББВ: AUC=0,718, p=0,002, точка отсечения определена на уровне ≤0,90. При проведении многофакторного анализа подтверждена достоверная связь "поздних" тромбозов как с повышенным уровнем d-димера, так и с низким отношением скоростей венозного кровотока (табл. 5).

В таблице 6 представлена балльная шкала предикторов "поздних" тромбозов: наличию каждого предиктора присваивается 1 балл. Представленная шкала лучше предсказывает развитие "поздних" тромбозов, чем каждый из предикторов в отдельности. По результатам ROC-анализа AUC=0,825, p<0,001, рисунок 3.

Прогностическая ценность отрицательного результата предлагаемой шкалы прогнозирования поздних ТГВ составляет 1,00, прогностическая ценность положительного результата при наличии 1 балла составляет 0,27, при наличии 2 баллов — 0,65, p<0,001, таблица 7. Таким образом, балльная шкала предикторов характеризуется высокой предсказательной ценностью отрицательного результата, что может быть использовано в алгоритмах назначения антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Обсуждение

Исследование показало, что у маломобильных пациентов с ИИ (RMI ≤3) частота ВТЭ достигает 49%. Уже к третьим суткам у 20% больных развивается "ранний" ТГВ, а в следующие 7 дней у каждого четвертого фиксируется "поздняя" ВТЭ. При диагностированном ТГВ у 78% пациентов КТ-ангиопульмонография подтверждает наличие ТЭЛА. Обнаруженная частота ТЭЛА при ТГВ у больных ИИ значительно превышает данные, представленные в других публикациях [11]. Наличие ВТЭ, включа-

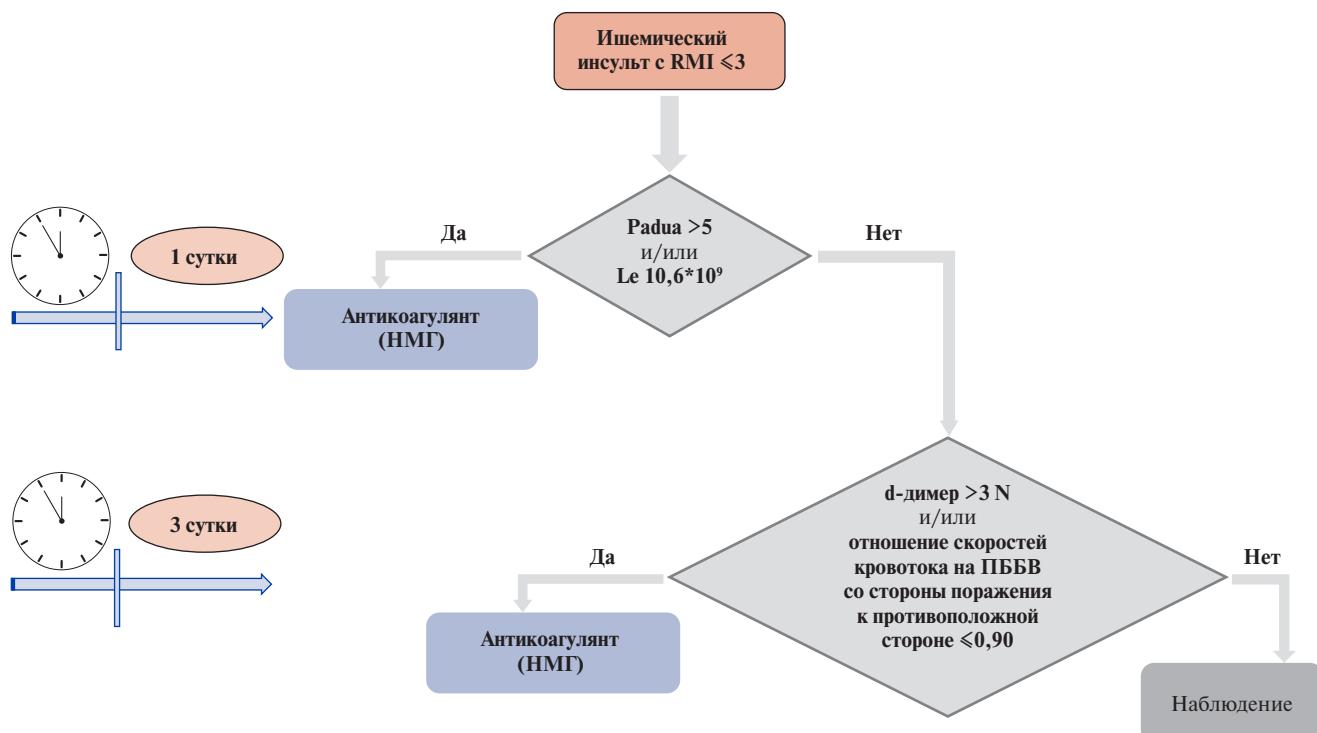


Рис. 4. Алгоритм определения показаний к назначению антикоагулянтов для профилактики ВТЭ у больных ИИ.

Сокращения: НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПББВ — передняя большеберцовая артерия, RMI — индекс мобильности, Le — уровень лейкоцитов, N — верхний предел референсного интервала.

ющей как изолированный ТГВ, так и ТГВ с ТЭЛА, сопровождается достоверным многократным повышением риска летального исхода во время стационарного лечения по поводу ИИ (ОШ 15, 95% ДИ: 4-56, $p<0,001$). При этом выявление ТЭЛА у больного с ранее диагностированным ТГВ не приводило к достоверному влиянию на частоту летальных исходов. Следует заметить, что подтверждение ТЭЛА у больного с ТГВ в сущности не меняет медикаментозную терапию ВТЭ — наличие ИИ является противопоказанием к тромболитической терапии ТЭЛА [3], при выявлении ВТЭ в любом ее проявлении (ТГВ, ТГВ с ТЭЛА) показано применение антикоагулянтов в лечебных дозах. Отсутствие влияния диагностированной ТЭЛА как на характер антитромботической терапии, так и на летальность при ИИ с ТГВ, делает закономерным вопрос о целесообразности проведения КТ-ангиопульмонографии для верификации ТЭЛА в данной группе пациентов. Действительно, в такой ситуации всегда присутствующий риск развития йод-индукционной нефропатии не уравновешивается очевидными преимуществами от проведения КТ-ангиографии. Между тем, согласно клиническим рекомендациям, выполнение КТ-ангиографии показано всем пациентам с высокой клинической вероятностью наличия ТЭЛА [3]. Полагаем, что выполнение визуализации необходимо, т.к. КТ-ангиография не ограничивается описа-

нием проходимости легочных артерий, но также дает информацию о легочной паренхиме и плевральных полостях, что востребовано при лечении тяжелых лежачих больных ИИ. У пациентов с низкой расчетной скоростью клубочковой фильтрации (и, соответственно, с максимальным риском контраст-индуцированной нефропатии) для диагностики ТЭЛА предпочтительно использование эхокардиографии.

Высокая летальность при ИИ, осложненном ВТЭ, подчеркивает важность выявления предикторов тромбозов для определения показаний к медикаментозной профилактике ТГВ. Ранние тромбозы достаточно надежно прогнозировались шкалой Padua (AUC 0,716), рекомендуемой для оценки риска ВТЭ у нехирургических больных. Но в отличие от классической интерпретации данной шкалы (высокий риск ≥4 баллов), в контексте тяжелого ИИ предиктором ВТЭ следует считать >5 баллов. Комбинация шкалы Padua и лейкоцитоза улучшает прогнозирование, подтверждая связь воспаления и гиперкоагуляции при ранних тромбозах.

Повышенный уровень d-димера и низкое отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне, выявляемые уже на визите 1, не только претендуют на роль предикторов "поздних" тромбозов, но и наводят на мысль, что субклинический тромботический процесс у больных с "поздними" тромбозами начинается рано, за несколько дней до появления визуализируемого ТГВ.

Можно обратить внимание, что профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов использовалось только в 5 случаях (табл. 1). Клинические рекомендации, как отечественные, так и зарубежные, остаются неопределенными в отношении раннего применения антикоагулянтов для профилактики ТГВ из-за риска внутричерепных кровоизлияний. Однако предложенные предикторы ВТЭ помогают выделить пациентов с высоким риском тромбозов, для которых использование антикоагулянтов может быть оправданным.

Предполагается, что наличие большого количества баллов по Padua (>5) и лейкоцитоза ($>10,6 \cdot 10^9$) в первые сутки пребывания в стационаре могут являться критериями для применения антикоагулянтов для профилактики "ранних" ТГВ при ИИ. На 3 сут. пребывания в стационаре 3-кратное повышение верхнего предела референсного интервала уровня d-димера и отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ могут являться критериями для назначения антикоагулянтов с целью профилактики "поздних" ТГВ (рис. 4). Важно отметить, что пациенты с ВТЭ не имели достоверных отличий по шкале риска кровотечений IMPROVE, только 4 пациента по этой шкале имели ≥ 7 баллов, соответствующих высокому риску кровотечений (2 в подгруппе больных без ВТЭ и 2 в подгруппе "поздних" ВТЭ). Предлагаемый алгоритм

оценки риска ВТЭ уточняет и структурирует подход к профилактике венозных тромбозов с помощью антикоагулянтов.

Заключение

Частота выявления ТГВ у маломобильных больных ($RMI \leq 3$) с ИИ при двукратном УЗИ вен нижних конечностей за время госпитализации составляет 49%. По времени выявления тромбозы можно разделить на "ранние" (3 ± 1 сут. госпитализации) и "поздние" (10 ± 1 сут. госпитализации). Предикторами "ранних" тромбозов являются 1) наличие количества баллов по Padua > 5 и 2) лейкоцитоза при поступлении $> 10,6 \cdot 10^9$. Предикторами "поздних" тромбозов являются 1) 3-кратное повышение верхнего предела референсного интервала уровня d-димера и 2) отношение скоростей кровотока на ПББВ со стороны поражения к противоположной стороне $\leq 0,90$ на 3 ± 1 сут. госпитализации. Для прогнозирования ВТЭ при ИИ можно использовать шкалы балльной оценки предлагаемых предикторов. Оценка риска ВТЭ на основании выявления предикторов позволяет определить пациентов, обоснованно нуждающихся в профилактическом применении антикоагулянтов.

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

Литература/References

- Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, et al.; GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):439-58. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
- Klochikhina OA, Sprah VV, Stakhovskaya LV, et al. Dynamics of stroke incidence and mortality over an eight-year period in regions included in the federal stroke care reorganization program. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(1):75-80. (In Russ.) Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В. и др. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восемьлетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(1):75-80. doi:10.29413/ABS.2021-6.1.10.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/euroheartj/ehz405.
- Cherepanova NA, Erlikh AD, Pavlova TV, et al. Validation of the SIRENA scale for assessing the risk of in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism on an independent sample. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2S):4984. (In Russ.) Черепанова Н.А., Эрлих А.Д., Павлова Т.В. и др. Валидизация шкалы SIRENA для оценки риска госпитальной смерти у пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на независимой выборке. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2S):4984. doi:10.15829/1560-4071-2022-4984.
- Erlikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):3849. (In Russ.) Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г. и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):3849. doi:10.15829/1560-4071-2020-3849.
- Aliyeva EH, Syromyatnikova LI, Erlikh AD, et al. Pulmonary embolism and atrial fibrillation: analysis of data from the Russian registry "SIRENA". Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5035. (In Russ.) Алиева Э.Х., Сыромятникова Л.И., Эрлих А.Д. и др. Тромбоэмболия легочной артерии и фибрилляция предсердий: анализ данных Российского регистра "СИРЕНА". Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5035. doi:10.15829/1560-4071-2022-5035.
- Keller K, Schmitt VH, Hahad O, et al. Outcome of Pulmonary Embolism with and without Ischemic Stroke. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(10):2730. doi:10.3390/jcm13102730.
- Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, et al. European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2016;1(1):6-19. doi:10.1177/2396987316628384.
- Geeganage CM, Spragg N, Bath MW, et al. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013;22(7):1018-27. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.03.005.
- Barbar S, Novanta F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x.
- Rybinkina YV, Gnedovskaya EV, Maksimova MYu, et al. Stroke: frequency and risk factors of venous thromboembolic complications in intensive care unit patients. Anesthesiology and Reanimatology. 2015;60(5):54-9. (In Russ.) Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Максимова М.Ю. и др. Инсульт: частота развития и факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. 2015;60(5):54-9.



Анализ предиктивной ценности электрокардиографических, эхокардиографических и гематологических показателей для прогнозирования "новой" фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства

Гельцер Б. И.^{1,2}, Шахгельдян К. И.^{1,2}, Пак Р. Л.^{1,3}, Кукин Н. С.^{1,2}, Домжалов И. Г.^{1,3}, Кокарев Е. А.³, Котельников В. Н.¹

Цель. Сравнительная оценка предиктивного потенциала электрокардиографических, эхокардиографических и гематологических показателей для прогнозирования "новой" фибрилляции предсердий (ФП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и разработка новых прогностических моделей на основе методов машинного обучения.

Материал и методы. Проведено одностороннее проспективное исследование, в рамках которого анализировали данные 733 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 57 (7,8%) пациентов с впервые зарегистрированной ФП в постоперационном периоде ЧКВ, а во вторую — 676 (92,2%) больных без нарушения сердечного ритма. Для прогнозирования ФП использовали методы однофакторной и многофакторной логистической регрессии, деревьев решений, градиентного бустинга CatBoost.

Результаты. Сравнительный анализ электрокардиографии, эхокардиографии, гематологических и клинических показателей демонстрировал, что наиболее высоким предиктивным потенциалом обладают соотношение нейтрофилов к эозинофилам (NER) >48,7 усл.ед. (отношение шансов (OШ) 7,1), класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip >2 (OШ 4,44), скорость оседания эритроцитов >36 мм/ч (OШ 4) и индекс системного воспалительного ответа (SIRI) >5 усл.ед. (OШ 3,8). Лучшая прогностическая модель "новой" ФП после ЧКВ (AUC=0,806) включала в свою структуру 9 категориальных предикторов: NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., скорость оседания эритроцитов >36 мм/ч, PQ >200 мс, 600 мс < RR >1200 мс, систолическое давление в легочной артерии >33,5 мм рт.ст., возраст >66 лет, TIMI <3 и класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip >2.

Заключение. Повышение точности прогноза "новой" ФП после ЧКВ может быть достигнуто за счет расширения спектра потенциальных предикторов и использования современных технологий объяснимого искусственного интеллекта.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, фибрилляция предсердий, чрескожное коронарное вмешательство, машинное обучение, прогнозирование.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 25-21-00165.

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток; ²ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет, Владивосток; ³ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1, Владивосток, Россия.

Гельцер Б. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе, Школа медицины и наук о жизни; г.н.с., научный образовательный центр "Искусственный интеллект", ORCID: 0000-0002-9250-557X, Шахгельдян К. И. —

д.т.н., доцент, зав. лабораторией анализа больших данных в здравоохранении и медицине, Школа медицины; директор, научный образовательный центр "Искусственный интеллект", ORCID: 0000-0002-4539-685X, Пак Р. Л. — ассистент, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины; отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, врач, ORCID: 0009-0004-3745-5399, Кукин Н. С. — аспирант, Институт математики и компьютерных технологий; м.н.с., научный образовательный центр "Искусственный интеллект", ORCID: 0009-0005-9106-0117, Домжалов И. Г. — аспирант, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины; отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, врач, ORCID: 0000-0002-6722-2535, Кокарев Е. А. — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии отделения реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-8726-0491, Котельников В. Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, МЛР — многофакторная логистическая регрессия, ОЛР — однофакторная логистическая регрессия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиографический/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиографический/эхокардиография, NER — нейтрофильно-эозинофильный индекс, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

Рукопись получена 16.04.2025

Рецензия получена 09.05.2025

Принята к публикации 08.07.2025



Для цитирования: Гельцер Б. И., Шахгельдян К. И., Пак Р. Л., Кукин Н. С., Домжалов И. Г., Кокарев Е. А., Котельников В. Н. Анализ предиктивной ценности электрокардиографических, эхокардиографических и гематологических показателей для прогнозирования "новой" фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6353. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6353. EDN: JXFOOY

Predictive value of electrocardiographic, echocardiographic and hematological parameters for predicting new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention

Geltser B. I.^{1,2}, Shakhgeldyan K. I.^{1,2}, Pak R. L.^{1,3}, Kuksin N. S.^{1,2}, Domzhalov I. G.^{1,3}, Kokarev E. A.³, Kotelnikov V. N.¹

Aim. To assessment predictive potential of electrocardiographic, echocardiographic and hematological parameters for predicting new-onset atrial fibrillation (AF) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention (PCI), as well as to develop novel prognostic models based on machine learning.

Material and methods. This single-center prospective study included 733 patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Two following groups were identified: the first — 57 (7,8%) patients with new-onset postoperative AF after PCI, and the second — 676 (92,2%) patients without cardiac arrhythmia. To pre-

dict AF, univariate and multivariate logistic regression, decision trees, CatBoost gradient boosting were used.

Results. Comparative analysis of electrocardiography, echocardiography, hematological and clinical data demonstrated that following parameters has the highest predictive potential: neutrophil-to-eosinophil ratio (NER) >48,7 (odds ratio (OR) 7,1), Killip class >2 acute heart failure (OR 4,44), erythrocyte sedimentation rate (ESR) >36 mm/h (OR 4) and systemic inflammatory response index (SIRI) >5 (OR 3,8). The best prognostic model of new-onset AF after PCI (AUC=0,806) included 9 following categorical predictors: NER >48,7 conventional units, SIRI >5 conventional units, erythrocyte sedimentation rate >36 mm/h, PQ >200 ms, 600 ms < RR >1200 ms, pulmonary artery systolic pressure >33,5 mm Hg, age >66 years, TIMI <3 and Killip class >2 acute heart failure.

Conclusion. Improving the accuracy of predicting new-onset AF after PCI can be achieved by expanding the range of potential predictors and using modern explainable artificial intelligence technologies.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, atrial fibrillation, percutaneous coronary intervention, machine learning, prediction.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation 25-21-00165.

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok; ²Vladivostok State University, Vladivostok;

³Primorsky Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia.

Geltser B. I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Shakhgeldyan K. I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Pak R. L. ORCID: 0009-0004-3745-5399, Kuksin N. S. ORCID: 0009-0005-9106-0117, Domzhalov I. G. ORCID: 0000-0002-6722-2535, Kokarev E. A. ORCID: 0000-0002-8726-0491, Kotelnikov V. N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Corresponding author:

671235@mail.ru

Received: 16.04.2025 **Revision Received:** 09.05.2025 **Accepted:** 08.07.2025

For citation: Geltser B. I., Shakhgeldyan K. I., Pak R. L., Kuksin N. S., Domzhalov I. G., Kokarev E. A., Kotelnikov V. N. Predictive value of electrocardiographic, echocardiographic and hematological parameters for predicting new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6353. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6353. EDN: JXFOOY

Ключевые моменты

- Наиболее высоким предиктивным потенциалом для прогнозирования "новой" фибрилляции предсердий (ФП) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) обладают: соотношение нейтрофилов к эозинофирам, класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip, скорость оседания эритроцитов, индекс системного воспалительного ответа.
- Электрокардиографические и эхокардиографические показатели в изолированной форме имели меньшую прогностическую ценность.
- Структура лучшей прогностической модели "новой" ФП у больных ИМпST после ЧКВ, разработанной на основе многофакторной логистической регрессии, включала 9 предикторов в категориальной форме.

Key messages

- The highest predictive potential for new-onset atrial fibrillation (AF) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) has neutrophil-to-eosinophil ratio, acute heart failure Killip class, erythrocyte sedimentation rate, systemic inflammatory response index.
- Electrocardiographic and echocardiographic parameters in isolated form had lower prognostic value.
- The structure of the best prognostic model of new-onset AF in patients with STEMI after PCI, developed on the basis of multivariate logistic regression, included 9 categorical predictors.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Впервые возникшая или "новая" ФП фиксируется у 6-21% больных ИМпST и ассоциируется прежде всего со значительным увеличением нежелательных сердечно-сосудистых событий и госпитальной летальности [1, 2]. Широкая вариативность показателей распространенности этой формы ФП в различных исследованиях обусловлена клинико-демографическими особенностями анализируемых когорт, локализацией и тяжестью ИМпST, профилем и выраженностью коморбидной патологии, эффективностью чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и другими факторами.

Развитие "новой" ФП в остром периоде ИМпST обусловлено реализацией комплекса патофизиологических механизмов, ключевыми из которых являются ишемия предсердий, их перегрузка, острое ремоделирование и нарушение электрической активности [3]. В ряде работ к электрокардиографическим (ЭКГ) предикторам этой формы ФП относили расширение зубца Р (>110 мс), его дисперсию, удлинение интервала PQ >200 мс или его укорочение <120 мс [4]. Прогностическими свойствами в отношении "новой" ФП обладают также эхокардиографические (ЭхоКГ) показатели дилатации левого предсердия, сниженной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), клапанной патологии [5]. В последние годы в качестве индикаторов воспалительного ответа, демонстрирующих его интенсивность, помимо изолированных показателей клинического анализа крови, все чаще используют различные варианты их соотношений, наиболее известными из которых являются

ся нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR), индексы системного иммунного воспаления (SII), системного воспалительного ответа (SIRI), совокупный системный индекс воспаления (AISI) и др. Некоторые из них в ряде исследований были представлены как предикторы жизнеугрожающих аритмий после ЧКВ, что подтверждает важную роль провоспалительных факторов в патогенезе данного осложнения [6]. ЧКВ является доминирующей стратегией реваскуляризации миокарда, эффективность которой оценивают по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction). В патогенезе ФП, возникшей после ЧКВ, важное значение принадлежит ишемическим и реперфузионным факторам, интенсивность влияния которых на аритмогенез зависит от сроков и качества выполненной реваскуляризации [7]. Необходимо также отметить, что в настоящее время не разработаны общепринятые инструменты стратификации риска "новой" ФП у больных ИМпСТ, в т.ч. после ЧКВ [8]. Это обусловлено отсутствием надежных предикторов этого осложнения, что является поводом для более детальной оценки прогностической ценности инструментальных и лабораторных показателей, используемых в повседневной клинической практике.

Цель исследования состояла в сравнительной оценке предиктивного потенциала ЭКГ, ЭхоКГ и гематологических показателей для прогнозирования "новой" ФП у больных с ИМпСТ после ЧКВ.

Материал и методы

Данные. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, в рамках которого анализировали данные 733 больных ИМпСТ (499 мужчин и 234 женщины) в возрасте от 23 до 97 лет с медианой (Ме) 63 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) [55; 71], поступивших в Региональный сосудистый центр ГБУЗ "Приморская краевая клиническая больница № 1" г. Владивостока с апреля 2024 по февраль 2025 гг. Критерии включения: пациенты с диагнозом ИМпСТ, которым было выполнено ЧКВ. Критерии исключения: пациенты с ИМпСТ, у которых фиксировалась любая форма ФП при поступлении в стационар или имеющая место в анамнезе. Было выделено 2 группы лиц, в первую из которых вошли 57 (7,8%) пациентов с впервые зарегистрированной ФП после выполнения ЧКВ, а во вторую — 676 (92,2%) больных без нарушения сердечного ритма. Наличие ФП подтверждалось посредством непрерывного мониторинга ЭКГ в отделении реанимации и интенсивной терапии и ежедневного ЭКГ-контроля в кардиологическом отделении. Всем пациентам в первые сутки нахождения в стационаре проведен забор венозной крови, выполнена ЭхоКГ.

Конечная точка исследования была представлена впервые возникшей ФП у больных ИМпСТ в форме категориального бинарного признака ("отсутствие"

или "развитие"). Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов выражалась в форме непрерывных и категориальных переменных.

Статистический анализ. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и машинного обучения. Первые включали тесты хи-квадрат, Фишера, Манна-Уитни, однофакторную логистическую регрессию (ОЛР). Вторые — многофакторную логистическую регрессию (МЛР), градиентный бустинг CatBoost и деревья решений, с помощью которых разрабатывали прогностические модели "новой" ФП. Показатели были представлены Ме и их 95% ДИ, т.к. их распределение не соответствовало нормальному. Статистическая значимость подтверждалась значением $p\text{-value} < 0,05$. Качество моделей оценивали по 3 метрикам: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Sen) и специфичность (Sp). Метрики Sen и Sp определялись с учетом несбалансированности выборки по критерию равенства Sen и Sp ($\text{Sen} \approx \text{Sp}$).

При построении моделей данные были разделены следующим образом: 80% — для обучения и кроссвалидации, которая проводилась методом стратифицированного KFold по 10 выборкам, и 20% — для заключительного тестирования. Разделение данных для обучения и заключительного тестирования повторялось случайным образом 100 раз, все метрики качества усредняли с вычислением 95% ДИ.

Дизайн исследования. Дизайн исследования включал 4 этапа. На первом из них проведен статистический анализ 38 показателей в группах сравнения. На втором этапе с помощью метода CatBoost разрабатывали прогностические модели ФП, используя показатели в непрерывной или дискретной форме. Отбор предикторов выполнялся пошаговым включением отдельных признаков в структуру моделей с последующей оценкой их метрик качества. При увеличении последних, включенный в модель показатель рассматривали как предиктор ФП. На третьем шаге с помощью деревьев решений определяли пороговые значения предикторов, выделенных на втором этапе, критериями отбора которых были максимальные уровни AUC при итоговом тестировании.

Показатели, значения которых отклонялись за пределы пороговых границ, относили к факторам риска ФП. Последние валидировали методом ОЛР, максимально увеличивая AUC. На четвертом этапе на основе МЛР были разработаны прогностические модели "новой" ФП с использованием предикторов в дихотомической форме. Анализ данных и разработка моделей выполнялись на языке Python.

Результаты

Межгрупповой анализ клинико-функциональных параметров показал, что статистически значимые различия имеют место у 19 из 38 показателей (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели больных ИМпСТ при поступлении в стационар

Показатели	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=676)	p-value
Возраст, лет	68 [61; 75]	63 [55; 70,25]	0,0017
Женский пол, n (%)	22 (39%)	205 (31%)	0,3
ГЛ, n (%)	5 (8,8%)	21 (3,2%)	0,049
ИМТ, кг/м ²	28,08 [25,71; 32,05]	27,46 [25,14; 30,48]	0,136
САД, мм рт.ст.	130 [110; 140]	130 [120; 150]	0,068
ДАД, мм рт.ст.	80 [70; 90]	80 [80; 90]	0,055
ЧСС, уд./мин	75 [70; 80]	72 [70; 80]	0,49
ОСН по Т. Killip >2, n (%)	16 (28%)	99 (15%)	0,016
Параметры ЭКГ			
P, мс	100 [80; 100]	100 [80; 100]	0,98
PQ, мс	170 [160; 195]	160 [160; 180]	0,568
QRS, мс	80 [60; 80]	70 [60; 80]	0,253
QT, мс	360 [340; 400]	360 [340; 400]	0,88
QTc, мс	417,76 [371,1; 438,75]	408,6 [381,88; 434,06]	0,64
RR, мс	760 [620; 1000]	800 [700; 920]	0,672
Эхокардиографические данные			
ФВ, n (%)	50 [45; 54]	54 [48; 60]	0,013
ФВ <45%, n (%)	15 (26%)	105 (16%)	0,081
МН 1 степени, n (%)	29 (51%)	269 (41%)	0,022
МН 2 степени, n (%)	8 (14%)	57 (8,6%)	0,029
HTK 1 степени, n (%)	17 (30%)	164 (25%)	0,057
КДР ЛЖ, см	5 [4,6; 5,3]	4,9 [4,6; 5,3]	0,23
КСР ЛЖ, см	3,6 [3,3; 3,9]	3,4 [3,1; 3,8]	0,02
La1, см	4 [3,7; 4,3]	3,8 [3,5; 4,1]	0,025
La2, см	5,1 [4,7; 5,6]	4,9 [4,6; 5,2]	0,0049
Ra1, см	3,6 [3,5; 3,9]	3,6 [3,3; 3,8]	0,14
Ra2, см	4,8 [4,6; 5,1]	4,6 [4,4; 4,9]	0,043
СДЛА, мм рт.ст.	30 [26; 37]	28 [25; 30]	0,025
Гематологические индикаторы воспалительного ответа			
NLR, усл.ед.	4,39 [2,93; 6,74]	3,16 [2,23; 4,99]	0,0012
PLR, усл.ед.	114,36 [78,27; 144,83]	113,1 [86,18; 151,44]	0,72
MLR, усл.ед.	0,53 [0,33; 0,62]	0,39 [0,29; 0,52]	0,0092
NER, усл.ед.	125,06 [69,53; 294,42]	60,38 [32,73; 149,6]	0,000002
NBR, усл.ед.	341 [144,32; 422,83]	185,33 [119,8; 308,5]	0,00093
SII, усл.ед.	939,25 [592,53; 1468,45]	735,38 [478,1; 1165,16]	0,038
SIRI, усл.ед.	3,81 [2,28; 6,69]	2,52 [1,59; 4,2]	0,0013
AISI, усл.ед.	835,94 [409,3; 1386,46]	557,93 [336,06; 1017,43]	0,029
СОЭ, мм/ч	31 (14; 46)	16 (9; 29)	0,00023
Результат ЧКВ			
TIMI =3	4 (77%)	599 (91%)	0,024
TIMI <3	13 (23%)	57 (9%)	0,0013

Сокращения: ГЛ — госпитальная летальность, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МН — митральная недостаточность, НТК — недостаточность трикуспидального клапана, ОСН — острая сердечная недостаточность, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, AISI — совокупный системный индекс воспаления, La1 — медиально-латеральный размер левого предсердия в апикальной проекции, La2 — верхне-нижний размер левого предсердия в апикальной проекции, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NBR — отношение нейтрофилов к базофилам, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, NRL — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, Ra1 — медиально-латеральный размер правого предсердия в апикальной проекции, Ra2 — верхне-нижний размер правого предсердия в апикальной проекции, QTc — корректированная величина интервала QT, рассчитанная по формуле Bazett, SII — индекс системного иммунного воспаления, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала The thrombolysis in myocardial infarction.

Таблица 2

Оценка точности прогностических моделей "новой" ФП после ЧКВ у больных ИМпСТ, разработанных на основе предикторов в непрерывной форме (Ме, 95% ДИ)

№	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
1	NER, MLR, SIRI, COЭ	0,726 [0,713; 0,738]	0,659 [0,634; 0,683]	0,659 [0,642; 0,676]	0,723 [0,688; 0,758]	0,692 [0,634; 0,752]	0,653 [0,615; 0,691]
2	NER, MLR, SIRI, COЭ, СДЛА	0,73 [0,725; 0,734]	0,681 [0,672; 0,69]	0,685 [0,682; 0,688]	0,74 [0,729; 0,752]	0,703 [0,68; 0,727]	0,681 [0,673; 0,69]
3	NER, MLR, SIRI, COЭ, СДЛА, RR, PQ, возраст	0,754 [0,75; 0,758]	0,7 [0,69; 0,711]	0,673 [0,669; 0,677]	0,762 [0,751; 0,774]	0,712 [0,687; 0,737]	0,68 [0,671; 0,688]
4	NER, MLR, SIRI, COЭ, СДЛА, RR, PQ, возраст, TIMI	0,758 [0,753; 0,762]	0,713 [0,704; 0,721]	0,695 [0,691; 0,699]	0,761 [0,747; 0,775]	0,697 [0,668; 0,726]	0,7 [0,692; 0,709]
5	NER, MLR, SIRI, COЭ, СДЛА, RR, PQ, возраст, TIMI, класс ОСН по T. Killip	0,763 [0,758; 0,767]	0,719 [0,71; 0,728]	0,708 [0,704; 0,711]	0,767 [0,754; 0,78]	0,723 [0,695; 0,751]	0,714 [0,706; 0,721]

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, СДЛА —sistолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала "Thrombolysis In Myocardial Infarction".

Таблица 3

Пороговые значения предикторов "новой" ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ

№	Параметр	Группа 1 (n=57)	Группа 2 (n=676)	ОШ (95%) ДИ	p-value	AUC
1	СДЛА >33,5 мм рт.ст.	20 (35,1%)	99 (15%)	2,96 [1,65; 5,31]	0,00065	0,596
2	La2 >5,5 см и Ra2 >5,2 см	19 (33,3%)	120 (18,3%)	2,17 [1,2; 3,9]	0,014	0,578
3	NER >48,7 усл.ед.	52 (91%)	370 (56%)	7,1 [2,8; 18,05]	<0,000001	0,66
4	MLR >0,526 усл.ед.	29 (49%)	154 (23,5%)	3,2 [1,85; 5,55]	0,000058	0,638
5	SIRI >5 усл.ед.	26 (45,6%)	114 (17,4%)	3,8 [2,17; 6,64]	0,000007	0,641
6	COЭ >36 мм/ч	23 (40,4%)	89 (13,6%)	4 [2,26; 7,13]	0,000006	0,633
7	PQ >200 мс	10 (17,5%)	140 (21,3%)	0,82 [0,4; 1,7]	0,718	0,516
8	RR <600 мс или RR >1200 мс	18 (31,5%)	98 (14,9%)	2,7 [1,48; 4,98]	0,002	0,594
9	Возраст >66 лет	36 (63,1%)	263 (40,1%)	2,56 [1,46; 4,49]	0,0011	0,6112
10	TIMI <3	13 (22,8%)	57 (8,7%)	3,1 [1,58; 6,1]	0,0014	0,572
11	Класс ОСН по T. Killip >2	10 (17,5%)	30 (4,6%)	4,44 [2; 9,6]	0,00062	0,567

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, СДЛА — sistолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, La2 — верхне-нижний размер левого предсердия, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, Ra2 — верхне-нижний размер правого предсердия, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала "Thrombolysis In Myocardial Infarction".

Так, пациенты первой группы отличались более старшим возрастом, преобладанием лиц женского пола, значительным (в 2,75 раза) ростом госпитальной летальности и 2-кратным увеличением случаев тяжелой сердечной недостаточности (класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по T. Killip >2). При этом медианные значения индекса массы тела, sistолического артериального давления, диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений и всех показателей ЭКГ не отличались между собой. По данным ЭхоКГ у больных ИМпСТ с впервые возникшей ФП после ЧКВ чаще фиксировались признаки митральной недостаточности 1-2 степени, более высокий уровень sistолического давления в легочной артерии (СДЛА), конечно-sistолический размер, увеличение медиально-латерального (La1) и верхне-нижнего (La2)

размеров левого предсердия, медиально-латерального (Ra2) размера правого предсердия, более низкое значение ФВ ЛЖ. Среди 9 гематологических показателей, характеризующих выраженность системного воспалительного ответа на острую ишемию и некроз кардиомиоцитов, только тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (PLR) не имел линейной взаимосвязи с "новой" ФП (p-value=0,72). Остальные параметры этого пула демонстрировали статистически значимые различия в группах сравнения.

Предварительный анализ предиктивной ценности гематологических показателей, проведенный на 1 этапе исследования, показал, что более высокая статистическая значимость ассоциируется с нейтрофильно-эозинофильным индексом (NER) (p-value=0,000002), скоростью оседания эритроци-

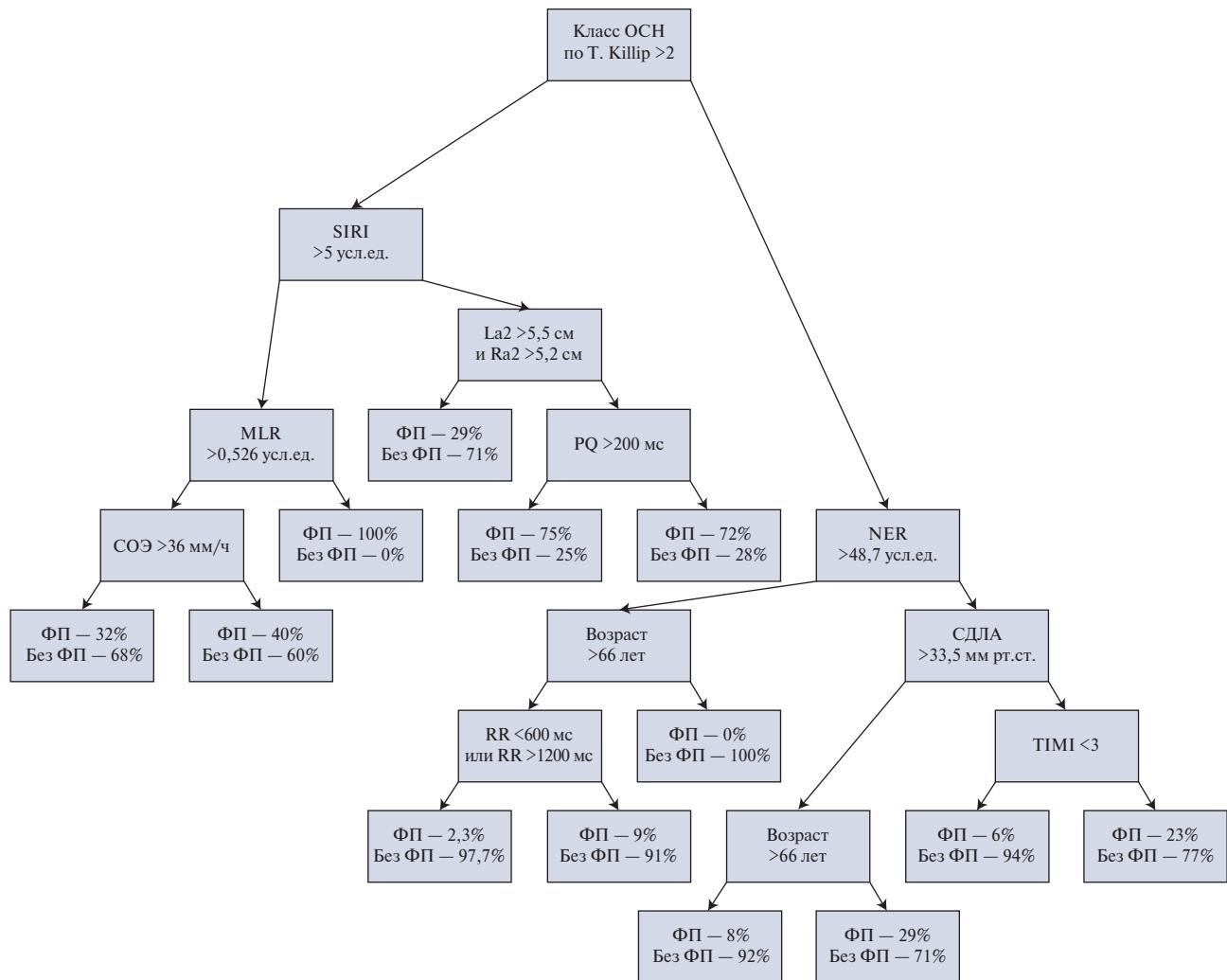


Рис. 1. Дерево решений для выделения пороговых значений предикторов "новой" ФП.

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, СДЛА —sistолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФП — фибрилляция предсердий, La2 — верхне-нижний размер левого предсердия, MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс, NER — нейтрофильно-эозинофильный индекс, Ra2 — верхне-нижний размер правого предсердия, SIRI — индекс системного воспалительного ответа.

тов (СОЭ) ($p\text{-value}=0,00023$), нейтрофильно-базофильным индексом (NBR) ($p\text{-value}=0,00093$), SIRI ($p\text{-value}=0,0013$), моноцитарно-лимфоцитарным индексом (MLR) ($p\text{-value}=0,0092$), совокупным системным индексом воспаления (AISI) ($p\text{-value}=0,023$). Анализ качества реваскуляризации миокарда по критерию TIMI показал, что у пациентов с "новой" ФП признак неполного восстановления коронарной перфузии после ЧКВ (TIMI <3) фиксировался значительно чаще, чем у лиц без нарушения сердечного ритма (23% vs 9%, $p\text{-value}=0,0013$).

На втором этапе исследования предиктивный потенциал анализируемых факторов уточняли в процессе разработки прогностических моделей ФП, где все показатели использовались в непрерывной форме (табл. 2). Структура базовой модели включала комбинацию только гематологических показателей (NER, MLR, SIRI и СОЭ), т.к. при тестировании предска-

зательной ценности изолированных параметров ЭКГ, ЭхоКГ или их комплексов прогностическая точность моделей на их основе не соответствовала приемлемому уровню ($AUC<0,7$). Наилучшие показатели метрик качества были у модели 5, включающей помимо гематологических индикаторов показатели СДЛА, RR, PQ, возраст, TIMI и класс ОСН по Т. Killip ($AUC=0,763$; $Sen=0,719$; $Sp=0,708$).

На третьем этапе исследования с помощью деревьев решений и ОЛР у ранее отобранных предикторов, входящих в структуру лучшей модели (5), выделяли и валидировали пороговые значения, отклонение от которых повышало их прогностическую ценность и позволяло отнести к факторам риска ФП, развившейся после ЧКВ (табл. 3, рис. 1). Установлено, что наибольшая вероятность возникновения последней ассоциировалась с $NER >48,7$ усл.ед. (отношение шансов (ОШ) 7,1), класс ОСН по Т. Killip >2 (ОШ 4,44),

Таблица 4

Оценка точности прогностических моделей "новой" ФП у больных ИМпСТ после ЧКВ, разработанных на основе категориальных предикторов (Me, 95% ДИ)

№	Предикторы моделей	Тестовые выборки			Выборки для валидации		
		Auc	Sen	Sp	Auc	Sen	Sp
1	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч	0,757 [0,753; 0,76]	0,686 [0,676; 0,695]	0,7 [0,682; 0,718]	0,774 [0,763; 0,786]	0,715 [0,69; 0,74]	0,713 [0,685; 0,741]
2	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч, СДЛА >33,5 усл.ед.	0,776 [0,773; 0,78]	0,732 [0,721; 0,743]	0,733 [0,73; 0,736]	0,785 [0,774; 0,796]	0,782 [0,76; 0,803]	0,724 [0,716; 0,732]
3	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч, PQ >200 мс, RR >1200 мс или RR <600 мс, СДЛА >33,5 мм рт.ст.	0,783 [0,779; 0,786]	0,716 [0,706; 0,725]	0,729 [0,725; 0,732]	0,785 [0,773; 0,797]	0,724 [0,698; 0,75]	0,728 [0,719; 0,737]
4	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч, PQ >200 мс, RR >1200 мс или RR <600 мс, СДЛА >33,5 мм рт.ст., возраст >66 лет	0,789 [0,786; 0,793]	0,735 [0,727; 0,742]	0,74 [0,735; 0,745]	0,791 [0,78; 0,802]	0,743 [0,718; 0,768]	0,747 [0,736; 0,758]
5	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч, PQ >200 мс, RR >1200 мс или RR <600 мс, СДЛА >33,5 мм рт.ст., возраст >66 лет, TIMI <3	0,802 [0,798; 0,805]	0,768 [0,761; 0,776]	0,757 [0,754; 0,759]	0,8 [0,789; 0,812]	0,761 [0,737; 0,785]	0,759 [0,751; 0,767]
6	NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., COЭ >36 мм/ч, PQ >200 мс, RR >1200 мс или RR <600 мс, СДЛА >33,5 мм рт.ст., возраст >66 лет, TIMI <3, класс ОЧН по T. Killip >2	0,806 [0,802; 0,81]	0,769 [0,76; 0,779]	0,769 [0,767; 0,771]	0,809 [0,797; 0,82]	0,769 [0,742; 0,796]	0,769 [0,763; 0,776]

Сокращения: ОЧН — острая сердечная недостаточность, СДЛА — системическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, NER — отношение нейтрофилов к эозинофилам, SIRI — индекс системного воспалительного ответа, TIMI — шкала "Thrombolysis In Myocardial Infarction".

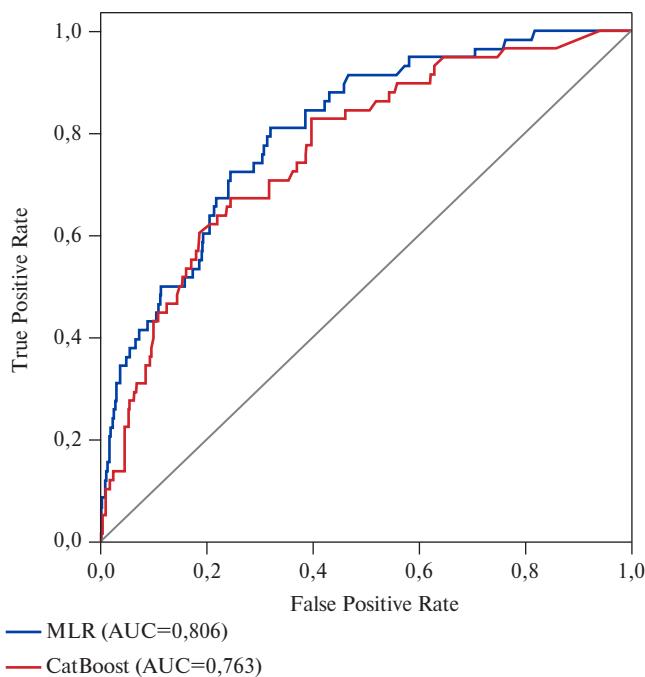


Рис. 2. График ROC AUC лучших моделей с непрерывными (CatBoost) и категориальными (MLR) предикторами.

Сокращение: MLR — моноцитарно-лимфоцитарный индекс.

COЭ >36 (ОШ 4), SIRI >5 усл.ед. (ОШ 3,8), MLR усл.ед. >0,256 (ОШ 3,2) и TIMI <3 (ОШ 3,1), СДЛА >33,5 мм рт.ст. (ОШ 2,96), длительностью RR <600 мс

или RR >1200 мс (ОШ 2,7). Более чем 2-кратное увеличение риска послеоперационной ФП было связано с возрастом пациентов старше 66 лет (ОШ 2,56), верхне-нижними размерами правого (>5,2 см) и левого (>5,5 см) предсердий (ОШ 2,17).

На четвертом этапе исследования на основе МЛР были разработаны прогностические модели "новой" ФП, структура которых была представлена предикторами в категориальной форме (факторами риска) (табл. 4). Базовая модель (1), включающая только гематологические параметры (NER, SIRI и COЭ), имела приемлемую точность прогноза (AUC=0,757). Последовательное расширение состава предикторов этой модели за счет показателей ЭхоКГ (СДЛА >33,5 мм рт.ст.), ЭКГ (PQ >200 мс, RR <600 мс или RR >1200 мс) позволило увеличить метрику AUC до 0,783 (модель 3). Наиболее высокий уровень AUC, соответствующий хорошей точности прогноза (AUC=0,806 — на тестовой выборке и 0,809 — на выборке для валидации), был достигнут в модели (6), при включении в ее структуру показателя возраста больных >66 лет, ангиографического критерия TIMI <3 и класса ОЧН по Т. Killip >2 (рис. 2).

Обсуждение

ФП относится к наиболее распространенным вариантам нарушений сердечного ритма при ИМ. Её клиническое значение определяется ухудшением прогноза ближайших и отдаленных результатов реваскуляриза-

ции миокарда и возрастающим риском госпитальной летальности [9]. Выделяют две основных формы ФП, ассоциированные с ИМ: хроническую, предшествующую его развитию и впервые возникшую или "новую" ФП, доля которой может достигать 70% [3]. К подтипу "новой" ФП относят варианты ее развития в периоды до или после реваскуляризации миокарда, выделение которых может быть полезным для более точной оценки инициирующих ее факторов и патофизиологических механизмов [10]. Реперфузионные аритмии, связанные с ЧКВ, имеют место у 11% больных ИМпСТ и могут быть проявлениями как успешного восстановления коронарного кровотока, так и продолжающегося ишемического повреждения кардиомиоцитов [11]. Многообразие и сложность причинно-следственных взаимосвязей различных патогенетических факторов "новой" ФП являются препятствием для разработки универсального прогностического инструмента, позволяющего стратифицировать риск развития данного осложнения после ЧКВ [9]. Вместе с тем интерес к решению данной задачи иллюстрируется многочисленными публикациями, связанными с поиском надежных предикторов ФП [5, 8, 9]. К последним чаще всего относят высокий класс ОСН по T. Killip, пожилой или старческий возраст больных, увеличение размеров левого предсердия, ИМ в анамнезе, низкую ФВ ЛЖ, неуспешность реваскуляризации миокарда [8]. Одной из проблем этих исследований является недостаточная точность разработанных прогностических моделей, на что указывали значения AUC<0,7 [6]. В ряде работ авторы добивались приемлемой точности прогноза (AUC в диапазоне 0,7-0,79) [6, 12]. В нашем исследовании сопоставимый результат (AUC=0,726-0,763) был получен уже при разработке моделей машинного обучения методом CatBoost на основе предикторов в непрерывной форме (табл. 2, модели 1-5). В ряде работ было показано, что категоризация непрерывных переменных с определением их пороговых значений повышает качество прогноза за счет клинического обоснования предсказанной вероятности неблагоприятных событий [13]. Результаты настоящего исследования демонстрировали взаимосвязь "новой" ФП после ЧКВ с комплексом клинико-инструментальных и лабораторных показателей в категориальной форме, а построение на их основе моделей МЛР позволило не только повысить точность прогноза (AUC=0,806), но и расширить возможности для интерпретации генерируемых заключений. Необходимо отметить, что несмотря на невысокий уровень AUC изолированных факторов риска, их комбинация в многофакторной модели обеспечивала хорошее качество прогноза за счет взаимосвязанного и модифицирующего влияния на конечную точку.

Сравнительный анализ предиктивной ценности показателей ЭКГ, ЭхоКГ и индикаторов воспалительного ответа показал, что приемлемый результат про-

гноза могла обеспечить только комбинация гематологических маркеров как в непрерывной (AUC=0,726), так и в категориальной (AUC=0,757) формах. При этом более заметными предсказательными свойствами обладали NER >48,7 усл.ед. (ОШ 7,1), СОЭ >36 мм/ч (ОШ 4) и SIRI >5 (ОШ 3,8). В ряде исследований была доказана информативность SIRI как индикатора воспалительного ответа, обладающего предиктивным потенциалом для решения прогностических задач при различных заболеваниях, в т.ч. инфаркта миокарда [14]. При этом NER в качестве прогностического маркера упоминается значительно реже, несмотря на доказанное значение эозинопении и нейтрофильного лейкоцитоза как маркеров неблагоприятных клинических событий [6]. Установлено, что качество восстановления коронарного кровотока после ЧКВ тесно связано с вероятностью развития ФП. Неуспешность ЧКВ или проявления реперфузионного синдрома миокарда усиливают процессы его повреждения, стимулируя ремоделирование и электрическую нестабильность предсердий [15]. В нашем исследовании включение в структуру модели (5) критерия TIMI <3 повышало точность прогноза (табл. 4). Клинические признаки нарастающей левожелудочковой недостаточности при ИМпСТ являются классическим предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, риск развития которых чаще всего стратифицируется по шкале GRACE. В нашей работе на этапе категоризации анализируемых факторов класс ОСН по T. Killip >2 ассоциировался с высокой вероятностью "новой" ФП после ЧКВ (ОШ 4,44). Расширение спектра предикторов модели (6) за счет этого показателя увеличивало метрику AUC. Среди ЭКГ параметров прогностическими свойствами в отношении "новой" ФП после ЧКВ обладали только два показателя: PQ >200 мс и 600 мс < RR >1200 мс. Реализация их предиктивного потенциала обеспечивалась при комбинации с гематологическими показателями и СДЛА >33,5 мм рт.ст. в модели (3) (AUC=0,783). Категориальный признак СДЛА был единственным ЭхоКГ-параметром, имеющим прогностический ресурс для оценки вероятности развития "новой" ФП.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с его одноцентровым характером, необходимостью увеличения выборки больных, валидации моделей на когортах больных ИМпСТ из других лечебных учреждений.

Заключение

Прогнозирование "новой ФП" у больных ИМпСТ после ЧКВ остается актуальной задачей кардиологической практики ввиду ее высокой распространенности и возрастающего риска госпитальной летальности. В нашем исследовании "новая ФП" фиксировалась у 7,8% больных, а госпитальная летальность в этой группе была

почти в 3 раза выше, чем среди больных без нарушений сердечного ритма. Сравнительный анализ ЭКГ, ЭхоКГ, гематологических и клинических показателей демонстрировал, что наиболее высоким предиктивным потенциалом обладают NER >48,7 усл.ед. (ОШ 7,1), класс ОЧН по Killip >2 (ОШ 4,44), СОЭ >36 мм/ч (ОШ 4) и SIRI >5 усл.ед. (ОШ 3,8). Лучшая прогностическая модель "новой" ФП после ЧКВ (AUC=0,806) имела

в своей структуре 9 предикторов: NER >48,7 усл.ед., SIRI >5 усл.ед., СОЭ >36 мм/ч, PQ >200 мс, 600 мс < RR >1200 мс, СДЛА >33,5 мм рт.ст., возраст >66 лет, TIMI <3 и класс ОЧН Т. Killip >2.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 25-21-00165.

Литература/References

- Karataş MB, Çanga Y, İpek G, et al. Association of admission serum laboratory parameters with new-onset atrial fibrillation after a primary percutaneous coronary intervention. *Coronary Artery Disease*. 2016;27:128-34. doi:10.1097/MCA.0000000000000333.
- Obayashi Y, Shiomi H, Morimoto T, et al. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e021417. doi:10.1161/JAH.121.021417.
- Zykov MV, Barbarash OL. Pathogenesis and clinical significance of atrial fibrillation in myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4307. (In Russ.) Зыков М. В., Барбараш О. Л. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4307. doi:10.15829/1560-4071-2021-4307.
- Maksakova AYU, Kim SA, Ashurova MA, et al. Identification of atrial fibrillation predictors on an electrocardiogram using a neural network. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11S): 5907. (In Russ.) Максакова А.Ю., Ким С.А., Ашуррова М.А. и др. Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11S):5907. doi:10.15829/1560-4071-2024-5907.
- Kotlyarov SN, Lyubavin AV. Neural network-based prediction of incident atrial fibrillation using the trans-thoracic echocardiography parameters: a prospective study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(8):417-425. (In Russ.) Котляров С. Н., Любавин А. В. Эффективность прогнозирования развития фибрилляции предсердий на основании показателей трансторакальной эхокардиографии, анализируемых нейронной сетью: проспективное исследование. *Альманах клинической медицины*. 2024;52(8):417-425. doi:10.18786/2072-0505-2024-52-041.
- Pak RL, Geltsler BI, Shakhseldyan Kl, et al. Complete blood count parameters as prognostic factor of new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2025;18(1):48-56. (In Russ.) Пак Р.Л., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Показатели клинического анализа крови в прогнозировании фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Вестник современной клинической медицины*. 2025;18(1):48-56. doi:10.20969/VSKM.2025.18(1).48-56.
- Goit LN, Yang Sh. Slow Blood Flow after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction, Unstable Angina and Coronary Total Occlusion. *Global Journal of Life Sciences*. 2021;2(1):37. doi:10.46633/gjls.020105.
- Al-Obaidi F, Al-Kinani T, M. Al-Ali H, Al-Myahi MH. New-onset atrial fibrillation in the post-primary PCI setting: a systematic review. *Acta Medica Bulgarica*. 2019;46(2):62. doi:10.2478/amb-2019-0021.
- Shishkina EA, Khlynova OA, Lebedeva YuL, et al. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: Clinical and Pathogenic Correlations and Impact for the Prognosis. *Doctor. Ru*. 2023;22(8):23-8. (In Russ.) Шишикова Е.А., Хлынова О.В., Лебедева Ю.И. и др. Фибрилляция предсердий и инфаркт миокарда: клинико-патогенетические взаимосвязи и влияние на прогноз. *Доктор.Ру*. 2023;22(8):23-8. doi:10.31550/1727-2378-2023-22-8-23-28.
- Pak RL, Geltsler BI, Shakhseldyan Kl, et al. Efficiency of prognostic scores in predicting the new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(12):6125. (In Russ.) Пак Р.Л., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Эффективность прогностических шкал в оценке риска впервые возникшей фибрилляции предсердий у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(12):6125. doi:10.15829/1560-4071-2024-6125. EDN: ZDFYDZ.
- Khubulava GG, Kozlov KL, Shishkevich AN, et al. Predictors of myocardial reperfusion syndrome: a modern view of the issue and current problems. Part 1: Reperfusion arrhythmias, injury and stunning myocardium (review of literature). *Regional blood circulation and microcirculation*. 2021;20(2):20-6. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н. и др. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии, необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы). *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2021;20(2):20-6. doi:10.24884/1682-6655-2021-20-2-20-26.
- Mazzone A, Scalese M, Paradossi U, et al. Development and validation of a risk stratification score for new-onset atrial fibrillation in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Pract*. 2018;e13087. doi:10.1111/ijcp.13087.
- Shakheldyan Kl, Kuksin NS, Domzhalov IG, et al. Performance of the Models Predicting In-Hospital Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction with Predictors in Categorical and Continuous Forms. *Sovremennye tehnologii v meditsine*. 2024;16(1):15. (In Russ.) Шахгельдян К.И., Кукусин Н.С., Домжалов И.Г. и др. Анализ эффективности прогностических моделей внутригоспитальной летальности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на основе предикторов в категориальной и непрерывной формах. Современные технологии в медицине. 2024;16(1):15. doi:10.17691/stm2024.16.1.02.
- Wang J, Hu S, Liang C, Ling Y. The association between systemic inflammatory response index and new-onset atrial fibrillation in patients with ST-elevated myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):525. doi:10.1186/s12872-022-02989-9.
- Oleynikov VE, Chernova AA, Averyanova EV, et al. Pathogenesis and clinical significance of reperfusion arrhythmias in acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3S):5958. (In Russ.) Олейников В.Э., Чернова А.А., Кулоцин А.В. и др. Патогенез и клиническое значение реперфузионных аритмий при остром инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3S):5958. doi:10.15829/1560-4071-2024-5958.

НОВИНКА

Препарат для лечения артериальной гипертензии¹

Олмесартан медоксомил Сандоз®



Амлодипин + Олмесартана медоксомил Сандоз®



1-й дженерик
на российском рынке²



Европейский стандарт
качества (Словения)³



Цена на 20% ниже
оригинатора⁴



1. Инструкция по медицинскому применению.

2. Данные IQVIA о препаратах, обращающихся на рынке, по состоянию на апрель 2025.

3. Данные государственного реестра лекарственных средств на дату 28.05.2025: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

4. Согласно данным IQVIA за январь–март 2025, средневзвешенная цена лекарственного препарата Олмесартан медоксомил Сандоз® на 21% ниже цены оригинального препарата (МНН олмесартан медоксомил). Согласно предварительным внутренним данным АО «Сандоз» на май 2025, а также данным IQVIA о препаратах, обращающихся на рынке, на апрель 2025, расчетная средневзвешенная розничная цена лекарственного препарата Амлодипин+Олмесартана медоксомил Сандоз® будет на 20% ниже, чем у оригинального препарата (МНН амлодипин+олмесартана медоксомил).

Информация предназначена для медицинских (фармацевтических) работников

SANDOZ



Возможности мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий в диагностике острого коронарного синдрома невысокого риска у пациентов с ранее перенесенными операциями чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования

Кузнецова К. В.^{1,2}, Бикбаева Г. Р.^{1,2}, Сухинина Е. М.^{2,3}, Дупляков Д. В.^{1,2}, Тухбатова А. А.², Адонина Е. В.², Кислухин Т. В.², Кузнецов Д. В.², Семагин А. П.², Геворгян А. А.^{1,2}

Цель. Оценить стратегию использования мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ КА) при подозрении на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у пациентов с ранее выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или коронарным шунтированием (КШ).

Материал и методы. В исследование было включено 155 пациентов с ранее перенесенными ЧКВ или КШ (муж. 57,4%, средний возраст 65,1±9,2 лет) с ОКСбпST невысокого риска, которым была выполнена МСКТ КА.

Результаты. Из 155 пациентов по результатам МСКТ КА каждый четвертый пациент, а именно 39 пациентов (25,2%), были направлены на инвазивную коронарную ангиографию (иКАГ). Среди них 26 пациентов имели ЧКВ в анамнезе, 8 пациентам выполняли КШ и еще 5 пациентов подвергались обоим вмешательствам. Пациенты, которым было показано выполнение иКАГ, имели более высокие значения индекса коронарного кальция по сравнению с пациентами, которым иКАГ не выполнялась: Me 268,0 (78,5;714,0) против Me 163,5 (18,0;404,0), p=0,02. Положительная предсказательная ценность МСКТ КА в диагностике поражения стента составила 66,7%, отрицательная — 92,2%, в диагностике поражения шунта 100% и 100%, соответственно.

Заключение. Проведение МСКТ КА у пациентов с ОКСбпST невысокого риска, имеющих в анамнезе ЧКВ и/или КШ, позволяет избежать проведения иКАГ у 75% пациентов. МСКТ КА является надежным методом оценки состояния коронарных шунтов. Вместе с тем оценка проходимости стентов с помощью МСКТ КА является более сложной задачей.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ³ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Самара, Россия.

Кузнецова К. В.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-0211-2108, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог, аспирант кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Сухинина Е. М. — врач-рентгенолог

высшей категории, к.м.н., зав. рентгенологическим отделением, зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6398-9598, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, директор, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Тухбатова А. А. — врач-кардиолог высшей категории, к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-8061-6766, Адонина Е. В. — врач-кардиолог высшей категории, к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-1354-5013, Кислухин Т. В. — главный внештатный специалист по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ПФО, зав. отделением, ORCID: 0000-0003-2107-7499, Кузнецов Д. В. — к.м.н., главный врач, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Самарской области, ORCID: 0000-0003-4844-4679, Семагин А. П. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением, ORCID: нет, Геворгян А. А. — к.м.н., зав. кардиохирургическим отделением, ORCID: нет.

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

вЧ-Тн — высокочувствительный тропонин, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИМ — инфаркт миокарда, ИКК — индекс коронарного кальция, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 16.02.2025

Рецензия получена 14.04.2025

Принята к публикации 27.05.2025



Для цитирования: Кузнецова К. В., Бикбаева Г. Р., Сухинина Е. М., Дупляков Д. В., Тухбатова А. А., Адонина Е. В., Кислухин Т. В., Кузнецов Д. В., Семагин А. П., Геворгян А. А. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий в диагностике острого коронарного синдрома невысокого риска у пациентов с ранее перенесенными операциями чрескожного коронарного вмешательства и коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6293. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6293. EDN: VRHUKZ

Potential of coronary computed tomography angiography in diagnosis of low-risk acute coronary syndrome in patients with prior percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting

Kuznetsova K. V.^{1,2}, Bikbaeva G. R.^{1,2}, Sukhinina E. M.^{2,3}, Duplyakov D. V.^{1,2}, Tukhbatova A. A.², Adonina E. V.², Kislukhin T. V.², Kuznetsov D. V.², Semagin A. P.², Gevorgyan A. A.^{1,2}

Aim. To evaluate the use of coronary computed tomography angiography (CCTA) in suspected non-ST segment elevation (NSTE-ACS) acute coronary syndrome in patients with prior percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study included 155 patients with prior PCI or CABG (men, 57,4%; mean age, 65,1±9,2 years) with low-risk NSTE-ACS who underwent CCTA.

Results. Of the 155 patients who underwent CCTA, every fourth patient, namely 39 patients (25,2%), were referred for invasive coronary angiography (ICA). Among

them, 26 patients had prior PCI, 8 patients — CABG, and 5 patients — both interventions. Patients indicated for ICA had higher coronary calcium score compared to patients who did not undergo ICA as follows: Me 268,0, Q1-Q3: 78,5-714,0 versus Me 163,5, Q1-Q3: 18,0-404,0, p=0,02. The positive and negative predictive value of CCTA in diagnosing stent damage was 66,7% and 92,2%, respectively, while in diagnosing bypass graft damage — 100% and 100%, respectively.

Conclusion. CCTA in patients with low-risk NSTE-ACS with prior PCI and/or CABG allows avoiding ICA in 75% of patients. CCTA is a reliable method for assessing

the condition of coronary bypass grafts. At the same time, assessing stent patency using CCTA is a more complex task.

Keywords: coronary computed tomography angiography, acute coronary syndrome, coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Samara, Russia.

Kuznetsova K.V.* ORCID: 0000-0002-0211-2108, Bikbaeva G.R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Sukhinina E.M. ORCID: 0000-0001-6398-9598, Duplyakov D.V.

ORCID: 0000-0002-6453-2976, Tukhbatova A.A. ORCID: 0000-0002-8061-6766, Adonina E.V. ORCID: 0000-0002-1354-5013, Kislyukhin T.V. ORCID: 0000-0003-2107-7499, Kuznetsov D.V. ORCID: 0000-0003-4844-4679, Semagin A.P. ORCID: none, Gevorgyan A.A. ORCID: none.

*Corresponding author: karizhinnova@yandex.ru

Received: 16.02.2025 **Revision Received:** 14.04.2025 **Accepted:** 27.05.2025

For citation: Kuznetsova K.V., Bikbaeva G.R., Sukhinina E.M., Duplyakov D.V., Tukhbatova A.A., Adonina E.V., Kislyukhin T.V., Kuznetsov D.V., Semagin A.P., Gevorgyan A.A. Potential of coronary computed tomography angiography in diagnosis of low-risk acute coronary syndrome in patients with prior percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6293. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6293. EDN: VRHUKZ

Ключевые моменты

- Недостаточно исследований, посвященных изучению целесообразности применения мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий (МСКТ КА) у пациентов с острым коронарным синдромом, имеющих в анамнезе стентирование и/или коронарное шунтирование.
- Проведение МСКТ КА у пациентов с острым коронарным синдромом невысокого риска, имеющих в анамнезе чрескожное коронарное вмешательство и/или коронарное шунтирование, позволяет избежать проведения инвазивной коронарной ангиографии у 75% пациентов.
- МСКТ КА является надежным методом оценки состояния коронарных шунтов.

Key messages

- There are insufficient studies on the rationale of coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients with acute coronary syndrome (ACS) and prior stenting and/or coronary artery bypass grafting.
- CCTA in patients with low-risk ACS and prior percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass grafting allows avoiding invasive coronary angiography in 75% of patients.
- CCTA is a reliable method for assessing the condition of coronary bypass grafts.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти в Российской Федерации [1, 2]. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ КА) представляет собой надежный метод визуализации коронарного русла и ее использование широко рекомендовано как отечественными, так и международными клиническими рекомендациями [1-3]. Диагностическая точность МСКТ КА подтверждена во многих исследованиях. Чувствительность, специфичность, а также положительная и отрицательная прогностическая ценность МСКТ КА для выявления обструктивной ИБС по результатам 27 рандомизированных клинических исследований составили 97,5%, 91,0%, 93,0% и 96,5%, соответственно [4, 5].

Вместе с тем нельзя не отметить и "серые зоны" в использовании данного метода. Так, например, совершенно недостаточно исследований, посвященных изучению целесообразности применения МСКТ КА у пациентов с острым коронарным синдромом, имеющих в анамнезе стентирование и коронарное шун-

тирование (КШ), а также у пожилых пациентов старше 80 лет, у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом [6].

Цель — оценить стратегию использования МСКТ КА при подозрении на острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) у пациентов с ранее выполненным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) или КШ.

Материал и методы

Проспективное одноцентровое исследование проводилось в период с 17.05.2021 по 01.09.2023. В исследование было включено 155 пациентов, поступивших в стационар с ОКСбпST невысокого риска, имевших в анамнезе ранее перенесенные ЧКВ или КШ (муж. 57,4%, средний возраст $65,1 \pm 9,2$ лет), которым была выполнена МСКТ КА (рис. 1). Диагноз ОКСбпST выставлялся на основании остро возникших симптомов, при отсутствии на электрокардиограмме стойкого подъема сегмента ST/впервые возникшей блокады левой ножки пучка Гиса. Для исключения диагноза инфаркта миокарда (ИМ) использовали протокол серийного измерения уровня тропонина 0/3 ч [3]. Первое измерение высокочувствительного тропонина (вч-Tn) I проводилось

В период с 17.05.2021г
по 01.09.2023г

Срок наблюдения 18 мес.

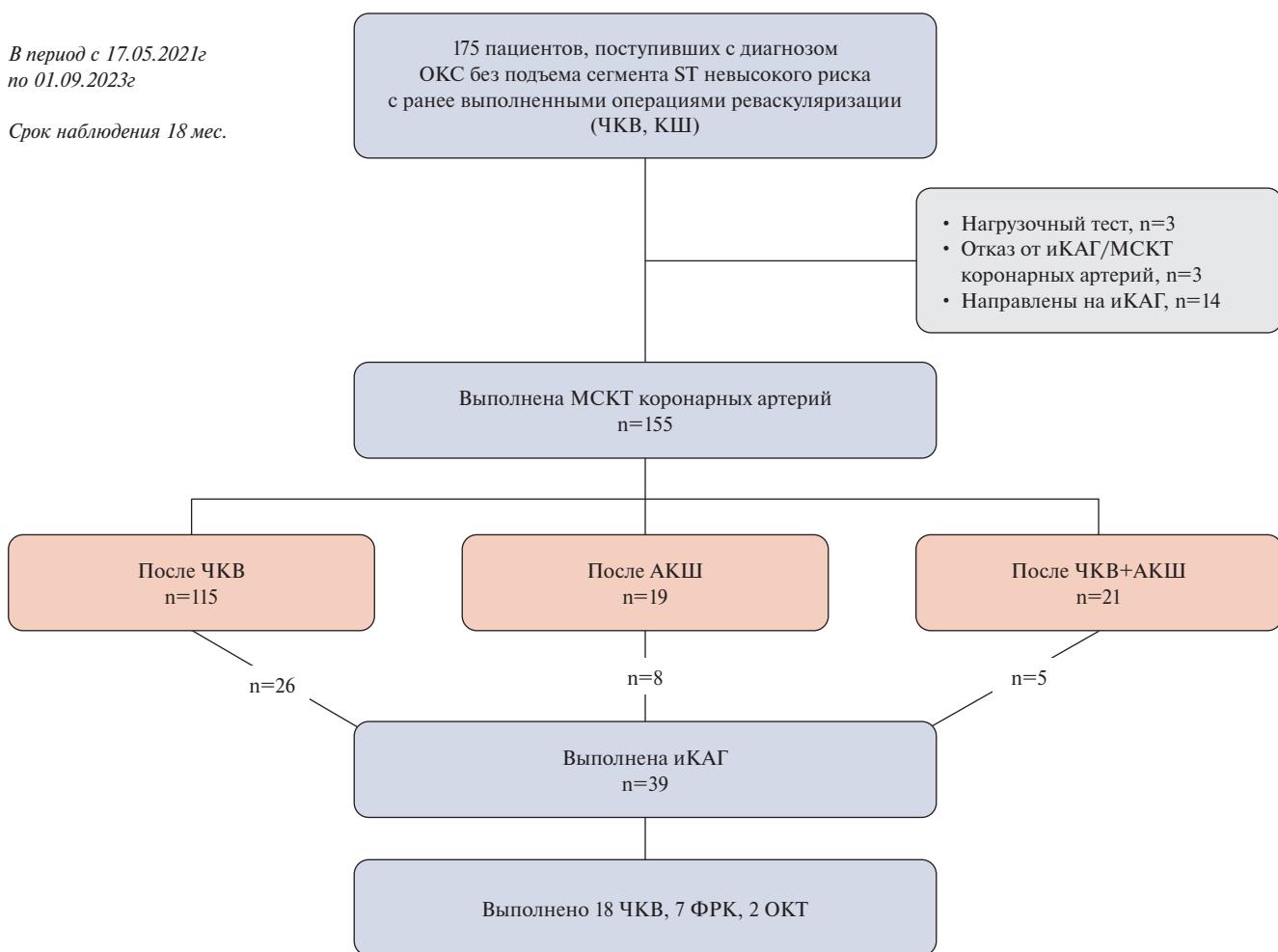


Рис. 1. Блок-схема включения пациентов в исследование.

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОКТ — оптическая когерентная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

при поступлении, второе — через 3 ч, и третье, если первые два измерения не давали ясности, еще через 3 ч. Диагноз "инфаркт миокарда" ставился если при поступлении вч-Тп был ниже или равен 99-ой процентиля и через 3 ч дельта составляла >50% от исходного уровня. Норма вч-Тп I в локальной лаборатории составляла 0,0-0,0175 нг/мл. У 15 пациентов из 155 имелось превышение пороговой нормы вч-Тп I, однако ни у одного из них не наблюдалось значимого его прироста в динамике, соответствующего критериям постановки диагноза "инфаркт миокарда".

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, ОКСбпST низкого и промежуточного рисков, наличие в анамнезе ЧКВ и/или КШ, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: пациенты с ОКСбпST высокого риска, пациенты с противопоказаниями к проведению МСКТ КА (аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества, тяжелая почечная и печеночная недостат-

точность, любые нарушения ритма сердца, проявляющиеся тахикардией).

МСКТ КА проводилась с про- и ретроспективной электрокардиографической синхронизацией и внутривенным введением неионного йодсодержащего рентгеноконтрастного препарата на томографе RevolutionEVO GE со 128-ю рядами детекторных элементов и шириной детектора 160 мм. Для оценки поражения коронарного русла использовались модифицированные критерии Американской ассоциации сердца, индекс коронарного кальция (ИКК) оценивался по Agatston [7]. При наличии показаний инвазивная коронарная ангиография (иКАГ) выполнялась на ангиографической системе PhilipsAlluraClarityFD 10/10.

Длительность наблюдения за пациентами составила 18 мес. Первой конечной точкой являлась смерть от любых причин, вторичными — смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, развитие нефатального ИМ, проведение реваскуляризации.

Таблица 1

Исходные клинические характеристики пациентов

Признак	Все	ЧКВ	КШ	ЧКВ+КШ	P
Всего, n	155	115	19	21	
Средний возраст, лет	65,1±9,2	64,3±9,4	68,05±8,4	66,9±8,1	p=0,11
Мужчины, абс. (%)	89 (57,4%)	63 (54,8%)	9 (47,4%)	17 (81%)	p=0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	108 (69,7%)	76 (66,1%)	12 (63,1%)	20 (95,2%)	p=0,012
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	151 (97,4%)	111 (96,5%)	19 (100%)	100%	p=1,0
XCH (NYHA)	I — 122 (78,7%) II — 30 (19,3%) III — 3 (2%)	I — 95 (82,6%) II — 19 (16,5%) III — 1 (0,9%)	I — 12 (63,1%) II — 6 (31,6%) III — 1 (5,3%)	I — 15 (71,4%) II — 5 (23,8%) III — 1 (4,8%)	p=0,58
ФВ, %	60,3±10,1	60,9±10,2	59,3±11,9	57,9±6,7	p=0,178
Диабет, абс. (%)	38 (24,5%)	27 (23,5%)	6 (31,6%)	5 (23,8%)	p=0,745
ХБП (СКФ рассчитывалась по формуле Кокрофта-Голта)	C1-9 (5,8%) C2-81 (52,3%) C3-64 (41,3%) C4-1 (0,6%)	C0-1 — 7 (6,1%) C2-63 (54,8%) C3-45 (39,1%) C4-0	C0-1 — 0 C2-9 (47,4%) C3-10 (52,6%) C4-0	C0-1 — 2 (9,5%) C2-9 (42,9%) C3-9 (42,9%) C4-1 (4,8%)	p=0,27
ОНМК, абс. (%)	11 (7,1%)	8 (7%)	3 (15,8%)	0	p=0,14
ФП, абс. (%)	27 (17,4%)	21 (18,3%)	4 (21%)	2 (9,5%)	p=0,6
БЛНПГ, абс. (%)	28 (18,1%)	19 (16,5%)	3 (23,1%)	4 (19%)	p=0,4
Курение, абс. (%)	28 (18,1%)	25 (21,7%)	3 (3,2%)	0	p=0,035

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета SPSS Statistics 26. Анализ данных выполнялся с использованием методов непараметрической статистики для качественных показателей с построением таблиц сопряженности, значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялись методы параметрической статистики (при нормальном распределении данных) и непараметрической статистики (при отсутствии нормального распределения). Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Оценка функции выживания проводилась при помощи метода Каплана-Майера.

Результаты

В зависимости от вида выполненной ранее реваскуляризации пациенты были разделены на 3 группы. Группу 1 составили пациенты с ранее выполненным ЧКВ ($n=115$; 74,2%), группу 2 — пациенты после ранее выполненного КШ ($n=19$; 12,2%), а группу 3 — пациенты, перенесшие ранее оба вмешательства (ЧКВ и КШ) ($n=21$; 13,6%). Время от последнего выполненного коронарного вмешательства в группе 1 составило: Мe 24,0, Q1-Q3: 10,0-46,0 мес.; в группе 2: Мe 37, Q1-Q3: 14,0-125,5 мес.; в группе 3 — Мe 38, Q1-Q3: 24,0-63,0 мес. ($p=0,076$).

Исходные характеристики пациентов приведены в таблице 1. Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту, наличию таких хронических за-

болеваний, как сахарный диабет 2 типа, фибрилляция предсердий и гипертоническая болезнь. В группе ЧКВ+КШ преобладали пациенты с ИМ в анамнезе.

По результатам выполненной МСКТ КА стенозы <50% считались гемодинамически незначимыми, от 51 до 69% — пограничными, от 70% — гемодинамически значимыми, требующими последующего прохождения иКАГ.

При выполнении МСКТ КА превалировали смешанные (51%) и кальцинированные бляшки (30%), а бляшки мягкотканной структуры (19%) встречались реже.

Из 155 пациентов по результатам МСКТ КА каждый четвертый пациент, а именно 39 пациентов (25,2%) были направлены на иКАГ, соответственно, 26 пациентов имели ЧКВ в анамнезе, 8 пациентам выполняли КШ и еще 5 пациентов подвергались обоим вмешательствам. У остальных пациентов изменений в имплантированных ранее стентах и/или шунтах обнаружено не было.

Пациенты, которым было показано выполнение иКАГ, имели более высокие значения ИКК по сравнению с пациентами, которым иКАГ не выполнялась: Me 268,0, Q1-Q3: 78,5-714,0 vs Me 163,5, Q1-Q3: 18,0-404,0, $p=0,02$ (табл. 2), по остальным параметрам группы не различались.

По итогам проведения иКАГ (табл. 3) в группе 1 было выполнено 9/26 (34,6%) ЧКВ, в группе 2 было выполнено 6/8 (75%) ЧКВ, в группе 3-3/5 (60%) ЧКВ. Кроме этого, у 6 пациентов из группы 1 по результатам иКАГ было выявлено многососудистое по-

Таблица 2

Особенности пациентов, которым выполняли иКАГ

Признак	Пациенты, направленные на иКАГ, n=39	Пациенты без иКАГ, n=116	p
Возраст	65,1±8,4, min 46, max 81	65,1±9,4, min 35, max 84	p=0,996
Муж., абсолютное (%)	23 (58,9%)	66 (56,9%)	p=0,8
ИКК	Ме 268,0, Q1-Q3: 78,5-714,0	Ме 163,5, Q1-Q3: 18,0-404,0	p=0,02
Время от последнего коронарного вмешательства, мес.	Ме 37,0, Q1-Q3: 15,0-69,0	Ме 24,5, Q1-Q3: 11,0-47,5	p=0,2
ИМ в прошлом, абсолютное (%)	30 (76,9%)	78 (67,2%)	p=0,25
ФВ, %	60,0±9,9	60,4±10,2	p=0,83
Сахарный диабет, абсолютное (%)	12 (30,8%)	26 (22,4%)	p=0,29
ФП, абсолютное (%)	7 (17,9%)	20 (17,2%)	p=0,92
ОНМК, абсолютное (%)	2 (5,1%)	9 (7,8%)	p=0,58
Креатинин, ммоль/л	101,4±22,7	99,5±25,1	p=0,687
ОХС, ммоль/л	4,5±1,6	4,7±1,5	p=0,707
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,8±1,1	p=0,959
БЛНПГ, абсолютное (%)	11 (28,2%)	28 (18,1%)	p=0,057

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ИКК — индекс коронарного кальция, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

Результат выполнения иКАГ

Результаты иКАГ	Группа	Подгруппа 1а, n=26	Подгруппа 2а, n=8	Подгруппа 3а, n=5
Выполнено ЧКВ		9	6	3
Многосудистое поражение		6	0	0
Стеноз признан гемодинамически не значимым по данным ФРК/ОКТ		5	2	2
Стеноз <50%		5	0	0
Диаметр <2 мм		1	0	0

Сокращения: иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, ОКТ — оптическая когерентная томография, ФРК — фракционный резерв кровотока, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ражение, а у 1 пациентки обнаружена хроническая окклюзия передней межжелудочковой ветви, однако диаметр сосуда оказался <2 мм, что не позволило выполнить ЧКВ. В группе 2 у одного пациента не подтвердилась окклюзия стента в шунте, установленная изначально по данным МСКТ КА.

Для принятия решения о необходимости имплантации стента двум пациентам выполнена оптическая когерентная томография, еще семерым пациентам произведена оценка фракционного резерва кровотока, по результатам которых стенозы были признаны гемодинамически незначимыми. У пятерых пациентов по результатам иКАГ стенозы оказались гемодинамически незначимыми 40-50%. Таким образом, пограничные и критические стенозы коронарных артерий были выявлены у 34 из 39 (87,2%) пациентов.

В таблице 4 представлены характеристики пациентов с пограничными и критическими стенозами коронарных артерий, и без значимых поражений. Интересно, что при сравнении этих двух групп уже не было выявлено статистически значимой разницы в значениях ИКК. Было отмечено статистически

значимо больше пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса в группе без пограничных и критических стенозов.

С целью определения предсказательной ценности МСКТ КА у пациентов со стентированием в анамнезе, мы проанализированные данные 31 пациента, средний возраст 64,7±8,9 лет, 19 мужчин (61,3%), которые были направлены на иКАГ. В общей сложности им было ранее имплантировано 54 стента, состояние которых было оценено при проведении МСКТ КА (табл. 5). Чаще всего стенты устанавливались в правую коронарную и переднюю межжелудочковую артерии, где и было обнаружено наибольшее количество окклюзий и гемодинамически значимой гиперплазии интимы.

У двух пациентов по результатам МСКТ КА стенты в передней межжелудочковой артерии описывались как проходимые. Однако эти пациенты были направлены на иКАГ, в связи с выявленными значимыми стенозами в других артериях, где вышеописанные стенты были признаны окклюзированными. Еще у двух пациентов МСКТ КА не выявила значимой гиперплазии интимы (до 75%) в стенте огибающей ар-

Таблица 4

Особенности пациентов, которые имели пограничные и критические стенозы

Признак	Пациенты с пограничными и критическими стенозами, n=34	Пациенты без пограничных и критических стенозов, n=121	p
Возраст	64,5±8,3	65,3±9,4	0,65
Муж., абс. (%)	21 (61,8%)	68 (56,2%)	0,56
ИКК	Ме 255,0, Q1-Q3: 61,0-566,0	Ме 181,0, Q1-Q3: 22,0-28,0	0,18
Время от последнего коронарного вмешательства, мес.	51,5±47,7	38,8±43,6	0,17
ИМ в прошлом, абс. (%)	27 (79,4%)	81 (66,9%)	0,11
ФВ, %	59,6±10,5	60,5±9,9	0,65
Сахарный диабет, абс. (%)	10 (29,4%)	28 (23,1%)	0,45
ФП, абс. (%)	6 (17,6%)	21 (17,4%)	0,97
ОНМК, абс. (%)	2 (5,9%)	9 (7,4%)	0,75
Креатинин, ммоль/л	101,8±23,2	99,5±24,9	0,62
ОХС, ммоль/л	4,61±1,7	4,65±1,45	0,9
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,8±1,3	2,8±1,1	0,93
БЛНПГ, абс. (%)	11 (32,4%)	17 (14,0%)	0,014

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИКК — индекс коронарного кальция, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 5

Сравнение МСКТ КА и иКАГ в оценке поражения коронарных стентов

Локализация	Количество	Результат МСКТ КА				Результат иКАГ
		Стент проходим	Окклюзия стента	Гиперплазия интимы >50%	Гиперплазия интимы до 50%	
ПМЖВ	17	15/13	1/1	0	1	88,2% (15/17)
ОА	10	9/8	1/1	0	0	90% (9/10)
ПКА	24	23/22	0	0	1	95,8% (23/24)
Стент в шунте	1	0	1	0	0	0% (0/1)
ВТК	1	1	0	0	0	100% (1/1)
ДА	1	1	0	0	0	100% (1/1)

Сокращения: ВТК — ветвь тупого края, ДА — диагональная артерия, ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь, иКАГ — инвазивная коронарная ангиография, МСКТ КА — мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь.

терии и правой коронарной артерии, что в последующем было обнаружено на иКАГ. У одного пациента при проведении МСКТ КА была диагностирована окклюзия стента, установленного в шунт "автовенаветвь тупого края", однако при выполнении иКАГ данный шунт оказался полностью проходим.

Таким образом, чувствительность МСКТ КА в диагностике внутристентового стеноза составила 33,3%, специфичность 97,1%. Положительная предсказательная ценность МСКТ КА в диагностике поражения стента составила 66,7%, отрицательная — 92,2%.

Из 40 пациентов, которым проводилось КШ (включая пациентов 2 и 3 групп) на иКАГ по результатам МСКТ КА были направлены 13 человек, которые в общей сложности имели 36 шунтов коронарных артерий, из них 14 маммарокоронарных, 21 аутовенозный и у одного пациента лучевая артерия. В результате выполненной МСКТ КА была выявлена окклюзия шунта

у 3 пациентов (1 маммарокоронарный шунт и 2 аутовенозных), что подтвердилось на иКАГ. У остальных причиной проведения иКАГ было обнаружение стенозов в других нативных артериях, при этом проходимость шунтов была подтверждена. Таким образом, чувствительность МСКТ КА в определении поражения шунтов составила 100%.

Из 155 пациентов, включенных в исследование, за 18 мес. наблюдения умерло от всех причин 7 пациентов, из них в группе 1-5 (5,75%) пациентов, и еще 2 пациента (9,5%) умерло в группе 3 (рис. 2). Смерть от сердечно-сосудистых причин зарегистрирована у 4 пациентов — по одному пациенту из группы 1 и 3 от хронических форм ИБС, а еще у одного пациента группы 1 причиной смерти стал тромбоз брюшного отдела аорты, а в группе 3 — острое нарушение мозгового кровообращения (табл. 6). При этом из числа пациентов, имевших подтвержденные на иКАГ гемо-

Таблица 6

Причины летальных исходов за период наблюдения

Причина смерти	Группа ЧКВ	Группа КШ	Группа ЧКВ+КШ
COVID-19	1	0	0
ОНМК	0	0	1
Онкологическая патология	1	0	0
Хроническая ИБС	1	0	1
Тромбоз брюшной аорты	1	0	0
Желудочно-кишечное кровотечение	1	0	0

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, ассоциированная с вирусом SARS-CoV-2.

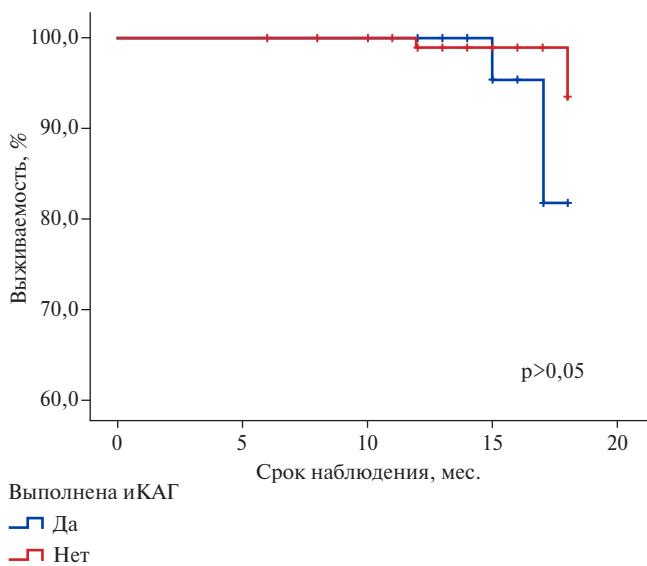


Рис. 2. Кривые Каплана-Майера. Смертность от всех причин.

динамически значимые стенозы коронарных артерий, умерло 2 пациента (по одному случаю хронической ИБС и язвенного кровотечения).

Обсуждение

Выполнение ЧКВ полностью не защищает пациента от риска последующих серьезных неблагоприятных событий, в т.ч. связанных с развитием рестеноза. В связи с этим данная группа пациентов нередко требует проведения повторных исследований и реваскуляризаций. В настоящее время отсутствуют крупные рандомизированные исследования, посвященные использованию МСКТ КА в диагностике проходимости ранее установленных стентов. В отечественной литературе этому посвящены только единичные исследования [8].

Amanuma M, et al. (2016) изучали диагностические возможности оценки рестеноза стента с помощью субтракционной МСКТ КА [9]. Суть субтракции состоит в вычитании бесконтрастных изображений из изображений с контрастным усилением. В исследование было включено 311 пациентов, кото-

рым ранее выполнялось ЧКВ, из них после МСКТ КА на иКАГ было направлено 137 человек, имевших суммарно 370 стентов. Проходимость почти 1/3 стентов была бы неправильно интерпретирована без использования субтракции, что говорит о ее значительно более высокой диагностической точности по сравнению с традиционным алгоритмом интерпретации МСКТ КА.

Hossain A, et al. (2021) выполнили МСКТ КА 501 пациенту с нестабильной стенокардией невысокого риска и ЧКВ в анамнезе. Длительность наблюдения за пациентами составила ~5 лет, за этот период времени у 52 пациентов (10,4%) наблюдались большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (不稳定ная стенокардия, ИМ, повторная реваскуляризация, сердечно-сосудистая смерть). Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что выраженная атеросклеротическое поражение была предиктором больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с 1, 2 и 3 сосудистыми поражениями с годовыми показателями 1,3%, 2,2% и 5,3%, соответственно. Таким образом, несмотря на потенциально ограниченные возможности оценки проходимости стентов, тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла, оцененная с помощью МСКТ КА, указывает на пациентов, имеющих больший риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [10].

Исследование Andreini D, et al. (2009) показало зависимость диагностической ценности МСКТ КА от диаметра стента. Так, если стент имел диаметр ≥ 3 мм, то в сравнении со стентами диаметром < 3 мм, чувствительность, специфичность и диагностическая ценность МСКТ КА повышалась на 22% [11].

Похожие данные получили Abdelkarim M, et al. (2010), изучившие состояние 122 стентов у 55 пациентов. В стентированных сегментах оценивалась плотность в единицах Хаунсуэлла и диаметр стента в миллиметрах, при этом в качестве референса принималась плотность восходящей аорты. Было обнаружено, что снижение плотности $> 19\%$ внутри просвета стента по сравнению с эталонным сосудом было связано с наличием рестеноза внутри стента, а наибольшая чув-

ствительность и специфичность получили в стентах диаметром $\geq 2,5$ мм [12].

Оценка состояния коронарных шунтов также была ранее удостоена внимания отечественных авторов [13, 14].

В систематическом обзоре и метаанализе Barbero U, et al. (2016) была использована 64-срезовая МСКТ КА у пациентов, перенесших операцию КШ. В исследование вошло 959 пациентов, имевших в общей сложности 1586 шунтов-трансплантатов. Чувствительность и специфичность в выявлении полной окклюзии трансплантата составила 99% и 99% соответственно по сравнению с иКАГ [11, 15]. Результаты, предоставленные Barbero U, et al., отражают тот факт, что МСКТ КА особенно эффективна при изучении шунтов из-за их крупных размеров, меньшей степени кальцификации и меньшей восприимчивости к артефактам, вызванным движением сосуда, по сравнению с нативными сосудами. К сожалению, в этом метаанализе не оценивалась совокупная чувствительность и специфичность МСКТ КА для выявления поражения собственных сосудов, поскольку клинически ишемия может быть вызвана изменениями нативного сосуда, который не был шунтирован, или в сосуде, расположенному дистальнее места анастомоза [15].

В проспективном исследовании Mushtag S, et al. (2014) определялась долгосрочная прогностическая значимость МСКТ КА у пациентов с ранее перенесенной операцией КШ. В исследование вошел 721 пациент, длительность наблюдения составила почти 5 лет. На основании данных МСКТ КА пациентов разделили по количеству "незащищенных коронарных территорий", т.е. не шунтированных коронарных артерий, в зависимости от выполнения их шунтирования. Риск сердечно-сосудистой смерти/ИМ составил 97% для пациентов с одной "незащищенной коронарной территорией" и 48% для пациентов с двумя "незащищенными коронарными территориями" и с выявленными нарушениями в шунте. То есть количество "незащищенных территорий" является лучшим предиктором сердечных событий у пациентов с КШ по сравнению с количеством собственных коронарных артерий, в которых выявлено поражение [16].

В исследовании Elmaghraby K, et al. (2023) отдельно анализировалась способность МСКТ КА в выяв-

лении стенозов в нативных сосудах и трансплантатах. В исследовании оценивалось суммарно 124 нативных сосуда и 97 трансплантатов после операции КШ с помощью МСКТ КА и иКАГ. В данном исследовании чувствительность МСКТ КА составила 100% для обнаружения значительной обструкции трансплантата на каждом сегменте и 95% для обнаружения значительных поражений нативных сосудов [17].

Проведенное исследование демонстрирует возможность использования такого неинвазивного метода визуализации коронарных артерий, как МСКТ КА, у пациентов с ОКСбпСТ невысокого риска с ранее выполненными операциями реваскуляризации. Низкая специфичность МСКТ КА в диагностике проходимости стента в предоставленной работе, вероятно, связана с наибольшим количеством исследуемых стентов, имплантированных в правую коронарную артерию, которая чаще всего подвержена хроническим окклюзиям, кальцинуозу и извитости, что крайне затрудняет диагностику проходимости как нативного сосуда, так и имплантированного в него стента. В других аналогичных работах показатели чувствительности и специфичности выше, возможно, в связи с более однородным распределением изучаемых стентов в коронарном русле [18].

Ограничения исследования. В данном исследовании отсутствует группа сравнения — пациенты с ОКСбпСТ невысокого риска, которым выполнялось нагружочное тестирование для верификации диагноза, а также пациенты, которые сразу направлялись на иКАГ.

Заключение

Проведение МСКТ КА у пациентов с ОКСбпСТ невысокого риска, имеющих в анамнезе ЧКВ и/или КШ, позволяет избежать проведения иКАГ у 75% пациентов. Пациенты, которым было показано выполнение иКАГ, имели более высокие значения ИКК. МСКТ КА является надежным методом оценки состояния коронарных шунтов. Вместе с тем оценка проходимости стентов с помощью МСКТ КА является более сложной задачей.

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

Литература/References

- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О. Л., Карпов Ю. А., Панов А. В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateischikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О. Л., Дупляков Д. В., Затейщиков Д. А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.

4. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:880-92. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.06.
5. Abdulla J, Abildstrom S, Gotzsche O, et al. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2007;28:3042-50. doi:10.1093/eurheartj/ehm466.
6. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
7. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:827-32. doi:10.1016/0735-1097(90)90282-t.
8. Vardikov DF, Yakovleva EK, Maystrenko DN. Analysis of the densitometric parameters of coronary artery stenosis and after the stenting procedure with the method of volume MDCT coronary angiography. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2016;(3):53-8. (In Russ.) Вардиков Д.Ф., Яковлева Е.К., Майстренко Д.Н. Анализ денситометрических показателей коронарного русла при стенозирующих поражениях коронарных артерий и после процедуры стентирования методом объемной МСКТ-коронарографии. Лучевая диагностика и терапия. 2016;(3):53-8.
9. Amanuma M, Kondo T, Sano T, et al. Assessment of coronary in-stent restenosis: value of subtraction coronary computed tomography angiography. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2016;32(4):661-70. doi:10.1007/s10554-015-0826-4.
10. Hossain A, Small G, Crean AM, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography in patients with prior percutaneous coronary intervention. *Journal of cardiovascular computed tomography.* 2021;15(3):268-73. doi:10.1016/j.jcct.2020.09.007.
11. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, et al. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. *The American journal of cardiology.* 2009;103:1349-58. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.343.
12. Abdelkarim MJ, Ahmadi N, Gopal A, et al. Noninvasive quantitative evaluation of coronary artery stent patency using 64-row multidetector computed tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography.* 2010;4(1):29-37. doi:10.1016/j.jcct.2009.10.014.
13. Shiryaev AA, Mayorov GB, Vasilev VP, et al. X-ray evaluation of calcification of the distal sections of target coronary arteries to determine the surgical approach of coronary artery bypass grafting. *REJR.* 2020;10(4):97-107. (In Russ.) Ширяев А.А., Майоров Г.Б., Васильев В.П. и др. Рентгенологическая оценка кальциноза дистального русла целевых артерий для определения тактики операции коронарного шунтирования. REJR. 2020;10(4):97-107. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-4-97-107.
14. Barabash OL, Sedykh DY, Kashtalap VV, et al. Predictors of progression of coronary calcification in patients after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis.* 2020;16(3):5-14. (In Russ.) Барбаш О.Л., Седых Д.Ю., Кащалап В.В. и др. Предикторы прогрессирования коронарного кальциноза у пациентов после коронарного шунтирования. Атеросклероз. 2020;16(3):5-14. doi:10.15372/ATER20200301.
15. Barbero U, Iannacone M, d'Ascenzo F, et al. 64 slice-coronary computed tomography sensitivity and specificity in the evaluation of coronary artery bypass graft stenosis: a meta-analysis. *International Journal of Cardiology.* 2016;216:52-7. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.156.
16. Mushtaq S, Andreini D, Pontone G, et al. Prognostic value of coronary CTA in coronary bypass patients: a long-term follow-up study. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2014;7(6):580-9. doi:10.1016/j.jcmg.2014.04.003.
17. Elmaghraby KM, Demiray SR, Hasaballah EA, et al. Multi-slice CT coronary angiography versus invasive coronary angiography in the assessment of graft patency after coronary artery bypass graft surgery. *The Egyptian Heart Journal.* 2023;1(75):100. doi:10.1186/s43044-023-00424-8.
18. Alani A, Nakanishi R, Budoff MJ. Recent improvement in coronary computed tomography angiography diagnostic accuracy. *Clinical Cardiology.* 2014;37(7):428-33. doi:10.1002/clc.22286.



Геометрические характеристики грудной аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела и разной анатомией брахиоцефального ствола

Панфилов Д.С., Петракова Е.А., Саушкин В.В., Козлов Б.Н.

Цель. Анализ геометрических параметров грудной аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела в сочетании с нормальной или вариантной анатомией брахиоцефального ствола (БЦС).

Материал и методы. В исследование включено 72 пациента с несиндромными аневризмами восходящей аорты, которые разделены на 2 группы в зависимости от анатомии БЦС: пациенты с единственным устьем для БЦС и левой общей сонной артерией (CILCA, n=28) и пациенты с нормальной анатомией сосуда (No CILCA, n=44). На основании данных мультиспиральной компьютерной томографии у всех пациентов проанализированы геометрические особенности восходящего отдела и дуги аорты.

Результаты. По результатам анализа в группах No CILCA и CILCA дополнительно к аневризме тубулярного отдела восходящей аорты отмечена дилатация корня аорты без статистически значимых межгрупповых различий. Длина восходящей аорты в группе No CILCA составила 113 [89; 144] мм vs 108 [63; 143] мм в группе CILCA ($p=0,021$). При этом длина тубулярного отдела восходящей аорты в группах No CILCA и CILCA составила 86 [63; 123] мм и 82 [40; 103] мм, соответственно ($p=0,018$). Относительно пациентов группы CILCA у пациентов с нормальной анатомией БЦС чаще диагностировали III тип дуги аорты (27,3% vs 3,6%, $p=0,017$) и реже I тип дуги аорты (63,6% vs 89,3%, $p=0,036$).

Заключение. Вариантная анатомия БЦС ("бычья дуга") у пациентов с аневризмой восходящей аорты не обладает негативным профилем в отношении геометрических характеристик грудной аорты по сравнению с пациентами с нормальной анатомией БЦС.

Ключевые слова: восходящая аорта, дуга аорты, аневризма аорты, брахиоцефальный ствол, размер аорты, длина аорты.

Отношения и деятельность: нет.

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

Панфилов Д.С. — д.м.н., с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Петракова Е.А.* — аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5912-8752, Саушкин В.В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5564-3802, Козлов Б.Н. — д.м.н., руководитель отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737.

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

БЦС — брахиоцефальный ствол, лОСА — левая общая сонная артерия, МСКТ-аортография — мультиспиральная компьютерная томографическая аортография, ЭКГ — электрокардиографический, CILCA — common origin of the innominate and left carotid artery (единое устье для брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии).

Рукопись получена 07.04.2025

Рецензия получена 29.04.2025

Принята к публикации 21.06.2025



Для цитирования: Панфилов Д.С., Петракова Е.А., Саушкин В.В., Козлов Б.Н. Геометрические характеристики грудной аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела и разной анатомией брахиоцефального ствола. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6336. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6336. EDN: RXPFCO

Thoracic aortic geometry in patients with ascending aortic aneurysm and different anatomy of innominate artery

Panfilov D.S., Petrakova E.A., Saushkin V.V., Kozlov B.N.

Aim. To analyze thoracic aortic geometry in patients with ascending aortic aneurysm in combination with normal or variant anatomy of innominate artery (IA).

Material and methods. The study included 72 patients with non-syndromic ascending aortic aneurysms, which were divided into 2 following groups depending on IA anatomy: patients with a common origin of innominate and left common carotid artery (CILCA, n=28) and patients with normal vessel (No CILCA, n=44). Based on multispiral computed tomography, the ascending aorta and aortic arch geometry were analyzed in all patients.

Results. Both groups of patients had ascending aortic aneurysm and aortic root dilatation without significant differences. The ascending aortic length in No CILCA patients was 113 [89; 144] mm vs 108 [63; 143] mm in CILCA patients ($p=0,021$). The length of tubular ascending aorta in No CILCA and CILCA patients was 86 [63; 123] mm and 82 [40; 103] mm, respectively ($p=0,018$). Compared to patients in the CILCA group, patients with normal IA anatomy were more often diagnosed with type III aortic arch (27,3% vs 3,6%, $p=0,017$) and less often with type I aortic arch (63,6% vs 89,3%, $p=0,036$).

Conclusion. Variant IA anatomy ("bovine arch") in patients with ascending aortic aneurysm does not worsen thoracic aortic geometry compared to patients with normal IA anatomy.

Keywords: ascending aorta, aortic arch, aortic aneurysm, innominate artery, aortic size, aortic length.

Relationships and Activities: none.

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

Panfilov D.S. ORCID: 0000-0003-2201-350X, Petrakova E.A.* ORCID: 0000-0001-5912-8752, Saushkin V.V. ORCID: 0000-0001-5564-3802, Kozlov B.N. ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Corresponding author: lizaveta_petrakova@mail.ru

Received: 07.04.2025 **Revision Received:** 29.04.2025 **Accepted:** 21.06.2025

For citation: Panfilov D.S., Petrakova E.A., Saushkin V.V., Kozlov B.N. Thoracic aortic geometry in patients with ascending aortic aneurysm and different anatomy of innominate artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6336. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6336. EDN: RXPFCO

Ключевые моменты

- У пациентов группы с единственным устьем для брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерией относительно пациентов с нормальной анатомией сосуда группы наблюдается: укорочение тубулярной части восходящей аорты, удлинение корня и дуги аорты, преобладает I тип дуги и реже наблюдается III тип дуги аорты.

Key messages

- Patients with a common origin of innominate and left common carotid artery, compared to patients with normal vessel anatomy, have shortened tubular ascending aorta, lengthened aortic root and arch, as well as higher rate of type I arch and lower rate of type III arch.

Современное понимание этиологии и патогенеза аневризм грудной аорты значительным образом дополнилось новыми данными. Тем не менее алгоритм отбора пациентов для своевременного хирургического вмешательства в течение длительного периода времени остается без изменений. Традиционно размер аорты, оцениваемый при мультиспиральной компьютерной томографической аортографии (МСКТ-аортография), остается ведущим критерием в определении показаний к операции [1]. Однако, учитывая парадокс аортального размера ("aortic size paradox"), данный параметр не позволяет с высокой точностью прогнозировать риски развития острого расслоения аорты [2]. В последние годы возможности МСКТ-аортографии серьезно возросли, что позволило дополнительно анализировать целый ряд геометрических параметров, включая длину и кривизну разных отделов грудной аорты, а также анатомические варианты супрааортальных сосудов [2-4]. Некоторые авторы отводят этим характеристикам важную роль в качестве значимых предикторов аортальных событий [5]. С учетом этого становится все более востребованной мультифакторная модель оценки риска развития аорто-ассоциированных осложнений, которая включает установленные (антропометрические), вероятные (наследственные) и потенциальные (анатомические) факторы риска [2]. Между тем стоит отметить, что несмотря на возрастающий интерес к изучению анатомических особенностей аорты как к дополнительному фактору риска аорто-ассоциированных событий, недостаточная доказательная база опубликованных данных требует дополнительного детального анализа этих характеристик. Таким образом, целью исследования явился анализ геометрических параметров грудной аорты у пациентов с аневризмой восходящего отдела в сочетании с нормальной или варианной анатомией брахиоцефального ствола (БЦС).

Материал и методы

В период с 2013 по 2023гг были проанализированы предоперационные данные компьютерной томографии пациентов с патологией восходящей аорты ($n=259$). Несиндромные аневризмы восходящей аорты были

критерием включения в исследование. Критериями исключения стали острое и хроническое расслоение аорты, интрамуральная гематома, пенетрирующая атеросклеротическая язва, ложная аневризма любой части грудной аорты, синдромные аневризмы грудной аорты, а также аневризмы дуги аорты. Кроме этого, из исследования были исключены пациенты, которым МСКТ-аортография была проведена без электрокардиографической (ЭКГ) синхронизации ввиду недостаточной информативности такого исследования. Таким образом, 72 пациента соответствовали заданным критериям отбора. Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анатомии БЦС. Пациенты с вариантной анатомией БЦС — единственным устьем для БЦС и левой общей сонной артерией (лОСА) (англ. common origin of the innominate and left carotid artery — CILCA) (CILCA, $n=28$) и пациенты с нормальной анатомией БЦС (No CILCA, $n=44$). У всех пациентов были проанализированы геометрические особенности: размеры и длины сегментов грудной аорты, а также проведена оценка кривизны дуги аорты.

Данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 2013г, и одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 260 от 7.02.2024). Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика".

Техника измерения аорты. МСКТ-аортографию проводили на аппарате Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare). Обработка полученных изображений проводилась на рабочей станции Advantage Workstations 4.3 (GE Healthcare). Для контрастирования грудной аорты использовали йодсодержащий препарат с концентрацией йода 370-400 мг йода/мл в объеме 60-110 мл (в зависимости от массы тела пациента) со скоростью 4-5,5 мл/сек. Сканирование проводилось в ретроспективном режиме ЭКГ-синхронизации для последующего реформатирования изображений в 10 фазах сердечного цикла. Параметры записи исследования были следующими: напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 300-600 мА с ЭКГ

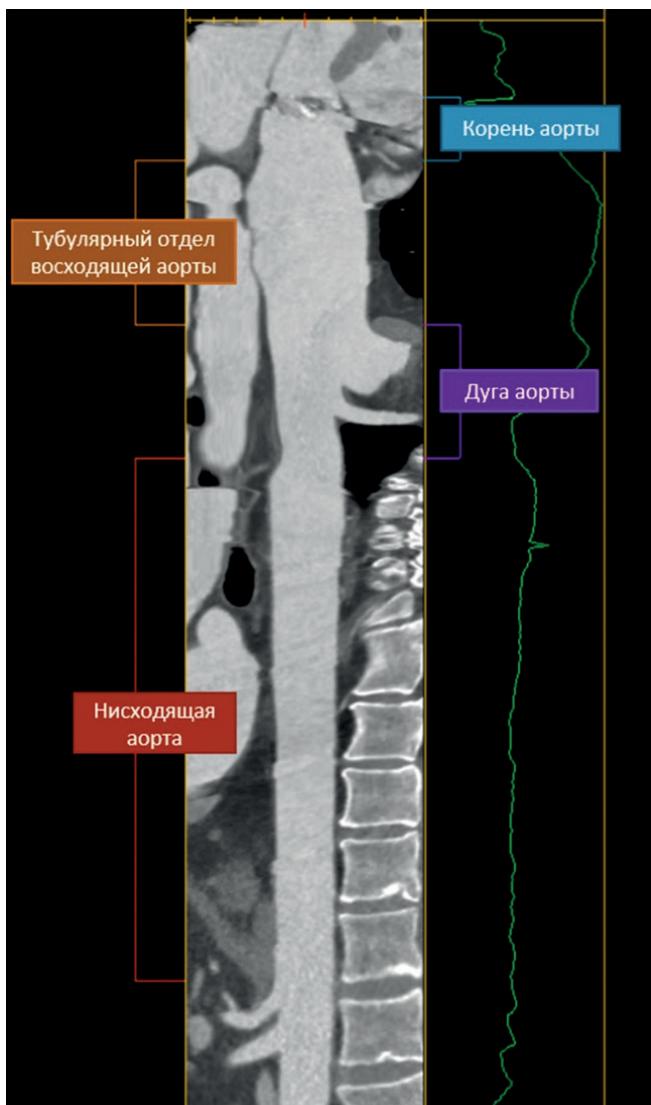


Рис. 1. Трек измерения длины сегментов грудной аорты.

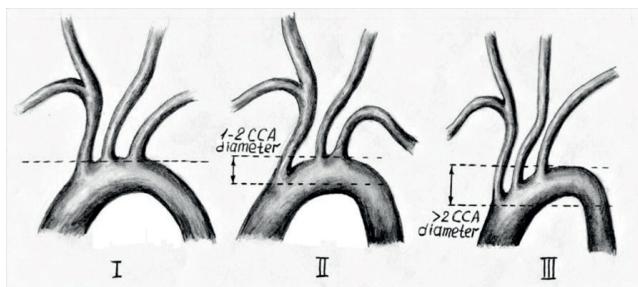


Рис. 2. Классификация типов дуги аорты (по Madhwal et al.).

модуляцией, скорость вращения трубы 0,4 с, питч: 0,20-0,22 (в зависимости от частоты сердечных сокращений).

Максимальный диаметр аорты измеряли в диастолу по внешнему контуру сосуда. Аортальный индекс восходящей аорты рассчитывали как отношение максимального аортального размера на

уровне бифуркации легочного ствола к площади поверхности тела.

Длину аорты измеряли перпендикулярно центральной линии просвета сосуда в следующих сегментах: (i) от уровня фиброзного кольца аортального клапана до сино-тубулярного соединения (корень аорты); (ii) от сино-тубулярного соединения до уровня БЦС (тубулярная часть восходящей аорты); (iii) от БЦС до истмуса аорты (дуга аорты); (iv) от истмуса аорты до устья чревного ствола (нисходящая аорта) (рис. 1).

Кроме этого, на основании данных МСКТ-аортографии определяли тип дуги аорты, ориентируясь на расстояние по вертикали от начала БЦС до вершины дуги аорты [6]. Так, к I типу относили дугу аорты, при которой расстояние по вертикали между устьем БЦС и вершиной дуги аорты составляло <1 диаметра лОСА. Ко II типу дуги аорты относили такую дугу, при которой расстояние по вертикали между БЦС и вершиной дуги составляло 1-2 диаметра лОСА. К III типу дуги аорты относили дугу, при которой расстояние по вертикали между БЦС и вершиной дуги аорты было >2 диаметров лОСА (рис. 2).

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили в программе STASTICA 10.0. Нормальность распределения показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Качественные данные описаны частотой встречаемости и процентами. Количественные параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описаны с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Количественные параметры, не подчиняющиеся закону нормального распределения — с помощью медианы (Me) и интерквартильного интервала ($Q25-Q75$). При нормальном законе распределения данных для проверки статистической значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп; критерий Манна-Уитни — при неизвестном законе распределения. Для сравнения категориальных переменных использовались точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат. Границы статистической значимости результатов определяли как $p<0,05$.

Результаты

Согласно данным, представленным в таблице 1, средний возраст пациентов группы CILCA был ниже относительно группы № CILCA ($p=0,040$). Антропометрические характеристики пациентов обеих групп были сопоставимы. Частота патологического изменения аортального клапана (стеноз/недостаточность), как и частота встречаемости двустворчатого аортального клапана не различалась между анализируемыми группами. Среди всех включенных в исследование пациентов не было диагностировано других аномалий

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	No CILCA (n=44)	CILCA (n=28)	P-уровень
Возраст, годы	63 [32; 75]	59 [29; 72]	0,040
Мужской пол, n (%)	29 (65,9%)	20 (71,4%)	0,477
ППТ, м ²	1,95 [1,54; 2,5]	2,01 [1,58; 2,5]	0,305
Атеросклероз аорты, n (%)	5 (11,3%)	1 (3,5%)	0,266
Гипертоническая болезнь, n (%)	32 (72,7%)	25 (89,2%)	0,041
Двусторчатый AoK, n (%)	11 (25%)	9 (32,1%)	0,455
Аортальный стеноз (средний градиент >40 мм рт.ст.), n (%)	7 (15,9%)	3 (10,7%)	0,579
Аортальная недостаточность 2+ степени, n (%)	13 (29,5%)	9 (32,1%)	0,741
Другие аномалии сосудов дуги, n (%)	0	0	<0,999
Кисты почек, n (%)	9 (20,4%)	5 (17,8%)	0,844

Сокращения: AoK — аортальный клапан, ППТ — площадь поверхности тела, CILCA — common origin of the innominate and left carotid artery (единое устье для брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии).

Таблица 2

Данные компьютерно-томографической ангиографии у пациентов

Показатели	No CILCA (n=44)	CILCA (n=28)	P-уровень
Размеры грудной аорты			
Корень аорты, мм	44 [32; 65]	45 [34; 70]	0,319
Тубулярная часть восходящей аорты, мм	51 [43; 70]	49 [41; 69]	0,266
Аортальный индекс, см/м ²	2,6 [1,7; 3,5]	2,5 [1,8; 4,05]	0,086
Дуга аорты, мм	32 [24; 41]	32 [25; 39]	0,842
Длина грудной аорты			
Общая длина BoA (от AoK до БЦС), мм	113 [89; 144]	108 [63; 143]	0,021
Общая длина BoA >115 мм, n (%)	20 (45,5%)	8 (28,5%)	0,156
Общая длина BoA <115 мм, n (%)	24 (54,5%)	20 (71,5%)	0,154
Корень аорты, мм	23 [13; 39]	25 [13; 40]	0,306
Тубулярная часть BoA, мм	86 [63; 123]	82 [40; 103]	0,018
Дуга аорты, мм	54 [35; 81]	58 [32; 88]	0,355
Сегмент аорты корень-тубулярный отдел-дуга, мм	168 [133; 218]	161 [120; 202]	0,113

Сокращения: AoK — аортальный клапан, BoA — восходящая аорта, БЦС — брахиоцефальный ствол, CILCA — common origin of the innominate and left carotid artery (единое устье для брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии).

Таблица 3

Распределение пациентов по типу дуги аорты

Тип дуги	No CILCA (n=44)	CILCA (n=28)	P-уровень
I тип	28 (63,6%)	25 (89,3%)	0,036
II тип	4 (9,1%)	2 (7,1%)	0,774
III тип	12 (27,3%)	1 (3,6%)	0,017

Сокращение: CILCA — common origin of the innominate and left carotid artery (единое устье для брахиоцефального ствола и левой общей сонной артерии).

сосудов дуги аорты, кроме CILCA (например, arteria lusoria, изолированная позвоночная артерия и др.). Вместе с тем стоит отметить, что в группе CILCA статистически значимо чаще была диагностирована гипертоническая болезнь ($p=0,041$).

Учитывая данные МСКТ-ангиографии у пациентов обеих анализируемых групп, кроме аневризмы тубулярного отдела восходящей аорты была отмечена ди-

латация корня аорты. При этом размеры дуги аорты не превышали нормальные значения (табл. 2). Стоит отметить, что размеры грудной аорты на всех анализируемых уровнях не имели статистически значимых межгрупповых различий.

В ходе измерения длины сегментов грудной аорты были обнаружены следующие особенности. При сопоставимом между группами значении длины корня аорты общая длина восходящей аорты (от аортального клапана до БЦС) была значимо длиннее в группе No CILCA (113 [89; 144] мм vs 108 [63; 143] мм, $p=0,021$) за счет тубулярного отдела восходящей аорты (86 [63; 123] мм vs 82 [40; 103] мм, $p=0,018$). Длина дуги аорты была незначимо длиннее у пациентов с вариантной анатомией БЦС ($p=0,355$).

Анализируя тип дуги аорты, было отмечено, что у пациентов с CILCA превалировал I тип по сравнению с пациентами группы No CILCA (89,3% vs 63,6%, $p=0,036$) (табл. 3). Также было выявлено, что у паци-

ентов с нормальной анатомией БЦС чаще диагностировали III тип дуги аорты (27,3% vs 3,6%, p=0,017). Распределение II типа дуги аорты было одинаковым у пациентов обеих групп.

Обсуждение

Несмотря на достигнутые в последние годы результаты по снижению летальности от таких аорто-ассоциированных событий, как острое расслоение/разрыв аорты, вопрос профилактики этих состояний до сих пор не решен [1]. В связи с этим рассматриваются разные подходы к преодолению этой проблемы. Одно из центральных мест в этом занимает многофакторная модель оценки рисков, в которой важная роль в определении показаний для хирургического вмешательства, как и прежде, отведена размеру аорты [7-9]. Согласно современных рекомендаций показанием для реконструктивных вмешательств на восходящем отделе и дуге аорты является ее диаметр >55 мм при отсутствии известных генетических синдромов [1, 10]. В то же время в ряде работ было показано, что именно такой порог диаметра аорты может быть несовершенным предиктором аортальной катастрофы. По данным Mansour AM, et al. [11], >80% случаев расслоения восходящей аорты развиваются при меньшем размере ("aortic size paradox"). Также Tozzi P, et al. установили, что при пороге 55 мм возможность профилактического протезирования восходящей аорты исключается у 99% пациентов с состоявшимся расслоением аорты [12]. Учитывая эти данные и собственный опыт, Ziganshin BA, et al. [13] считают возможным использовать парадигму раннего вмешательства на восходящей аорте уже при диаметре 50 мм, особенно в центрах с большим опытом аортальной хирургии. Стоит отметить, что целесообразность данного подхода нашла отражение и в актуальных рекомендациях по ведению пациентов с аортальной патологией [1, 10].

Несмотря на важность размера аорты как предиктора развития аорто-ассоциированных осложнений в последние годы все большее внимание уделяется такому параметру, как удлинение аорты — более чувствительного показателя относительно диаметра сосуда (28% vs 4%) [3, 14, 15]. При анализе степени удлинения аорты главный фокус современных исследований сосредоточен на поиске пороговых значений, после которого возрастают риски расслоения и разрыва аорты. На основании проведенных расчетов Wu J, et al. [16] обнаружили, что удлинение восходящей аорты (от аортального клапана до устья БЦС) >115 мм ассоциировано со значительным увеличением риска развития аортальных катастроф.

В поиске фундаментального обоснования высокой специфичности длины аорты в отношении острых аортальных состояний группа итальянских авторов

провела анализ и выявила, что удлинение тубулярного сегмента восходящего отела аорты оказывает влияние и на геометрию дуги аорты, уменьшая угол между этими сегментами, т.е. изменения анатомический тип дуги аорты [17]. Авторы полагают, что угол <130 градусов между тубулярной частью и дугой аорты может быть маркером развития острого расслоения аорты типа A [18]. Вместе с тем опубликованы данные о том, что элонгация корня аорты имеет наиболее важное значение при определении риска развития острого расслоения восходящей аорты. Механизм этого состоит в том, что при удлинении корня аорты, особенно в сочетании с элонгацией тубулярной части восходящего отдела, образуется острый угол между корнем и тубулярным сегментом восходящей аорты. Вследствие этого создается зона сниженной локальной стабильности за счет высокого напряжения на стенку аорты, что является провоцирующим фактором для ее повреждения [17, 19]. Таким образом, кривизна разных сегментов грудной аорты является дополнительным диагностическим индикатором тяжести патологического процесса, который необходимо учитывать при оценке аортального статуса пациента [20].

Помимо указанных критериев в последние годы в качестве потенциального фактора развития аневризм и расслоения аорты все больше обсуждается влияние аномалий строения супрааортальных сосудов [7, 21]. Согласно эпидемиологическим данным одним из наиболее частых вариантов аномалии сосудов дуги аорты считается CILCA или так называемая "бычья дуга" (до 26,8%) [21, 22]. В одном из исследований было продемонстрировано, что частота встречаемости этого анатомического варианта у пациентов с аневризмой восходящей аорты выше относительно пациентов с нормальными размерами сосуда (24,6% vs 14%, p=0,001) [23]. Однако, недостаток убедительных данных о связи данной конфигурации сосудов дуги аорты с патологией грудной аорты побуждает к проведению дальнейших аналитических исследований.

Проведя собственный анализ геометрических параметров у пациентов с аневризмой восходящей аорты в сочетании с нормальной или вариантной анатомией БЦС, мы установили, что при сопоставимых значениях диаметра аорты на измеряемых уровнях длина некоторых аортальных сегментов различалась. Так, сегмент восходящей аорты от аортального клапана до устья БЦС был статистически значимо длиннее в группе с нормальной конфигурацией БЦС за счет тубулярного сегмента восходящего отдела. При этом превышение порогового значения длины восходящей аорты (115 мм) наблюдалось у 45,5% пациентов группы No CILCA и у 28,5% пациентов группы CILCA. Таким образом, потенциальный риск развития аорто-ассоциированных осложнений был на

17% выше у пациентов именно с нормальной анатомией БЦС. Вместе с тем стоит отметить, что у пациентов с вариантной конфигурацией БЦС наблюдалось увеличение размера и длины корня аорты, однако порог статистической значимости в нашем наблюдении не был достигнут. Della Corte A, et al. также обнаружили, что диаметр корня аорты у пациентов с вариантной анатомией БЦС был значительно больше относительно пациентов с нормальной конфигурацией БЦС. При этом авторы не отметили влияния "бычьей дуги" на длину тубулярной части и корня аорты [17].

В целом удлинение аорты обусловлено ее возрастными изменениями и половыми различиями [24, 25]. При этом степень элонгации разных сегментов аорты неодинакова. Так, в течение жизни наблюдается незначительное удлинение восходящей аорты, в то время как дуга аорты претерпевает более выраженные изменения, особенно в ее дистальной части. Следствием этого является трансформация грудной аорты (извитость и ангуляция), в основном за счет дуги аорты [26]. Так, согласно наблюдениям у людей старшего возраста чаще регистрируется III тип дуги аорты (по классификации Madhwal S, et al.), который является независимым фактором риска расслоения аорты типа B [27]. Однако в доступной литературе отсутствуют данные об анатомических взаимоотношениях между кривизной дуги аорты и строением БЦС. В настоящем исследовании мы обнаружили, что несмотря на удлинение дуги аорты в группе CILCA (58 vs 54 мм, p=0,355), III тип дуги аорты диагностировали реже относительно группы No CILCA (3,6% vs 27,3%, p=0,017).

Одним из вероятных объяснений данного распределения может быть особенность количества "точек фиксации" дуги аорты у анализируемых пациент-

тов. Так, у пациентов с "бычьей дугой" более мощное устье БЦС, вероятно, служит "якорем", препятствующим формированию ангуляции дуги аорты. В то время как у пациентов с нормальным строением БЦС наличие трех "точек фиксации" не обеспечивает необходимого совокупного контрусилия.

Не менее интересен и отмеченный нами следующий факт: несмотря на связь удлинения аорты с ее старением, элонгация дуги аорты наблюдается в более молодой группе, а именно у пациентов с "бычьей дугой". Вероятно, определенное взаимное влияние у этой категории пациентов имеет место, однако аргументированного объяснения этому факту пока не найдено. Таким образом, вследствие недостаточных и противоречивых данных о клинической роли вариантов анатомии БЦС в патогенезе аортальной патологии необходимо дальнейшее разностороннее изучение этой проблемы, главным образом с фундаментальных позиций.

Ограничения исследования. Одним из главных ограничений исследования является относительно малый объем выборки пациентов. Также выборка была ограничена только пациентами с аневризмой аорты без дополнительного анализа пациентов с нормальными размерами аорты.

Заключение

Вариантная анатомия БЦС ("бычья дуга") у пациентов с аневризмой восходящей аорты не обладает негативным профилем в отношении геометрических характеристик грудной аорты по сравнению с пациентами с нормальной анатомией БЦС.

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

Литература/References

- Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al.; EACTS/STS Scientific Document Group. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ. Eur J Cardiothorac Surg. 2024;65(2). doi:10.1093/ejcts/ezad426.
- Czerny M, Rylski B, Della Corte A, Krüger T. Decision-making to perform elective surgery for patients with proximal thoracic aortic pathology: A European perspective. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(6):2025-30. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.01.141.
- Heuts S, Adrians BP, Rylski B, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of maximal aortic diameter, length and volume for prediction of aortic dissection. Heart. 2020;106(12):892-7. doi:10.1136/heartjnls-2019-316251.
- Malakhova MV, Galyan TN, Khorrina AV, et al. Options for reducing radiation and iodine load during MSCT aortography before surgery on the aorta and aortic valve. Medical imaging. 2022;26(2):81-90. (In Russ.) Малахова М. В., Галян Т. Н., Хоррина А. В. и др. Варианты снижения лучевой и йодной нагрузки при МСКТ-аортографии перед хирургическим вмешательством на аорте и аортальном клапане. Медицинская визуализация. 2022;26(2):81-90. doi:10.24835/1607-0763-1149.
- Elefteriades JA, Sang A, Kuzmik G, Hornick M. Guilt by association: paradigm for detecting a silent killer (thoracic aortic aneurysm). Open Heart. 2015;2(1):e000169. doi:10.1136/openhrt-2014-000169.
- Madhwal S, Rajagopal V, Bhatt DL, et al. Predictors of difficult carotid stenting as determined by aortic arch angiography. J Invasive Cardiol. 2008;20(5):200-4. doi:10.1007/978-1-4614-7312-1_6.
- Anfinogenova ND, Sinitsyn VE, Kozlov BN, et al. Existing and Emerging Approaches to Risk Assessment in Patients with Ascending Thoracic Aortic Dilatation. J Imaging. 2022;8(10):280. doi:10.3390/jimaging8100280.
- Kozlov BN, Panfilov DS. Decision-making in thoracic aortic dilation: the state of the problem. Angiology and vascular surgery. 2023;29(2):157-60. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С. Принятие решений при дилатации грудной аорты: состояние проблемы. Ангиология и сосудистая хирургия. 2023;29(2):157-60. doi:10.33029/1027-6661-2023-29-2-157-160.
- Panfilov DS, Saushkin VV, Sonduiev EL, et al. Surgical treatment of ascending aortic aneurysms in men and women. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(3):108-13. (In Russ.) Панфилов Д. С., Саушкин В. В., Сондуев Э. Л. и др. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты у мужчин и женщин. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(3):108-13. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-3-108-113.
- Isseibacher EM, Preventza O, Hamilton Black II J, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;80(24):223-393. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.004.
- Mansour AM, Peterss S, Zafar MA, et al. Prevention of Aortic Dissection Suggests a Diameter Shift to a Lower Aortic Size Threshold for Intervention. Cardiology. 2018;139(3):139-46. doi:10.1159/000481930.
- Tozzi P, Gunza Z, Niclauss L, et al. Type A aortic dissection in aneurysms having modelled pre-dissection maximum diameter below 45 mm: should we implement current guidelines to improve the survival benefit of prophylactic surgery? Eur J Cardiothorac Surg. 2021;59(2):473-8. doi:10.1093/ejcts/ezaa351.
- Ziganshin BA, Zafar MA, Elefteriades JA. Descending threshold for ascending aortic aneurysmectomy: Is it time for a "left-shift" in guidelines? J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157(1):37-42. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.07.114.

14. Gulati A, Zamirpour S, Leach J, et al. Ascending thoracic aortic aneurysm elongation occurs in parallel with dilatation in a nonsurgical population. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;63(6):ezad241. doi:10.1093/ejcts/ezad241.
15. Krüger T, Oikonomou A, Schibilsky D, et al. Aortic elongation and the risk for dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;51(6):1119-26. doi:10.1093/ejcts/ezx005.
16. Wu J, Zafar MA, Li Y, et al. Ascending Aortic Length and Risk of Aortic Adverse Events: The Neglected Dimension. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(15):1883-94. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.078.
17. Della Corte A, Rubino AS, Montella AP, et al. Implications of abnormal ascending aorta geometry for risk prediction of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60(4):978-86. doi:10.1093/ejcts/ezab218.
18. Della Corte A, Lo Presti F, Saade W, et al. Acute type A aortic dissection in bicuspid versus tricuspid aortic valve patients: focus on geometrical features of the aorta. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2023;63(2). doi:10.1093/ejcts/ezac576.
19. Toba T, Mori S, Izawa Y, et al. Ascending aortic elongation and correlative change in overall configuration of the proximal aorta in elderly patients with severe aortic stenosis. *Clin Anat.* 2020;33(8):1240-8. doi:10.1002/ca.23575.
20. Salmasi MY, Pirola S, Mahuttanatan S, et al. Geometry and flow in ascending aortic aneurysms are influenced by left ventricular outflow tract orientation: Detecting increased wall shear stress on the outer curve of proximal aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2023;166(1):11-21.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.06.014.
21. Mylonas SN, Barkans A, Ante M, et al. Prevalence of Bovine Aortic Arch Variant in Patients with Aortic Dissection and Its Implications in the Outcome of Patients with Acute Type B Aortic Dissection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(3):385-91. doi:10.1016/j.ejvs.2017.12.005.
22. Kozlov BN, Panfilov DS, Petrakova EA. Association of Variant Arch Anatomy with Aortic Diseases. Minimally Invasive Cardiovascular Surgery. 2023;2(1):18-23. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Петракова Е. А. Ассоциация вариантов анатомии дуги аорты с аортальными состояниями. Минимально инвазивная сердечно-сосудистая хирургия. 2023;2(1):18-23.
23. Dumfarth J, Chou AS, Ziganshin BA et al. Atypical aortic arch branching variants: A novel marker for thoracic aortic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(6):1586-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.02.019.
24. Adriaans BP, Heuts S, Gerretsen S, et al. Aortic elongation part I: the normal aortic ageing process. *Heart.* 2018;104(21):1772-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312866.
25. Rylski B, Desjardins B, Moser W, et al. Gender-related changes in aortic geometry throughout life. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(5):805-11. doi:10.1093/ejcts/ezt597.
26. Marrocco-Trischitta MM, Rylski B, Schofer F, et al. Prevalence of type III arch configuration in patients with type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(6):1075-80. doi:10.1093/ejcts/ezz137.
27. Sun L, Li X, Li Q, et al. Morphological Features of Aortic Arch Predicting the Risk for Acute Type B Aortic Dissection. *World J Surg.* 2021;45(11):3458-66. doi:10.1007/s00268-021-06247-5.



Клинические и сывороточные факторы риска рестенозирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Еникеева А. М.¹, Газизова Л. Ю.¹, Николаева И. Е.¹, Бадыкова Е. А.¹, Лакман И. А.², Рахимова Р. Ф.¹, Черемисина К. А.³, Барабошкина А. В.³, Агледдинов Э. Ф.³, Загидуллин Н. Ш.¹

Цель. Исследование факторов риска рестенозирования коронарных артерий в ретроспективном (выявление пациентов с рестенозом) и проспективном (анализ биомаркеров) исследовании.

Материал и методы. При наблюдении были определены пациенты с коронарным стенозом в течение 7 лет после первичной установки стента. У 181 пациента, из которых 67 — с коронарным рестенозом и 114 — без него, был исследован клинико-демографический и сывороточный биомаркерный профиль пациентов.

Результаты. Частота коронарного рестеноза была значительно чаще у мужчин (82,1% и 69,3%, $p=0,047$). Для балансирования групп по полу был использован Propensity Score Matching и в результате для группы рестеноза была показана более высокая наследственная предрасположенность по сердечно-сосудистым заболеваниям ($p=0,024$), синусовый ритм ($p=0,020$), низкий сывороточный уровень аполипопротеина A1 ($p=0,048$) и высокий уровень аланинаминотрансферазы ($p=0,023$).

Заключение. Для рестенозов коронарных артерий был характерен мужской пол, синусовый ритм, наследственная предрасположенность, повышение аланинаминотрансферазы и снижение аполипопротеина A1.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный рестеноз, кардиоваскулярные события, кардиоваскулярные биомаркеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ³АО "Вектор-Бест", Новосибирск, Россия.

Еникеева А. М.* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5588-0928, Газизова Л. Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5005-7190, Николаева И. Е. — главный внештатный кардиолог Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, главный врач,

ORCID: 0000-0003-0511-9345, Бадыкова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8167-4271, Лакман И. А. — к.тех.н., зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Рахимова Р. Ф. — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2958-616X, Черемисина К. А. — к.б.н., начальник научно-производственной лаборатории, ORCID: 0000-0002-4704-0785, Барабошкина А. В. — с.н.с. отдела биохимии, ORCID: 0000-0002-4091-4697, Агледдинов Э. Ф. — д.м.н., зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6256-2020, Загидуллин Н. Ш. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

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

Апо A1 — аполипопротеин A1, АЛТ — аланинаминотрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PSM — Propensity Score Matching.

Рукопись получена 15.01.2025

Рецензия получена 23.04.2025

Принята к публикации 02.06.2025



Для цитирования: Еникеева А. М., Газизова Л. Ю., Николаева И. Е., Бадыкова Е. А., Лакман И. А., Рахимова Р. Ф., Черемисина К. А., Барабошкина А. В., Агледдинов Э. Ф., Загидуллин Н. Ш. Клинические и сывороточные факторы риска рестенозирования коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6252. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6252. EDN: JEURZG

Clinical and serum risk factors for coronary restenosis in patients with coronary artery disease

Yenikeeva A. M.¹, Gazizova L. Yu.¹, Nikolaeva I. E.¹, Badykova E. A.¹, Lakman I. A.², Rakhimova R. F.¹, Cheremisina K. A.³, Baraboshkina A. V.³, Agletdinov E. F.³, Zagidullin N. Sh.¹

Aim. To study risk factors for coronary artery restenosis in a retrospective (identification of patients with restenosis) and prospective (biomarker analysis) study.

Material and methods. Patients with coronary stenosis were identified within 7 years after primary stenting. In 181 patients (67 — with coronary restenosis, 114 — without coronary restenosis), the clinical, demographic and serum biomarker profiles of patients were studied.

Results. The incidence of coronary restenosis was significantly higher in men (82,1% and 69,3%, $p=0,047$). Propensity score matching was used to balance the groups by sex, and as a result, a higher hereditary predisposition to cardiovascular diseases ($p=0,024$), sinus rhythm ($p=0,020$), low serum apolipoprotein A1 ($p=0,048$) and high alanine aminotransferase ($p=0,023$) were shown for the restenosis group.

Conclusion. Coronary artery restenosis was characterized by male sex, sinus rhythm, hereditary predisposition, increased alanine aminotransferase and decreased apolipoprotein A1.

Keywords: coronary artery disease, coronary restenosis, cardiovascular events, cardiovascular biomarkers.

Relationships and Activities: none.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Ufa University of Science and Technology, Ufa; ³AO Vector-Best, Novosibirsk, Russia.

Yenikeeva A. M.* ORCID: 0000-0002-5588-0928, Gazizova L. Yu. ORCID: 0000-0002-5005-7190, Nikolaeva I. E. ORCID: 0000-0003-0511-9345, Badykova E. A. ORCID: 0000-0002-8167-4271, Lakman I. A. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Rakhimova R. F. ORCID: 0000-0002-2958-616X, Cheremisina K. A. ORCID: 0000-0002-4704-0785, Baraboshkina A. V. ORCID: 0000-0002-4091-4697, Agletdinov E. F. ORCID: 0000-0002-6256-2020, Zagidullin N. Sh. ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author: a.zalaldinovam@yandex.ru

Received: 15.01.2025 **Revision Received:** 23.04.2025 **Accepted:** 02.06.2025

For citation: Yenikeeva A. M., Gazizova L. Yu., Nikolaeva I. E., Badykova E. A., Lakman I. A., Rakhimova R. F., Cheremisina K. A., Baraboshkina A. V., Agletdinov E. F., Zagidullin N. Sh. Clinical and serum risk factors for coronary restenosis in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6252. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6252. EDN: JEURZG

Ключевые моменты

- Отягощенная наследственность является значимым фактором риска развития рестеноза.
- Рестеноз значительно чаще развивается у мужчин.
- Аполипопротеин A1 обладает кардиопротективным эффектом. У пациентов с рестенозом выявлено значимое его снижение.
- Значимое повышение уровня аланинаминотрансферазы у пациентов с рестенозом может быть фактором риска развития рестеноза.

Key messages

- A positive family history for cardiovascular diseases is a significant risk factor for restenosis.
- Restenosis develops significantly more often in men.
- Apolipoprotein A1 has a cardioprotective effect. In patients with restenosis, a significant decrease was revealed.
- A significant increase in alanine aminotransferase levels in patients with restenosis may be a risk factor for restenosis.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности населения. Ведущей нозологией в структуре ССЗ, ответственной за смертность и потерю трудоспособности, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Рестеноз остается значимой проблемой при коронарных внутрисосудистых процедурах. Понимание основных механизмов рестеноза было уточнено за последние 20 лет [1]. Неадекватное расширение артерий, а также эластичное растяжение артерии были отмечены в первоначальных клинических исследованиях. При анализе патологических механизмов рестеноза нужно учитывать не только толщину неоинтимы, но и патологические изменения, которые происходят в стенке сосуда и адвенции [2]. Благодаря многочисленным исследованиям, можно утверждать, что одну из главных ролей в профилактике рестеноза играет корректная установка стента, полное расправление и оптимальный диаметр стента [3, 4]. Кроме того, важным фактором риска является сложность процедуры из-за многососудистого поражения, бифуркационных поражений, поражений сосудов малого диаметра, выраженной кальцификации [5, 6].

Рестенозы в стентах значительно ухудшают прогноз ИБС. Несмотря на появление стентов с лекарственным покрытием, рестеноз внутри стента развивается по разным данным в 2-10% случаев после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. По сравнению с реваскуляризацией поражений *de novo*, лечение рестеноза стента связано с повышенной сложностью и худшими клиническими исходами. Все это обуславливает неблагоприятный прогноз течения заболевания и необходимость повторных реваскуляризаций. Исходя из этого, возрастает роль определения риска развития рестеноза. В настоящее время известные факторы риска рестеноза внутри стента можно разделить на три группы: связанные с пациентом, связанные с сосудом и связанные с процедурой. Факторы риска, связанные с пациентом, включают возраст пациента, сопутствующие заболевания

(например, сахарный диабет), генетические заболевания и системное воспаление; связанные с коронарными артериями, включают сложные кальцинированные, бифуркационные, протяженные поражения сосудов, а также поражение сосудов малого диаметра и многососудистое поражение; и, наконец, факторы риска, связанные с ЧКВ, которые включают недораскрытие стента, чрезмерную дилатацию стента, перелом стента и повреждение полимера. Предикторы рестеноза, связанные с коронарными артериями, включают сложные кальцинированные, бифуркационные, протяженные поражения сосудов, а также поражение сосудов малого диаметра и многососудистое поражение. В ряде исследований были выделены гены, связанные с развитием воспалительных процессов в сосудистой стенке и последующего рестеноза [7]. Поиск новых факторов риска, в т.ч. сывороточных, позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, используемых материалов и особенностей стентирования и амбулаторного мониторинга пациента.

Цель исследования: анализ особенностей пациентов с рестенозами в коронарных артериях в ретроспективном (выявление пациентов с рестенозом) и проспективном (анализ биомаркеров) исследовании.

Материал и методы

Дизайн исследования — комбинация ретроспективного (выявление пациентов с рестенозом коронарных артерий) и проспективного исследования (исследование биомаркеров рестеноза).

На первом этапе был проведен анализ 15 тыс. историй болезни пациентов, перенесших коронароангиографию за период с 2015 по 2020 гг в Республиканском кардиологическом центре (рис. 1). В исследование было включено 798 пациентов, у которых во время КАГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы, которые в последующем привели к проведению эндоваскулярного вмешательства — стентирования. Среди 798 пациентов были выявлены пациенты со случившимся рестенозом (516) и без рестеноза (282).

**Рис. 1.** Дизайн исследования.

На данном этапе исследования проводился статистический анализ демографических показателей, сопутствующих патологий и факторов риска.

Критерием включения явилось перенесенное первичное плановое ЧКВ, а именно стентирование коронарных артерий. Критерии невключения были следующие: возраст пациентов моложе 18 лет; ранний рестеноз и тромбоз стента (до 30 дней с момента ЧКВ); наличие трансплантированного сердца; тяжелые заболевания соединительной ткани, требующие постоянного приема глюокортикоидов и другой базисной терапии; ранее диагностированная семейная гиперхолестеринемия; онкологические заболевания, потребовавшие проведения химио- и лучевой терапии в период после проведенного ЧКВ.

На втором этапе пациенты были приглашены для анализа сывороточных биомаркеров крови. Пациенты отбирались в 2 группы по наличию и отсутствию гемодинамически значимого рестеноза. Гемодинамически значимым считался рестеноз в стенте коронарных артерий >75%, либо рестеноз в стенте левой коронарной артерии >50%, который повлек за собой потребность в рестентировании. В группу пациентов с рестенозом было отобрано при ретроспективном анализе сплошным образом 67 человек, в контрольную группу пациентов без гемодинамически значимого рестеноза — 114 пациентов. Всем пациентам первично были установлены стенты с лекарственным покрытием, такие как Calipso, Promus ELITE,

Orsiro, Xience Alpine, Resolute Integrity. Рестеноз развивался через 18,5 (13,8;26,4) мес. после стентирования. Анализ сывороточных маркеров проводился через 26,4 (21,7;31,2) мес. после наступления рестеноза. В исследование не включались пациенты с серьезными техническими осложнениями во время процедуры, такими как перелом, чрезмерная дилатация или недораскрытие стента.

Концентрация биомаркеров аполипопротеина А1 (Апо А1), аполипопротеина В, N-концевого промозгового натрийуретического пептида, цистатина С, белка, связывающего жирные кислоты, стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2, определялась с помощью иммуноферментного анализа (АО "Вектор-Бест", Россия).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России № 9 на заседании от 17.11.2021. Все больные подписали соответствующие информированное согласие на проведение обследования.

Статистический анализ. Было проведено сравнение клинико-демографических характеристик у пациентов с рестенозом (n=67) и пациентов без рестеноза (n=114). Было выявлено статистически значимое различие в распределении по полу у сформированных групп ($p=0,047$). В связи с этим для корректного сравнения групп пациентов с рестенозом и без него к 60-му мес. наблюдения после проведенного стенти-

Таблица 1

**Клинико-демографическое сравнение особенностей пациентов с ИБС
с наличием и отсутствием рестеноза коронарных артерий**

Показатели	Все пациенты (n=181) Ме (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	р-уровень
		Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	
Пол (муж./жен.), n (%)	134/47 (74,0/26)	79/35 (69,3/30,7)	55/12 (82,1/17,9)	p=0,047*
Возраст, лет	67,5 (62,0;72,0)	68 (62;72,6)	67 (62,5;71,5)	p=0,301
ИМТ, кг/м ²	29 (26,2;32)	29 (26,6;3)	28,7 (25,3;31,4)	p=0,542
Наследственность, n (%)	32 (17,7)	17 (14,9)	15 (22,4)	p=0,303
Курение, n (%)	43 (23,8)	24 (21,1)	19 (28,4)	p=0,265
Синусовый ритм, n (%)	160 (90,4)	98 (90)	62 (92,5)	p=0,071
Фибрилляция предсердий, n (%)	21 (11,9)	13 (11,4)	8 (11,9)	p=0,919
Трепетание предсердий, n (%)	17 (9,4)	10 (8,8)	7 (10,4)	p=0,892
ИМ в анамнезе, n (%)	111 (61,3)	76 (66,7)	35 (52,2)	p=0,090
АГ, n (%)	168 (92,8)	103 (90,4)	65 (97,0)	p=0,200
СД2, n (%)	44 (24,3)	28 (24,6)	16 (23,9)	p=0,675
САД, мм рт.ст.	130 (126;150)	130 (130;145,5)	130 (124;150)	p=0,675
ДАД, мм рт.ст.	84 (80;90)	84 (80;85,5)	84 (80;90)	p=0,752
ФВ ЛЖ, %	58 (48;65)	58 (46;65)	59 (49;64)	p=0,757

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

Сравнение сывороточных биомаркеров у больных с ИБС с наличием и отсутствием рестеноза коронарных артерий

Показатели	Все пациенты (n=181) Ме (Q ₁ , Q ₃) или частота (%)	Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	р-уровень
		Без рестеноза (n=114)	С рестенозом (n=67)	
Холестерин, ммоль/л	4 (3,43;4,57)	3,97 (3,52;4,55)	4,07 (3,26;4,84)	p=0,914
Триглицериды, ммоль/л	1,66 (1,17;2,34)	1,66 (1,1;2,36)	1,66 (1,24;2,23)	p=0,951
АСТ, ед./л	23,0 (18,8;30,3)	23,2 (19,0;33,0)	22,0 (18,5;29,5)	p=0,372
АЛТ, ед./л	23,8 (16,0;34,3)	25,0 (17,0;37,0)	22,0 (15,5;29,0)	p=0,152
КФК, ед./л	98 (71;161)	107 (70;167)	94 (72;145,5)	p=0,919
Мочевина, ммоль/л	6,1 (5,0;8,1)	6,2 (5,2;8,2)	5,8 (4,7;7,7)	p=0,115
КФК-МВ, ед./л	13,1 (7,9;21,9)	12,2 (7,9;22,7)	14,5 (8,4;20,9)	p=0,847
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (5,9;8,6)	6,8 (5,9;8,6)	6,7 (5,9;8,6)	p=0,994
Магний, ммоль/л	0,85 (0,77;0,92)	0,85 (0,77;0,91)	0,87 (0,78;0,95)	p=0,341
ЛНП, ммоль/л	1,83 (1,46;2,2)	1,83 (1,48;2,19)	1,81 (1,41;2,40)	p=0,675
ЛВП, ммоль/л	0,96 (0,86;1,15)	0,98 (0,89;1,12)	1,01 (0,86;1,18)	p=0,957
Апо A1, мг/дл	120 (106;142)	126 (108;143)	117 (104,5;137,5)	p=0,186
Апо B1, мг/дл	76 (60;90)	78 (62,5;89)	72 (59;96)	p=0,575
NT-proBNP, пг/мл	8,44 (0;100,3)	9,37 (0;102,66)	0	p=0,431
Тропонин I, нг/л	0,02 (0,004;0,47)	0,02 (0,01;0,06)	0,02 (0,00;0,04)	p=0,157
Миоглобин, мкг/л	12,47 (7,84;17,79)	12,3 (7,9;17,5)	12,81 (7,58;18,14)	p=0,609
Цистатин C, мг/л	1 (0,74;1,18)	1 (0,73;1,18)	0,97 (0,76;1,18)	p=0,545
СРБ, мг/л	4,28 (1,64;9,77)	4,77 (1,7;10,2)	3,39 (1,38;6,43)	p=0,129
БСЖК, нг/мл	0,18 (0,10;0,28)	0,18 (0,11;0,31)	0,18 (0,09;0,24)	p=0,428
ST2, нг/мл	15,8 (13,9;26,7)	15,4 (13,7;25,7)	15,92 (14,41;27,39)	p=0,128

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, Апо A1 — аполипопротеин A1, Апо B1 — аполипопротеин B1, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2.

рования была проведена процедура псевдорандомизации методом Propensity Score Matching (PSM), где в качестве конфаундера выступал пол пациента. Для

формирования индекса склонности попадания в группу пациентов с рестенозом и без него была оценена модель логистической регрессии с переменной, от-

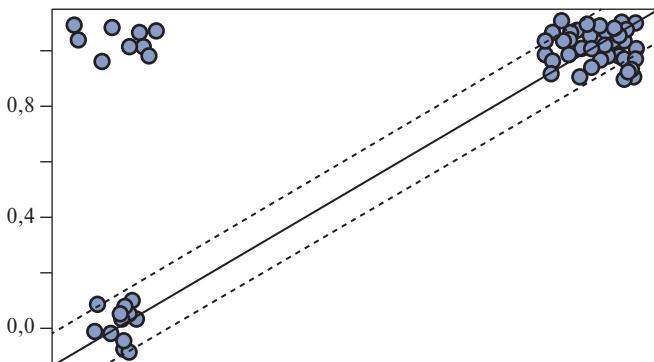
Таблица 3

Логистическая регрессия конфаундеров при проведении PSM

Конфаундер	Коэффициент	Стандартная ошибка коэффициента	z-статистика	P-уровень
Свободный член	-1,186	0,345	-3,441	<0,001**
Пол (мужской)	0,824	0,387	2,13	0,033*

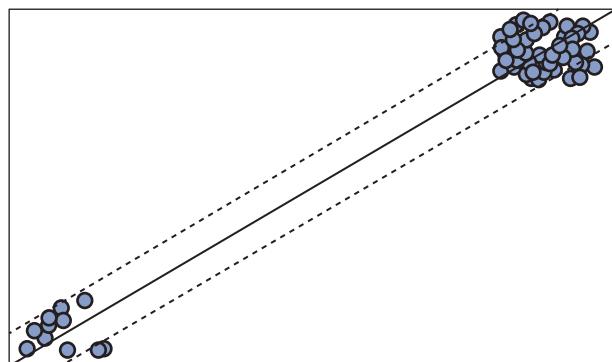
Примечание: * , ** — отличие коэффициентов от нуля при уровне значимости $p<0,05$ и $p<0,001$, соответственно.

До PSM по полу



A

До PSM по полу



B

Рис. 2. Графики eQQ Plots при сравнении распределения по полу в сформированных группах по признаку наличия рестеноза до (А) и после (Б) процедуры псевдорандомизации.

Сокращение: PSM — Propensity Score Matching.

вечающей за пол пациента, в качестве фактора влияния. В качестве способа сопоставления (мэтчинга) для выравнивания в группах применялся метод "ближайшего соседа", позволивший получить сбалансированные группы пациентов с рестенозом и без него по 66 пациентов в каждой (выравнивание по объему групп проводилось в соотношении 1:1, причем группа меньшая по объему учитывалась полностью). Качество процедуры псевдорандомизации контролировали по близости к 1 разницы в вариационном отношении.

В группах пациентов проводили сравнение клинико-демографических характеристик и показателей биомаркеров сыворотки крови, полученных в самом начале исследования. Распределение непрерывных числовых признаков представляли в виде медианы и межквартильного размаха (I квартиль; III квартиль), для категориальных признаков использовали абсолютную и относительную (в %) частоты встречаемости. Медианы непрерывных числовых признаков сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни, частоты категориальных признаков сравнивали с помощью критерия Хи-квадрат. Считали различия значимыми, если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась при уровне значимости $p<0,05$. Для наглядности сравнения уровней показателей у пациентов с рестенозом и без него строили бокс-плоты по медиане и межквартильному размаху. Для всей статистической обработки в исследовании использовали язык R.

Результаты

Проведен сбор всех необходимых данных на основе ретроспективного анализа в период с 2015 по 2020гг (выборка 5 лет). Далее пациенты вызывались для анализа сывороточных биомаркеров крови сплошным образом. В результате сплошным методом было сформировано 2 группы: 67 пациентов с рестенозом и 114 — без рестеноза. У всех отобранных пациентов исследовались кардиоваскулярные биомаркеры.

В таблице 1 представлено сравнение клинико-демографических показателей двух групп: 1 — группа пациентов без рестеноза, 2 — с рестенозом. Рестеноз гораздо чаще наблюдался у мужчин по сравнению с отсутствием рестеноза ($p=0,047$). При сравнении сывороточных биомаркеров в исследуемых группах различия выявлены не были ($p>0,05$, табл. 2).

Обе группы были проанализированы по принимающей терапии. Оценивался прием статинов, дезагрегантов, тикагрелора/клопидогрела, антикоагулянтов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов к ангиотензину 2. В обеих группах не было выявлено статистически значимого различия по частоте приема указанных групп препаратов.

Группы были несбалансированы по полу (больше мужчин в группе рестеноза ($p<0,05$)), и для получения статистически значимых результатов потребовалось проведение процедуры выравнивания (PSM). Была подтверждена гипотеза о том, что пол пациен-

Таблица 4

**Сравнение кардиоваскулярных анамнестических факторов риска
развития коронарного рестеноза после проведения PSM**

Показатели	Без рестеноза (n=66)	С рестенозом (n=66)	Р-уровень различий
	Абсолютная и относительная частота (%)		
Наследственность	3 (4,5%)	11 (16,7%)	p=0,024*
Курение	13 (19,7%)	15 (22,7%)	p=0,671
Синусовый ритм	55 (83,3%)	64 (97%)	p=0,020*,#
Фибрилляция предсердий	7 (10,6%)	7 (10,6%)	p=1,0
Трепетание предсердий	3 (4,5%)	7 (10,6%)	p=0,189
ИМ в анамнезе	40 (60,6%)	35 (53%)	p=0,380
АГ	58 (87,9%)	64 (97%)	p=0,101*
СД2	18 (27,3%)	16 (24,2%)	p=0,691

Примечание: * — различия значимы при p<0,05, # — в teste хи-квадрат выполнялась поправка на правдоподобие.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Таблица 5

Результаты сравнения клинико-демографических признаков и кардиоваскулярных биомаркеров пациентов с наличием и отсутствием рестеноза после проведения PSM

Показатели	Отсутствие рестеноза (n=66)	Наличие рестеноза (n=66)	Р-уровень различий
	Ме (Q ₁ , Q ₃)		
Возраст	66 (62;71)	67,5 (61;72)	p=0,959
ФВ ЛЖ, %	58,5 (49;64,3)	60 (48;65)	p=0,773
ИМТ, кг/м ²	28,98 (26,2;31,5)	28,85 (26,5;33,25)	p=0,337
АСТ, ед./л	22 (18,5;29,5)	23,0 (19,5;32,5)	p=0,349
АЛТ, ед./л	22 (15,5;29,0)	27,4 (19,1;37,5)	p=0,031*
КФК, ед./л	94,1 (72;145,5)	116,5 (74,0;171,8)	p=0,707
Мочевина, ммоль/л	5,8 (4,7;7,7)	6,2 (5,1;7,7)	p=0,405
КФК-МВ, ед./л	11,8 (8,4;20,8)	11,8 (8,4;20,8)	p=0,766
Холестерин, ммоль/л	3,89 (3,37;4,5)	3,89 (3,37;4,5)	p=0,613
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,1;2,24)	1,63 (1,24;2,24)	p=0,540
ЛВП, ммоль/л	0,96 (0,86;1,08)	1,0 (0,86;1,19)	p=0,279
ЛНП, ммоль/л	1,82 (1,47;2,09)	1,79 (1,41;2,41)	p=0,948
Глюкоза, ммоль/л	6,7 (5,6;8,5)	6,7 (5,9;8,6)	p=0,543
Магний, ммоль/л	0,86 (0,77;0,91)	0,87 (0,78;0,95)	p=0,393
Апо A1, мг/дл	126 (108;143)	115 (103;134)	p=0,048*
Апо B1, мг/дл	77 (63,3;86,3)	71,5 (59;96)	p=0,969
NT-proBNP, пг/мл	3,8 (0,0;62,8)	0,0 (0,0;80,16)	p=0,934
TnI, нг/л	0,018 (0,004;0,05)	0,017 (0,004;0,038)	p=0,289
Миоглобин, мкг/л	11,01 (7,28;16,19)	12,8 (7,9;18,4)	p=0,706
Цистатин C, мг/л	0,94 (0,77;1,15)	0,99 (0,78;1,18)	p=0,415
СРБ, мг/л	3,89 (1,71;9,06)	3,42 (1,48;6,54)	p=0,479
БСЖК, нг/мл	0,149 (0,098;0,267)	0,179 (0,096;0,243)	p=0,715
ST2, нг/мл	15,2 (13,7;24,1)	16,9 (14,9;27,9)	p=0,068

Примечание: * — различия значимы при p<0,05 и p<0,1, соответственно.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, Апо A1 — аполипопротеин A1, Апо B1 — аполипопротеин B1, АСТ — аспартатаминотрансфераза, БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, ИМТ — индекс массы тела, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СРБ — С-реактивный белок, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2.

тov является конфаундером, обеспечивающим смещение в результатах сравнения: результаты логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной выступает фактор наличие или отсутствие рестеноза спу-

стя 60 мес. после стентирования, а в качестве фактора влияния — пол больного, приведены в таблице 3. Процедура PSM была произведена успешно — разница в вариационном соотношении до проведения псевдо-

рандомизации составляла 0,65, после — 1. На рисунке 2 показано сравнение распределения по полу в сформированных группах по признаку наличия рестеноза до и после процедуры PSM. После проведения PSM группы по полу имели одинаковое распределение.

В таблице 4 представлены результаты сравнения частот встречаемости факторов у пациентов в новых группах после PSM с наличием и отсутствием рестеноза в период до 5 лет после стентирования. Отягощенная наследственность определялась как развитие ранних ССЗ у ближайших родственников, у мужчин до 55 лет и у женщин до 65 лет, и значимо чаще встречалась в группе с рестенозом ($p=0,024$), синусовый ритм также значимо преобладал среди пациентов с рестенозом ($p=0,020$), а по остальным признакам значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

В таблице 5 приводится результат сравнения непрерывных признаков для пациентов с наличием и отсутствием рестеноза в период до 5 лет наблюдения после процедуры "выравнивания" показателей за счет метода PSM. У пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза было отмечено повышение биомаркера аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($p=0,031$) и снижение — Аро A1 ($p=0,048$).

Обсуждение

Широкое распространение ЧКВ позволило значительно уменьшить смертность и другие неблагоприятные исходы у пациентов с ИБС. В свою очередь, использование стентов с лекарственным покрытием значительно снизило частоту развития рестенозов стентов [8]. Несмотря на это, рестенозирование коронарных артерий до сих пор остается одним из самых главных осложнений ЧКВ.

В нашем предыдущем исследовании было показано, что отягощенная сердечно-сосудистая наследственность, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертония, курение и употребление алкоголя, отмена аспирина, использование нерационально низких доз статинов, выраженные кальцинированные поражения, ≥ 3 имплантированных стентов за одно ЧКВ, длина стента ≥ 30 мм, диаметр стента < 3 мм и тандемное стентирование были факторами риска рестеноза внутри стента в течение 2 лет после ЧКВ. Мужской пол и наличие инфаркта миокарда в анамнезе также определялись как факторы риска рестеноза [9].

В данном исследовании нами было проведено сплошное обсервационное ретроспективное обследование 181 пациента с ИБС, которым первично было проведено стентирование коронарных артерий. Проведенное ретроспективное обследование спустя 60 мес. после стентирования выявило у 67 пациентов рестеноз в той же коронарной артерии, а у 114 — он отсутствовал. У всех данных пациентов исследовались клинико-демографические факторы и кардио-

васкулярные биомаркеры. При сравнении групп между собой было показано отсутствие различий между группами по всем параметрам, кроме пола ($p=0,047$). Поэтому для балансирования групп по данному показателю был использован PSM анализ. По результатам при рестенозе был показан тренд к увеличению частоты его развития при наличии генетической предрасположенности к ССЗ, но различие не было статистически значимым ($p=0,24$). Отягощенная наследственность была признана фактором риска ССЗ еще во Фремингемском исследовании, а позднее была показана значимость молекулярных/генетических механизмов атеросклероза [10], что концептуально соответствует нашим результатам. Более редкое развитие рестеноза у пациентов с фибрillationей или трепетанием предсердий в сравнении с пациентами с синусовым ритмом может быть связано с антикоагулянтной терапией у данной группы. Также, на наш взгляд, это свидетельствует о большей роли дисфункции эндотелия и нарушения коагуляции, чем о развитии атеросклероза в локации стента. В литературе описаны подобные результаты. В частности, в исследовании Wang Z, et al. (2024) сравнивались две группы пациентов после рестеноза бедренных стентов, одна из которых получала терапию аспирином и ривароксабаном, а другая — двойную дезагрегантную терапию [11]. В течение 12 мес. наблюдения было выявлено 15 случаев рецидива рестеноза, при этом в группе, получающей антикоагулянты, частота рецидивов была значимо ниже, чем в группе двойной антиагрегантной терапии ($p<0,05$).

В результате анализа кардиоваскулярных биомаркеров в сыворотке крови было выявлено статистически значимое повышение АЛТ ($p=0,031$), снижение уровня Аро A1 ($p=0,048$) у пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза. Наши результаты сопоставимы с результатами исследования Wang X, et al. (2022), где было исследовано 604 пациента с рестенозом коронарных артерий. В многофакторном логистическом регрессионном анализе была показана отрицательная взаимосвязь между уровнем Аро A1 и развитием рестеноза в коронарных стентах [12]. Кроме того, кардиопротективный эффект Аро A1 был доказан при повышении его концентрации в сыворотке крови [13]. Также в некоторых исследованиях была показана взаимосвязь между атеросклерозом и печеночной дисфункцией [14], о чем может свидетельствовать повышение АЛТ.

Заключение

Таким образом, в комбинации ретроспективного (анализ рестенозов) и проспективного (анализ биомаркеров) исследований у больных с ИБС и рестенозом коронарных артерий, было показано, что данный синдром более характерен для мужчин, чаще встречался у пациентов с наследственной предрасположен-

ностью к ССЗ и синусовым ритмом, а также у них отмечалось повышение АЛТ и снижение Аро А1 в сыворотке крови.

Литература/References

1. Aoki J, Tanabe K, Hoye A, et al. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Intervention and Therapeutics*. 2021;36(1):23-9. doi:10.1007/s12928-020-00734-7.
2. Enikeeva AM, Gazizova LYu, Gareeva DF, et al. Predictors of coronary in-stent restenosis. *Bulletin of clinical medicine*. 2023;6(4):83-9. (In Russ.) Еникеева А.М., Газизова Л.Ю., Гареева Д.Ф. и др. Факторы риска коронарного рестеноза. Вестник современной клинической медицины. 2023;16(4):83-9. doi:10.20969/VSKM.2023.16(4).83-89.
3. Shames DV, Galyavich AS, Galeeva ZM, et al. The predictive value of preprocedural laboratory data in patients with coronary artery restenosis in various types of stents. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(3):54-9. (In Russ.) Шамес Д.В., Галявич А.С., Галеева З.М. и др. Предсказательная ценность препроцедурных лабораторных данных у пациентов с рестенозами коронарных артерий в различных типах стентов. Российский кардиологический журнал. 2019;(3):54-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-3-54-59.
4. Omar A, Pendyala LK, Ormiston JA, et al. Review: Stent fracture in the drug-eluting stent era. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016;17(6):404-11. doi:10.1016/j.carrev.2016.06.002.
5. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1150-E1162. doi:10.21037/jtd.2016.10.93.
6. Mazaev VP, Komkov AA, Ryazanova SV. Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neointimal proliferation in stented coronary arteries with developing restenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(5):64-9. (In Russ.) Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(5):64-9. doi:10.15829/1728-8800-2016-5-64-69.
7. Shahsanaei F, Gharibzadeh A, Behrooj S, et al. A systematic review and bioinformatic study on clinical, paraclinical, and genetic factors predisposing to stent restenosis following percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;14;24(1):304. doi:10.1186/s12872-024-03955-3.
8. Shlofmitz E, Case BC, Chen Y, et al. In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis. *Cardiovasc Revasc Med*. 2021;33:62-7. doi:10.1016/j.carrev.2021.06.004.
9. Enikeeva AM, Gazizova LY, Buzaev IV, et al. Prediction of in-stent restenosis based on systematic and retrospective analyses. *Global Translational Medicine*. 2024;3(4):4957. doi:10.36922/gtm.4957.
10. Naylor M, Brown KJ, Vasan RS. The Molecular Basis of Predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Circ Res*. 2021;128(2):287-303. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.315890.
11. Wang Z, Sheng L, Gu H, et al. Rivaroxaban and Aspirin in Drug-Coated Balloon Angioplasty for Femoropopliteal In-Stent Restenosis: A Retrospective Cohort Study. *Ann Vasc Surg*. 2024;108:338-45. doi:10.1016/j.avsg.2024.05.031.
12. Wang X, Zhang M, Cheng J, et al. Association of serum apoA-I with in-stent restenosis in coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):355. doi:10.1186/s12872-022-02762-y.
13. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, et al. APOA1: a Protein with Multiple Therapeutic Functions. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(3):11. doi:10.1007/s11883-021-00906-7.
14. Jamalinia M, Zare F, Noorizadeh K, et al. Systematic review with meta-analysis: Steatosis severity and subclinical atherosclerosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024:445-58. doi:10.1111/apt.17869.

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



Кардиохирургические операции у пациентов с новообразованиями легких: локальный опыт Краснодарского края

Татаринцева З. Г.^{1,2}, Барбухатти К. О.^{1,2}, Халафян А. А.³, Акиньшина В. А.³, Космачева Е. Д.^{1,2}, Синельникова М. Г.²

Цель. Сравнить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с новообразованиями лёгкого с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), потребовавшей реваскуляризация миокарда, с реваскуляризованными пациентами без образования в легком.

Материал и методы. В работу вошло изучение результатов обследования, лечения и наблюдения за 30345 пациентами, прооперированными в плановом порядке в ГБУЗ "Научно-исследовательском институте — Краевой клинической больнице № 1 им. проф. С. В. Очаповского" в период с 01.01.2015 по 01.06.2024. Из них 21909 пациентов имели диагноз стабильной ИБС в возрасте от 28 до 90 лет (средний возраст больных составил 64,1±12,4 года) и 9426 была выполнена реваскуляризация миокарда методом аортокоронарного шунтирования (АКШ). Было сформировано 2 группы пациентов: группа А — пациенты с ИБС и верифицированным по данным компьютерной томографии органов грудной клетки новообразованием легкого, которым выполнено симультанное оперативное вмешательство (АКШ + резекция легкого) (71 человек); группа Б — пациенты с ИБС без опухоли легкого, которым выполнено изолированно АКШ, выбранная при помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (154 пациента).

Результаты. У пациентов из группы А чаще наблюдались внутригоспитальные осложнения (острая сердечная недостаточность 6,86% vs 2,6%, p=0,02; нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий 15,49% vs 4,55%, p=0,005; пневмония 16,9% vs 4,55%, p=0,002; тромбоз шунтов 2,82% vs 0%, p=0,04; сепсис 8,45% vs 1,3%, p=0,007), что закономерно привело к увеличению длительности пребывая в стационаре (15,06±8,69 vs 9,36±8,26 дней, p<0,001). В группе А умерло на госпитальном этапе наблюдения 2 пациента по причине тромбоза шунта, а в группе Б не умер ни один пациент, однако данный показатель не достиг статистической значимости (p=0,06). В отдаленном периоде наблюдения (6 мес. — 6 лет) выявлена высокая летальность у пациентов из группы А по причине прогрессирования онкологического процесса, тогда как сердечно-сосудистая смертность и ишемические события были сопоставимы в обеих группах. Кроме того, прогноз пациентов зависел от гистологической характеристики опухоли и, предсказуемо, лучшая долгосрочная выживаемость была у пациентов с доброкачественными новообразованиями легких, а также с adenокарциномой легкого.

Заключение. Наши результаты имеют важные последствия для практикующего хирурга, поскольку они улучшают его процесс принятия решения о типе реваскуляризации. Однако необходимы дальнейшие исследования факторов, лежащих в основе принятия решения о проведении АКШ у онкологических больных, влияния восприятия прогноза рака пациентом и врачом и факторов, связанных с выживаемостью после АКШ среди онкологических больных.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, реваскуляризация миокарда, новообразование легкого, рак легкого, опухоль легкого, резекция легкого.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского Края, Краснодар;

²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар; ³ФГБОУ ВО Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия.

Татаринцева З. Г.* — к.м.н., зав. отделением кардиологии, ассистент кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Барбухатти К. О. — д.м.н., профессор, кардиохирург, зав. отделением кардиохирургии, зав. кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6403-3299, Халафян А. А. — д.т.н., профессор кафедры прикладной математики, ORCID: 0000-0002-1394-3011, Акиньшина В. А. — к.п.н., доцент кафедры прикладной математики, ORCID: 0000-0003-4136-4313, Космачева Е. Д. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной части, зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-5690-2482, Синельникова М. Г. — ординатор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): z.tatarintseva@list.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПХТ — полихимиотерапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 20.01.2025

Рецензия получена 11.03.2025

Принята к публикации 18.04.2025



Для цитирования: Татаринцева З. Г., Барбухатти К. О., Халафян А. А., Акиньшина В. А., Космачева Е. Д., Синельникова М. Г. Кардиохирургические операции у пациентов с новообразованиями легких: локальный опыт Краснодарского края. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6263. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6263. EDN: TTPSIJ

Cardiac surgery in patients with lung tumor: local experience of Krasnodar Krai

Tatarintseva Z. G.^{1,2}, Barbuhatti K. O.^{1,2}, Khalafyan A. A.³, Akinshina V. A.³, Kosmacheva E. D.^{1,2}, Sinelnikova M. G.²

Aim. To compare the immediate and long-term outcomes of surgical treatment of patients with lung tumor and concomitant coronary artery disease (CAD) requiring myocardial revascularization with revascularized patients without a lung tumor.

Material and methods. The work included data on examination, treatment and follow-up of 30345 patients who underwent elective surgery at the Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1 in the period from January 1, 2015 to June 1, 2024. In total, 21909 patients were diagnosed with stable CAD aged 28 to 90 years (mean age, 64,1±12,4 years) and 9426 underwent myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting (CABG). Two following groups of patients were formed: Group A — patients with CAD and a lung tumor verified by chest computed tomography, who underwent combined surgery of CABG and lung resection (n=71); Group B — patients with CAD without a lung tumor, who

underwent isolated CABG, selected using a random number generator due to the large number of the original cohort (n=154).

Results. Patients from group A had more frequent inhospital complications (acute heart failure 6,86% vs 2,6%, p=0,02; arrhythmias such as atrial fibrillation 15,49% vs 4,55%, p=0,005; pneumonia 16,9% vs 4,55%, p=0,002; shunt thrombosis 2,82% vs 0%, p=0,04; sepsis 8,45% vs 1,3%, p=0,007), which naturally led to an increase in hospital stay length (15,06±8,69 vs 9,36±8,26 days, p<0,001). In group A, 2 patients died during hospitalization due to shunt thrombosis, and in group B no patients died. However, this indicator did not reach statistical significance (p=0,06). In the long-term follow-up period (6 months — 6 years), high mortality was found in patients from group A due to cancer progression, while cardiovascular mortality and ischemic events were comparable in both groups. In addition, the prognosis

of patients depended on tumor histology and, predictably, the best long-term survival was in patients with benign lung neoplasms, as well as with lung adenocarcinoma. **Conclusion.** Our results have important implications for the practicing surgeon, as they will improve his decision-making process about the revascularization type. However, further studies are needed on the factors underlying the decision to perform CABG in cancer patients, the impact of patient and physician perception of cancer prognosis, and factors associated with survival after CABG among cancer patients.

Keywords: coronary artery bypass grafting, myocardial revascularization, lung cancer, lung tumor, lung resection.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ²Kuban State Medical University, Krasnodar; ³Kuban State University, Krasnodar, Russia.

Tatarintseva Z. G.* ORCID: 0000-0002-3868-8061, Barbukhatti K. O. ORCID: 0000-0001-6403-3299, Khalafyan A. A. ORCID: 0000-0002-1394-3011, Akinshina V. A. ORCID: 0000-0003-4136-4313, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482, Sinelnikova M. G. ORCID: none.

*Corresponding author:
z.tatarintseva@list.ru

Received: 20.01.2025 **Revision Received:** 11.03.2025 **Accepted:** 18.04.2025

For citation: Tatarintseva Z. G., Barbukhatti K. O., Khalafyan A. A., Akinshina V. A., Kosmacheva E. D., Sinelnikova M. G. Cardiac surgery in patients with lung tumor: local experience of Krasnodar Krai. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6263. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6263. EDN: TPPSIJ

Ключевые моменты

- Сердечно-сосудистые заболевания и рак остаются основными причинами госпитализации и смертности во всем мире. В ряде случаев оба заболевания встречаются у одного человека и требуют оперативного вмешательства.
- Во всем мире не определена хирургическая тактика ведения пациентов с сочетанием гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий и образованием легкого.
- Результаты нашего исследования важны для практикующего хирурга и кардиолога, поскольку они улучшат его процесс принятия решения о типе реваскуляризации миокарда у пациента с образованием легкого.

Key messages

- Cardiovascular diseases and cancer remain the leading causes of hospitalization and mortality worldwide. In some cases, both diseases occur in one person and require surgical intervention.
- Surgical tactics for managing patients with a combination of hemodynamically significant coronary atherosclerosis and lung tumor have not been determined worldwide.
- The study results are important for the practicing surgeon and cardiologist as they will improve his decision-making process regarding the type of myocardial revascularization in a patient with a lung tumor.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), на которую приходится почти 50% смертей от ССЗ [1]. Однако недавние данные свидетельствуют о значительном сдвиге в представлении людей с ИБС, с более высокой распространенностью среди пациентов с сопутствующим диагнозом рака, состоянием, для которого новое поколение новых иммунных и таргетных методов лечения изменило и значительно продлило жизнь. Несмотря на эти улучшенные результаты, в течение нескольких месяцев после постановки диагноза рака больные сталкиваются с почти в два раза повышенным риском развития ИБС, включая острые коронарные синдромы [2]. Этот повышенный риск еще больше усугубляется недавними достижениями в области лечения рака, включая лучевую терапию, которая значительно продлила продолжительность жизни больных раком, но часто связана с повышенным риском ССЗ [1]. У многих из этих пациентов наблюдаются все более тяжелые формы ИБС и сложные клинические сценарии. Хотя имеющие-

ся данные свидетельствуют о большей распространенности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в качестве метода выбора с целью реваскуляризации миокарда в этой популяции пациентов, частота использования аортокоронарного шунтирования (АКШ) остается в значительной степени неизвестной [1].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у онкологических больных, перенесших ЧКВ, чаще наблюдаются осложнения, такие как внутрибольничная смертность и кровотечения. Это во многом объясняется неблагоприятными последствиями современной противораковой терапии на ССЗ, а также изменениями в профиле коагуляции, наблюдаемыми при раке [3, 4]. Однако данные о клинических результатах после АКШ у пациентов с сопутствующим диагнозом рака ограничены. Кроме того, большинство рандомизированных контролируемых исследований лечения и результатов лечения ССЗ исключают пациентов с активными злокачественными новообразованиями. Более того, еще более скучны данные о клинических результатах после АКШ при конкретных типах рака или наличии метастаз.

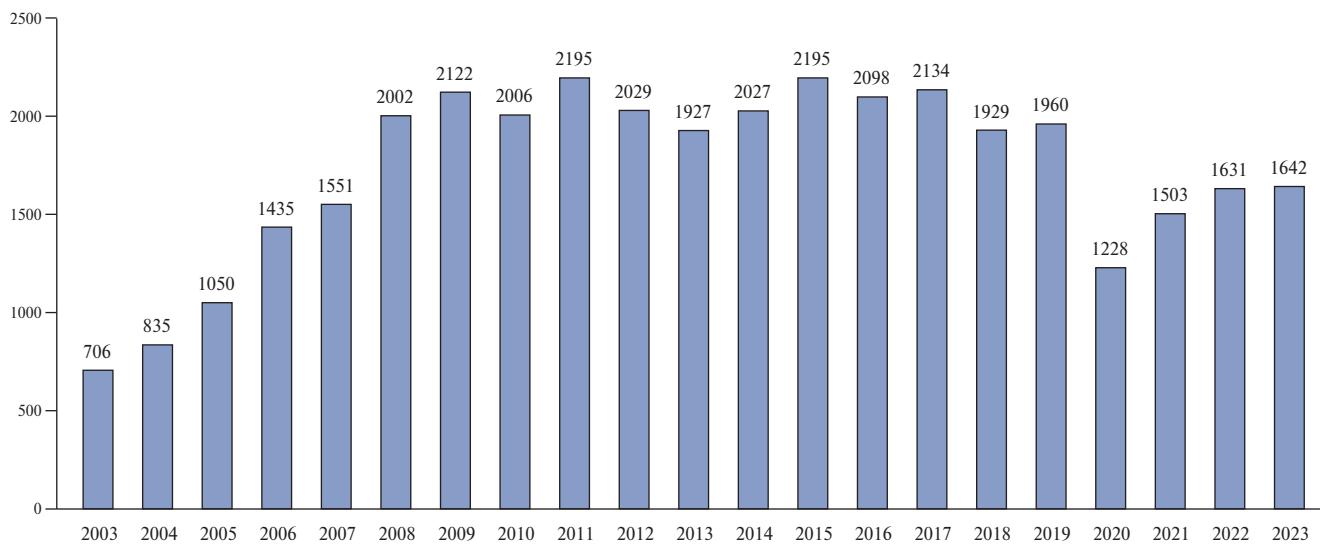


Рис. 1. Оперативная активность на открытом сердце НИИ-ККБ № 1 по годам.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Итого
ИБС	401	456	651	952	1066	1375	1610	1418	1495	1375	1263	1335	1441	1403	1317	1176	1212	743	834	964	998	23485
ППС	217	334	350	406	380	514	513	447	476	420	462	504	546	515	614	570	555	338	510	529	526	9726
ВПС	49	30	28	35	58	70	56	45	43	66	35	32	25	158	17	19	12	5	12	18	7	680
Ао	32	19	24	29	26	34	41	65	50	77	87	65	109	104	103	95	116	112	99	107	101	1495
Пр.	58	28	21	42	47	43	48	68	72	59	59	49	57	64	69	57	53	26	40	31	51	1042
ОТС	—	—	—	—	—	—	28	36	32	21	15	17	17	14	12	12	4	8	9	5	230	

Рис. 2. Динамика объема оперируемой патологии на открытом сердце.

Сокращения: Ао — аорты, ВПС — врожденные пороки сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОТС — ортопедическая трансплантация сердца, ППС — приобретенные пороки сердца, Пр. — прочие оперативные вмешательства (реконструкция левого желудочка, удаление образований из камер сердца, перикардэктомия, коррекция частичного аномального дренажа легочных вен, тромбэндартерэктомия из легочной артерии).

Цель исследования: провести сравнительный анализ ближайших и отдаленных исходов комбинированного хирургического вмешательства у пациентов с новообразованием легкого и сопутствующей ИБС, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда, относительно группы реваскуляризованных пациентов без наличия опухолевого поражения легких.

Материал и методы

Настоящая работа посвящена исследованию итогов диагностического процесса, лечебного вмешательства и последующего динамического наблюдения за пациентами, подвергшимися хирургическому лечению в плановом порядке в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения "Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского", расположенному в городе Краснодар, за временной интер-

вал с 1 января 2015г по 1 июня 2024г (оперативная активность в НИИ-ККБ № 1 с 2003г по годам представлена на рисунке 1).

Частота оперативного лечения ИБС в указанный период составила существенную долю от общего количества операций. Одним из методов хирургического лечения являлся метод АКШ, примененный также к значительной части пациентов. Динамика объема оперируемой патологии с 2003г представлена на рисунке 2.

Выбор метода реваскуляризации миокарда (АКШ или ЧКВ) зависел от индивидуальных характеристик состояния сосудистого русла каждого конкретного пациента и степени соответствия установленным стандартам рекомендаций по проведению реваскуляризационных процедур на миокард в зависимости от анатомических особенностей коронарного русла и/или предпочтений самого пациента [5, 6].

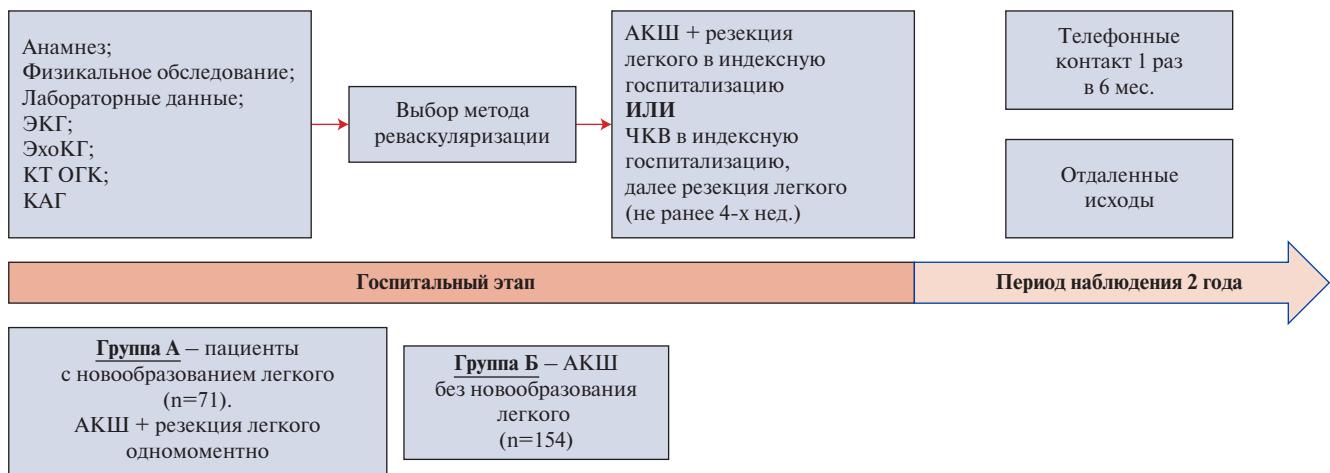


Рис. 3. Методы исследования на госпитальном этапе и этапе наблюдения.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Все пациенты были распределены на две группы: Группа А — пациенты с ИБС и верифицированным по данным компьютерной томографии органов грудной клетки новообразованием легкого, которым выполнено симультанное оперативное вмешательство (АКШ + резекция легкого) (71 человек);

Группа Б — пациенты с ИБС без опухоли легкого, которым выполнено изолированно АКШ, выбранная при помощи генератора случайных чисел в связи с многочисленностью исходной когорты (154 пациентов).

Критерии исключения:

- 1) возраст до 18 лет;
- 2) острый период инфаркта миокарда;
- 3) выраженная дисфункция клапанов на фоне ИБС;
- 4) рак с отдаленными метастазами;
- 5) неспособность пациента самостоятельно принимать решения;
- 6) декомпенсация имеющейся сопутствующей патологии (сахарный диабет, гипертиреоз, эрозивно-язвленное поражение желудка, панкреатит, гепатит, бронхо-легочные заболевания, подагра и др.);
- 7) отказ пациента от хирургического лечения.

Основная часть исследования состояла из госпитального этапа и этапа наблюдения (рис. 3). Госпитальный этап начинался от момента поступления в стационар и соответствовал периоду нахождения пациентов в стационаре. Основная цель госпитального этапа — изучение: 1) влияния образования легкого на течение стабильной ИБС в реальной клинической практике; 2) влияния новообразования легкого на краткосрочный прогноз у пациентов с ИБС; 3) влияния реваскуляризации методом АКШ на течение ИБС при сопутствующем новообразовании легкого. Оценивались острые левожелудочковая недостаточность, жизнеопасные нарушения ритма, госпитальная

letalность, тромбоэмбolicкие и геморрагические осложнения.

Этап наблюдения составил 6 мес. — 6 лет после выписки из стационара. Основная цель этапа наблюдения — изучить влияние рака легкого у пациентов с ИБС на долгосрочный прогноз. Наблюдение проводилось путём телефонных контактов с частотой 1 раз в 6 мес. с целью выявления и регистрации клинически значимых исходов: смерть от любых причин, ССЗ, инфаркт миокарда, инсульт, кровотечение, смерть по причине прогрессирования онкологического процесса.

Статистический анализ. Статистический анализ данных был выполнен с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 22. При описании количественных клинических показателей использовали среднее арифметическое и стандартное отклонения ($M \pm SD$); медиану (Me) и межквартильный размах [25%; 75%], минимальное (мин.) и максимальное (макс.) значения. Для изучения корреляционных связей вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Сравнение средних в двух независимых группах проводили при помощи критерия Манна-Уитни, при числе групп более двух применяли критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки выживаемости использовался критерий Каплана-Мейера. За критическую величину уровня значимости (p) принимали значение $<0,05$.

Результаты

При сравнении пациентов, подвергнутых АКШ, с образованием в легком и без такового выяснилось, что пациенты из группы А были достоверно моложе, чаще мужского пола, имели более отягощенный сердечно-сосудистый анамнез (чаще переносили инфаркт миокарда, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, периферический атеросклероз, хроническую

болезнь почек), по данным эхокардиографического исследования отмечался больший размер левого предсердий, а также в лабораторных показателях обращали на себя внимание достоверно большие уровни гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и фибриногена. Однако возникшая воспалительная теория у пациентов с образованиями в легких не подтвердилась и такие воспалительные маркеры, как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам и индекс системного иммунного воспаления, не отличались в сравниваемых группах (табл. 1).

У пациентов из группы А чаще наблюдались внутригоспитальные осложнения (острая сердечная недостаточность 6,86% vs 2,6%, $p=0,02$; нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий 15,49% vs 4,55%, $p=0,005$; пневмония 16,9% vs 4,55%, $p=0,002$; тромбоз шунтов 2,82% vs 0%, $p=0,04$; сепсис 8,45% vs 1,3%, $p=0,007$), что закономерно привело к увеличению длительности пребывания в стационаре ($15,06\pm8,69$ vs $9,36\pm8,26$ дней, $p<0,001$). Течение послеоперационного периода у пациентов из групп А и Б представлено в таблице 2.

Динамика летальности по годам, начиная с 2003г, при реваскуляризации миокарда методом АКШ представлена на рисунке 4.

Причины летального исхода при АКШ представлены на рисунке 5.

В группе А умерло на госпитальном этапе наблюдения 2 пациента по причине тромбоза шунта, а в группе Б не умер ни один пациент, однако данный показатель не достиг статистической значимости ($p=0,06$).

Полученные данные демонстрируют, что у больных в группе с симультанной операцией (АКШ + вмешательство на легком) чаще регистрируются различные осложнения, а также достоверно выше длительность госпитализации в стационаре по сравнению с пациентами из группы с изолированным АКШ.

В отдаленном периоде наблюдения (6 мес. – 6 лет) выявлена высокая летальность у пациентов из группы А по причине прогрессирования онкологического процесса, тогда как сердечно-сосудистая смертность и ишемические события были сопоставимы в обеих группах (табл. 3).

Сроки наступления летальности в группе А представлены в таблице 4. Средняя продолжительность жизни 10 умерших пациентов составила $31,1\pm16,31$ мес.

Всем пациентам после удаления новообразования легкого проводилось гистологическое исследование патологоанатомом. Характеристика гистологического исследования удаленных образований легких представлена в таблице 5.

Из представленных данных видно, что у пациентов из группы А чаще были распространены доброкачественные новообразования.

Кроме того, прогноз пациентов зависел от гистологической характеристики опухоли и, предсказуемо, лучшая долгосрочная выживаемость была у пациентов с доброкачественными новообразованиями легких, а также с adenокарциномой легкого (рис. 6).

Пациентам с верифицированным злокачественным новообразованием (20 человек (28,17%) проводилась полихимиотерапия (ПХТ) (15 человек из 20 с гистологической картиной рака (75%)) и выживаемость у таких пациентов была значительно ниже, чем у пациентов, которым не требовалось дополнительно химиотерапевтическое лечение (рис. 7). Необходимость проведения ПХТ в дополнении к хирургическому лечению решалась мультидисциплинарной командой, включающей онколога, торакального хирурга, химиотерапевта и патологоанатома. Из 15 пациентов, получивших ПХТ, 6 умерло в различные сроки (летальность 40%), тогда как из 5 пациентов с верифицированным раком, не потребовавшим ПХТ, летальность составила 0%, $p=0,91$ и из 51 пациента с доброкачественным новообразованием по данным патологоанатомического исследования умерло 5 пациентов (9,80%), $p=0,006$. Данные показатели не достигли статистически значимых значений ввиду малого количества пациентов в группах. Худшая выживаемость на фоне ПХТ демонстрирует прогрессирование онкологического процесса в сравнении с пациентами с доброкачественными новообразованиями в легких или пациентами со злокачественными образованиями, пролеченных радикально хирургическими методами и не потребовавшими проведения ПХТ.

Полученные данные подтверждают необходимость тщательной предоперационной оценки рисков и выбора оптимального подхода к выбору методики оперативного вмешательства. Учитывая повышенную вероятность осложнений и увеличенную продолжительность реабилитационного периода у пациентов, нуждающихся в одновременном проведении АКШ и резекции легкого, врачи-кардиологи, кардиохирурги и торакальные хирурги должны учитывать этот фактор при принятии решений о тактике лечения.

Обсуждение

Guha A, et al. в большом современном популяционном анализе, включившем 212631 пациента АКШ, из которых у 183185 (8,6%) был обнаружен сопутствующий рак, а у 14266 (0,67%) — метастатический рак, обнаружили, что, хотя общее количество ежегодных процедур АКШ с течением временем уменьшилось, относительная доля пациентов с сопутствующим раком увеличилась. Среди пациентов, перенесших АКШ с сопутствующим раком, внутрибольничная смертность не изменилась со временем. Однако доля пациентов, перенесших АКШ, осложнившееся кровотечением или ишемическим инсультом, со временем

Таблица 1

Сравнительные характеристики пациентов из групп А и Б при поступлении в стационар

Переменная	Группа А, n=71	Группа Б, n=154	p
Возраст, лет (M±SD)	63,00±12,34	67,1±8,6	<0,001
Мужчины, n (%)	60 (84,5)	106 (66,3)	0,005
Женщины, n (%)	11 (15,5)	55 (33,7)	0,005
Анамnestические данные			
ИМ в анамнезе, n (%)	25 (35,21)	16 (10)	<0,001
Хроническая сердечная недостаточность II-IV кл. по NYHA, n (%)	70 (98,60)	148 (92,5)	0,08
АГ, n (%)	68 (95,77)	102 (64,6)	<0,001
ИКЧ ≥60 пачка/лет, n (%)	38 (22)	32 (20)	0,18
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (8,45)	17 (10,6)	0,62
Периферический атеросклероз, n (%)	51 (71,83)	67 (41,9)	<0,001
СД, n (%)	12 (16,90)	59 (36,9)	0,002
Хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин, n (%)	5 (7,04)	32 (20,78)	0,01
СКФ, мл/мин/1,72 м ²	69,61±14,26	84,5±28,9	<0,001
ИМТ, кг/м ²	30,18±12,16	27,8±11,4	0,15
Данные ЭхоКГ при поступлении в стационар			
Левое предсердие, мм (M±SD)	43,72±8,13	40,60±5,06	0,006
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм (M±SD)	53,66±8,51	51,83±6,01	0,672
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	49,15±10,18	50,08±7,75	0,315
Правое предсердие, мм (M±SD)	45,04±7,48	44,69±4,19	0,640
Правый желудочек, мм (M±SD)	27,99±3,47	27,63±4,58	0,090
Максимальная толщина межжелудочковой перегородки, мм (M±SD)	12,48±2,75	11,95±2,57	0,210
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. (M±SD)	21,31±18,15	19,88±15,22	0,854
Лабораторные данные при поступлении			
Мочевина, ммоль/л (M±SD)	6,93±2,11	7,15±1,05	0,37
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	96,99±22,35	95,24±0,80	0,13
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л (M±SD)	42,26±37,66	48,65±0,95	0,054
Аланинаминотрансфераза, Ед/л (M±SD)	28,91±17,18	27,93±2,62	0,386
Холестерин общий, ммоль/л (M±SD)	4,67±1,25	4,80±2,92	0,499
ЛНП, ммоль/л (M±SD)	2,95±0,90	2,93±1,20	0,428
ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,00±0,33	1,10±1,85	0,13
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	1,99±2,5	1,59±1,45	0,64
Билирубин, ммоль/л (M±SD)	16,18±6,84	18,43±1,27	0,061
Лейкоциты, 10Е9/л	8,43±2,59	7,22±0,33	0,64
Гемоглобин, г/л (M±SD)	135,70±22,45	123,21±3,45	<0,001
Эритроциты, 10Е12/л (M±SD)	4,58±0,68	4,50±1,32	<0,001
Тромбоциты, 10Е9/л (M±SD)	240,52±70,48	213,28±2,62	0,01
Фибриноген, г/л (M±SD)	6,13±1,63	4,93±1,94	<0,001
АЧТВ, сек (M±SD)	33,16±5,92	33,71±4,51	0,16
ПТВ, сек (M±SD)	12,51±6,68	11,94±8,41	0,057
Нейтрофилы, 10Е9/л	5,26±2,10	4,37±1,44	<0,001
Лимфоциты, 10Е9/л	2,11±0,67	2,26±0,82	0,59
Нейтрофилы/лимфоциты, Ед (M±SD)	2,89±2,27	2,96±2,54	0,35
Тромбоциты/лимфоциты, Ед (M±SD)	151,70±151,03	146,84±1,97	0,99
Индекс системного иммунного воспаления, Ед (M±SD)	974,88±170,78	936,22±0,8	0,30

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИКЧ — индекс курящего человека, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПТВ — протромбиновое время, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭхоКГ — эхокардиография.

увеличилась. Более того, у онкологических пациентов не наблюдалось повышенного риска, связанного с использованием АКШ, по сравнению с пациентами без рака, за исключением рака молочной железы

и предстательной железы, у которых была более высокая распространенность сильного кровотечения, связанного с использованием АКШ. Эти результаты свидетельствуют о том, что среди отдельных пациен-

Таблица 2
Госпитальные осложнения у пациентов из групп А и Б

Показатель	Группа А, n=71	Группа Б, n=154	p
Инфаркт миокарда, n (%)	0	1 (0,65)	0,49
Острая сердечная недостаточность, n (%)	7 (9,86)	4 (2,60)	0,02
Острая почечная недостаточность, n (%)	0	1 (0,65)	0,49
Фибрилляция предсердий, n (%)	11 (15,49)	7 (4,55)	0,005
Атриовентрикулярная блокада, n (%)	1 (1,4)	0	0,14
Пневмония, n (%)	12 (16,90)	7 (4,55)	0,002
Тромбоз шунтов, n (%)	2 (2,82)	0	0,04
Сепсис, n (%)	6 (8,45)	2 (1,30)	0,007
Инсульт, n (%)	0	1 (0,65)	0,49
Кровотечение — рестернотомия, n (%)	1 (1,4)	3 (1,95)	0,77
Постгипоксическая энцефалопатия, n (%)	7 (9,86)	15 (9,74)	0,98
Анемия, потребовавшая переливание крови, n (%)	3 (4,23)	2 (1,3)	0,17
Легочное кровотечение, n (%)	1 (1,4)	0	0,14
Длительность пребывания в отделении реанимации, дни (M±SD)	4,48±5,52	3,17±3,54	0,06
Длительность пребывания в стационаре, дни (M±SD)	15,06±8,69	9,36±8,26	<0,001
Летальный исход, n (%)	2 (2,28)	0	0,06

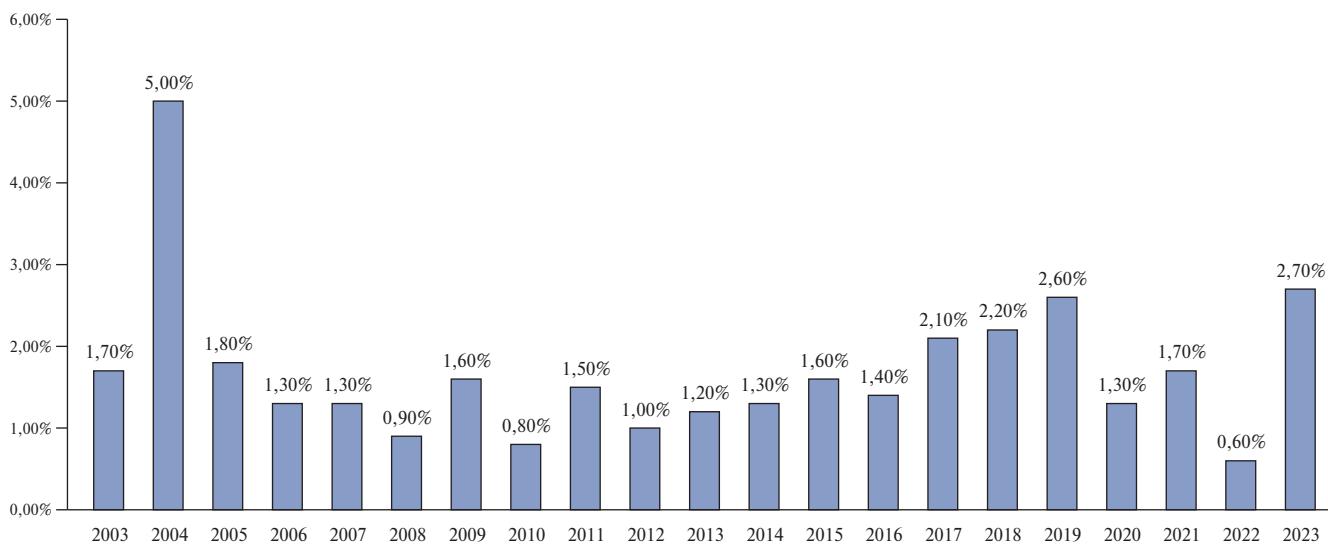


Рис. 4. Динамика летальности при АКШ по годам.

тов использование АКШ может быть эффективным даже при наличии диагноза рака [1].

Наше исследование также демонстрирует динамику снижения количества АКШ с течением времени, начиная с 2020 г. Сокращение числа пациентов с АКШ, наблюдаемое с течением времени в нашем исследовании, может быть отражением возросшего использования процедур ЧКВ как у пациентов без сопутствующего онкологического процесса, так и при раке.

Недавнее исследование показало, что у пациентов с раком, перенесших ЧКВ в Соединенных Штатах Америки, краткосрочные клинические результаты хуже по сравнению с пациентами без рака [1, 4]. Важно отметить, что у пациентов с раком, перенесших ЧКВ, как известно, повышен риск потенциальныхperi-

процедурных или внутрибольничных нежелательных явлений, таких как повышенная внутрибольничная смертность и кровотечение. Это только усугубляется потенциальными нецелевыми неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами многих современных противораковых методов лечения, а также изменениями в профиле коагуляции, наблюдаемыми при раке. Наконец, учитывая рост заболеваемости сложными формами ИБС на фоне рака, необходимы эффективные стратегии реваскуляризации для оптимизации результатов, особенно у тех, кто не подходит для ЧКВ [3, 4].

Альтернативная стратегия реваскуляризации, менее изученная при раке, — это АКШ [7]. Онкологические пациенты с ИБС и многососудистым пора-

Таблица 3**Сердечно-сосудистые события и летальность у пациентов из групп А и Б в отдаленном периоде (6 мес. – 6 лет)**

Показатель	Группа А, n=69	Группа Б, n=154	p
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	4 (5,80)	8 (5,19)	0,85
Повторные коронароангиографии по любой причине, n (%)	4 (5,80)	12 (7,79)	0,59
Чрескожные коронарные вмешательства со стентированием коронарных артерий, n (%)	4 (5,80)	7 (4,54)	0,69
Летальность от сердечно-сосудистых причин, n (%)	0	3 (1,95)	0,24
Летальность от прогрессирования онкологического процесса, n (%)	10 (14,49)	0	<0,001

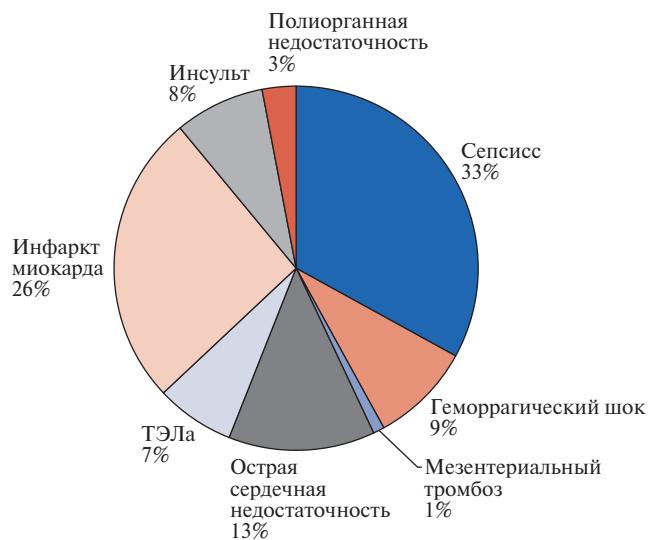
Таблица 4**Сроки наступления летального исхода в группе А**

Срок летального исхода после выписки из стационара	Количество пациентов
До 6 мес.	0
6-12 мес.	1
12-24 мес.	3
24-36 мес.	2
36 мес. – 9,5 лет	4

Таблица 5**Гистологическая картина образований пациентов из групп А**

Параметр	Группа А, n=71
Добропачественное новообразование, n (%)	51 (71,83)
Аденокарцинома, n (%)	14 (19,72)
Плоскоклеточный рак, n (%)	4 (5,63)
Метастаз из кишечника, n (%)	1 (1,41)
Метастаз из печени, n (%)	1 (1,41)

жением коронарного русла, а также пациенты с противопоказаниями к ЧКВ, такие как пациенты, не способные переносить двойную антиагрегантную терапию, часто требуют потенциального АКШ для реваскуляризации [1]. Кроме того, среди пациентов, выбравших АКШ, за последние несколько лет было зарегистрировано снижение смертности [8]. Наше исследование продемонстрировало сопоставимые показатели смертности между онкологическими и неонкологическими пациентами. Прошлые исследования показали увеличение частоты послеоперационных кровотечений, связанных с процедурой АКШ [9]. Во-первых, это может быть связано с введением в последние годы новых антикоагулянтов и антифибринолитических препаратов, которые могут снижать ишемический риск, но повышают риск кровотечения при некоторых видах рака. Во-вторых, рак груди и простаты может быть у пациентов с очень поздней стадией рака и, таким образом, иметь более высокий риск кровотечения, связанный с АКШ, по сравнению с другими типами рака. Наконец, использование противораковой терапии, специфичной для рака груди и простаты, такой как

**Рис. 5. Причины летального исхода при АКШ.****Сокращение:** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

селективный модулятор эстрогеновых рецепторов и терапия андрогенной депривации соответственно, может частично объяснить более высокий риск кровотечения, связанный с раком груди и простаты [1]. В нашем исследовании не было выявлено повышенной частоты послеоперационных кровотечений у пациентов с новообразованиями легких.

Результаты госпитализации, осложнения и предрасположенности, не отличающиеся между большинством типов рака и нераковыми, дополнительно свидетельствуют об избирательной эффективности среди этой группы населения. Различные типы рака представляют совершенно разные профили риска, и поэтому требуется больше данных для проверки влияния селективных вмешательств по типам рака. Тем не менее хирургическая реваскуляризация может оставаться сильным вариантом для пациентов со сложными ИБС и раком. Наши результаты помогут перейти к персонализированному лечению путем точной стратификации риска различных типов рака и, соответственно, выбора лучшей формы реваскуляризации. Эти результаты имеют важные последствия для практикующего хирурга, поскольку они улучшают его процесс принятия решения о типе реваскуляризации, который будет использо-

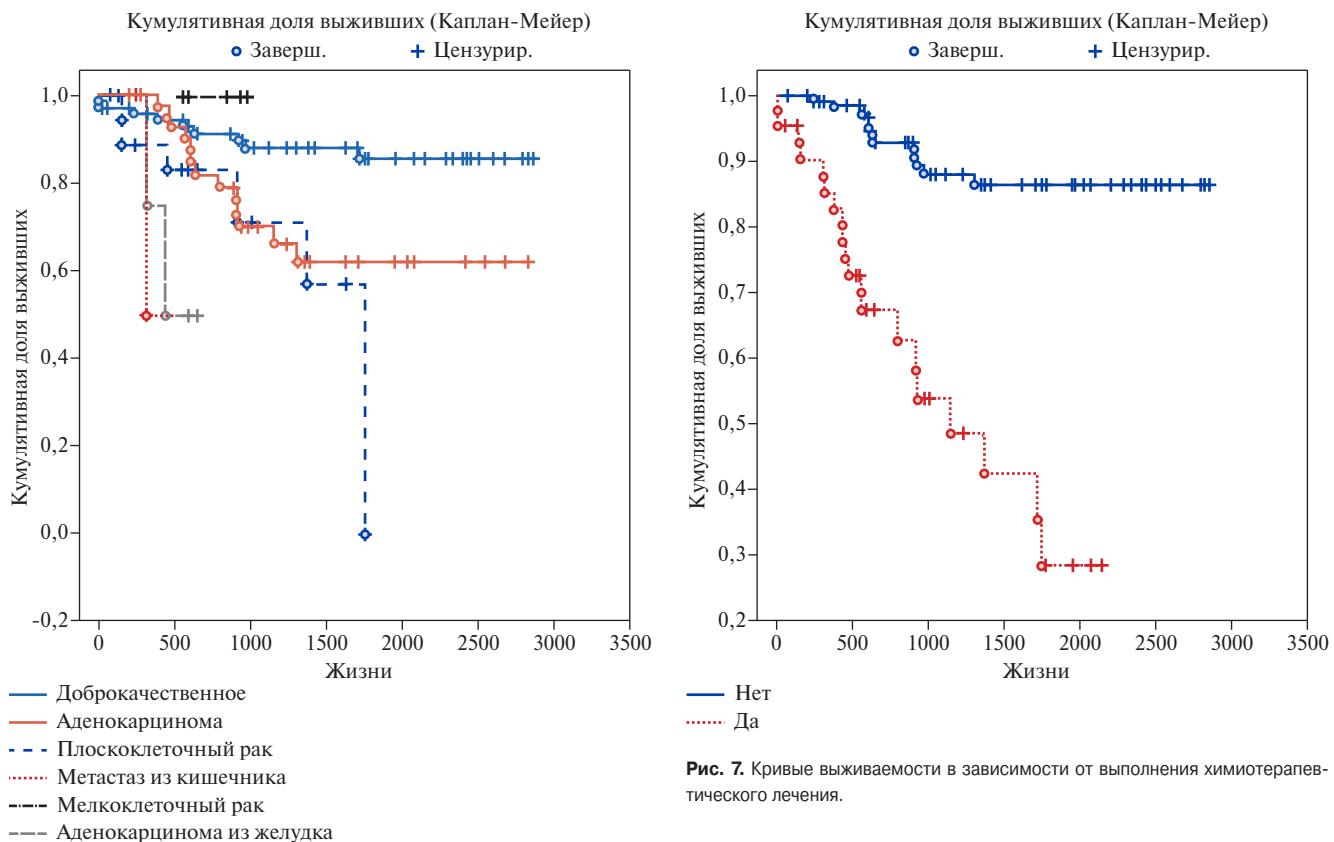


Рис. 7. Кривые выживаемости в зависимости от выполнения химиотерапевтического лечения.

Рис. 6. Долгосрочная выживаемость в зависимости от гистологической картины опухоли.

ваться надлежащим образом в этой растущей группе населения [10].

Однако необходимы дальнейшие исследования факторов, лежащих в основе принятия решения о проведении АКШ у онкологических больных, влияния восприятия прогноза рака пациентом и врачом и факторов, связанных с выживаемостью после АКШ среди онкологических больных.

Несмотря на малый объем изучаемого контингента, представленная выборка позволила выявить существенные различия в частоте осложнений, продолжительности госпитальной фазы и отдаленных результатах лечения между группой пациентов с симультанным вмешательством и контрольной группой пациентов, подвергшихся изолированному АКШ. Результаты настоящего исследования отражают специфику коморбидной популяции и требуют дальнейшего изучения в крупных многоцентровых исследованиях для подтверждения полученных выводов и разработки унифицированных подходов к ведению данной категории пациентов.

Заключение

Полученные данные демонстрируют большую частоту возникновения различных осложнений на ран-

нем госпитальном периоде после АКШ, что связано с большей инвазивностью метода и большим объемом оперативного вмешательства в сравнении с изолированным АКШ, однако данные особенности не влияют на отдаленную выживаемость пациентов по причине сердечно-сосудистых событий.

Одностадийный хирургический подход снижает общий уровень стресса и травматичности для организма пациента, предотвращает задержку начала специфического противоопухолевого лечения, улучшает функциональные возможности миокарда и повышает шансы на успешное удаление первичного очага опухоли. В данном исследовании продемонстрировано, что такая стратегия не ухудшает отдаленный сердечно-сосудистый прогноз пациентов и дает шансы на минимизацию риска рецидива и распространения опухолевых клеток, в связи с чем данный метод можно применять в рутинной клинической практике.

Необходимы дальнейшие исследования факторов, лежащих в основе принятия решения о проведении АКШ у пациентов с новообразованиями в легких, т.к. остается высокая летальность по причине прогрессирования онкологического процесса у данных пациентов.

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

Литература/References

1. Guha A, Dey AK, Jneid H, Addison D. Acute Coronary Syndromes in Cancer Patients. *European heart journal*. 2019;40:1487-90. doi:10.1093/eurheartj/ehz267.
2. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133:781-9. doi:10.1182/blood-2018-06-860874.
3. Al-Hawwas M, Tsitlakidou D, Gupta N, et al. Acute Coronary Syndrome Management in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:78. doi:10.1007/s11912-018-0724-8.
4. Potts JE, Iliescu CA, Lopez Mattei JC, et al. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *European heart journal*. 2019;40:1790-800. doi:10.1093/eurheartj/ehy769.
5. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619. doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
6. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(3):e4-e17. doi:10.1161/CIR.0000000000001039.
7. Gerasimov SS, Davydov MI, Davydov MM. Modern strategy of surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. *Russian journal of oncology*. 2018;23(3-6):120-8. (In Russ.) Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский онкологический журнал*. 2018;23(3-6):120-8. doi:10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128.
8. Serebryanskaya MV, Gerasimov SS, Buziashvili Yul, et al. Comparative analysis of the results of surgical treatment for patients with lung cancer and concomitant coronary heart disease after prophylactic myocardial revascularization and for patients with lung cancer without CAD. *Moscow Surgical Journal*. 2023;(3):104-15. (In Russ.) Серебрянская М.В., Герасимов С.С., Бузиашвили Ю.И. и др. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения больных раком лёгкого с сопутствующей ИБС после профилактической реваскуляризации миокарда и больных раком лёгкого без ИБС. *Московский хирургический журнал*. 2023;(3):104-15. doi:10.17238/2072-3180-2023-3-104-115.
9. Gerasimov SS, Serebryanskaya MV, Davydov MI, et al. Results of surgical treatment of patients with lung cancer with concomitant coronary heart disease. *Practical oncology*. 2023;24(1):80-93. (In Russ.) Герасимов С.С., Серебрянская М.В., Давыдов М.И. и др. Результаты хирургического лечения больных раком легкого с сопутствующей ИБС. *Практическая онкология*. 2023;24(1):80-93. doi:10.31917/2401080.
10. Reshetov AV, Elkin AV, Nikolaev GV, Stepanov SS. Surgical treatment of lung cancer in patients with coronary artery surgery. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(1):60-4. (In Russ.) Решетов А.В., Елькин А.В., Николаев Г.В., Степанов С.С. Хирургическое лечение рака легкого у больных, перенесших операции на коронарных артериях. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(1):60-4. doi:10.24884/0042-4625-2021-180-1-60-64.



Результаты хирургического лечения обструктивного тромбоза протеза аортального клапана

Сурков В.А., Князев Р.С., Давлетбаева А.И., Николаева И.Е., Щелоков М.В.

Цель. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения обструктивного тромбоза протеза аортального клапана (АК).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных с диагнозом тромбоз протеза АК за период с 2010 по 2023гг. В послеоперационном периоде у 49 пациентов был диагностирован тромбоз протезированного АК и выполнена повторная операция. Хранение и подсчет всех данных производился в SPSS 26 (2019г) и MS Excel, Word 2016г. Данные выражаются как средние значения, стандартные отклонения или медианы. Одномерный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Для непараметрических данных критерий Крускала-Уоллиса. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера.

Результаты. Время искусственного кровообращения и время пережатия аорты при проведении тромбэктомии было достоверно ниже, чем у пациентов с репротезированием ($84,5 \pm 65,1$ мин, $130,6 \pm 36,3$ мин, $P < 0,05$ и $37,2 \pm 14,2$ мин, $93,7 \pm 23,1$ мин, $P < 0,05$, соответственно). Среднее время нахождения в отделении реанимации при тромбэктомии составило $2,68 \pm 1,6$ дня, при репротезировании $6,8 \pm 6,4$ дня ($P > 0,05$). В раннем и позднем послеоперационном периоде не выявлено различий в показателях максимального и среднего трансаортального градиентов у пациентов в обеих группах. Госпитальная летальность составила 14,3% ($n=7$). Операционная летальность составила 4,1% ($n=2$). Госпитальная летальность была выше в группе тромбэктомии, однако различия не были достоверными. Пятилетняя выживаемость при репротезировании АК составила 82%, в группе тромбэктомии — 70% с учетом госпитальной летальности.

Заключение. Результаты тромбэктомии протеза АК в раннем и позднем периодах сопоставимы с результатами репротезирования АК. Тромбэктомия представляет собой более быстрый и простой хирургический метод восстановления функции искусственного клапана сердца, по сравнению с его репротезированием. Выбор тактики хирургического вмешательства должен основываться на интраоперационной оценке клапана.

Ключевые слова: тромбоз протеза аортального клапана, репротезирование, тромбэктомия, кардиохирургия, искусственные клапаны сердца, антикоагулянты.

Отношения и деятельность: нет.

ГБУЗ Республика Кардиологический центр, Уфа, Россия

Сурков В.А. — д.м.н., зав. отделением кардиохирургии № 2, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6059-2816, Князев Р.С.* — врач стажер кардиохирургического отделения № 2, ORCID: 0009-0003-2426-2347, Давлетбаева А.И. — к.м.н., врач кардиолог кардиохирургического отделения № 2, ORCID: 0000-0002-4759-0672, Николаева И.Е. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-6646-302X, Щелоков М.В. — врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, ORCID: 0000-0002-9815-2146.

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

АК — аортальный клапан, ИК — искусственное кровообращение, МНО — международное нормализованное отношение, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 10.12.2024

Рецензия получена 10.02.2025

Принята к публикации 27.05.2025



Для цитирования: Сурков В.А., Князев Р.С., Давлетбаева А.И., Николаева И.Е., Щелоков М.В. Результаты хирургического лечения обструктивного тромбоза протеза аортального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6214. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6214. EDN: SOYGOS

Outcomes of surgical treatment of obstructive prosthetic aortic valve thrombosis

Surkov V.A., Knyazev R.S., Davletbaeva A.I., Nikolaeva I.E., Shchelokov M.V.

Aim. Comparative analysis of the outcomes of surgical treatment of obstructive prosthetic aortic valve thrombosis (OPVT).

Material and methods. This retrospective analysis of medical records of patients diagnosed with OPVT was performed for the period from 2010 to 2023. In the postoperative period, 49 patients were diagnosed with OPVT and underwent resurgery. Storage and calculation of all data was performed in SPSS 26 (2019) and MS Excel, Word 2016. Data are expressed as mean values, standard deviations or medians. Univariate analysis was performed using Student's t-test for parametric data. For nonparametric data, the Kruskal-Wallis test was used. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier curves.

Results. Cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamp durations were significantly lower than in patients with repeat grafting ($84,5 \pm 65,1$ min, $130,6 \pm 36,3$ min, $P < 0,05$ and $37,2 \pm 14,2$ min, $93,7 \pm 23,1$ min, $P < 0,05$, respectively). Mean intensive care unit stay after thrombectomy was $2,68 \pm 1,6$ days, while after resurgery — $6,8 \pm 6,4$ days ($P > 0,05$). In the early and late postoperative periods, no differences were found in the maximum and mean transaortic gradients in patients in both groups. Inhospital mortality was 14,3% ($n=7$). Operative mortality was 4,1% ($n=2$). Inhospital mortality was higher in the thrombectomy group, but the differences were not significant. Five-year survival after repeated AV replacement was 82%, and in the thrombectomy group — 70% taking into account inhospital mortality.

Conclusion. The results of prosthetic AV thrombectomy in the early and late periods are comparable with repeat AV replacement data. Thrombectomy is a faster and simpler surgical method for restoring the artificial heart valve function, com-

pared with repeat replacement. The choice of surgical strategy should be based on the intraoperative valve assessment.

Keywords: prosthetic aortic valve thrombosis, repeat replacement, thrombectomy, cardiac surgery, artificial heart valves, anticoagulants.

Relationships and Activities: none.

Republican Cardiology Center, Ufa, Russia.

Surkov V.A. ORCID: 0000-0002-6059-2816, Knyazev R.S.* ORCID: 0009-0003-2426-2347, Davletbaeva A.I. ORCID: 0000-0002-4759-0672, Nikolaeva I.E. ORCID: 0000-0002-6646-302X, Shchelokov M.V. ORCID: 0000-0002-9815-2146.

*Corresponding author: rustem-knazev@mail.ru

Received: 10.12.2024 **Revision Received:** 10.02.2025 **Accepted:** 27.05.2025

For citation: Surkov V.A., Knyazev R.S., Davletbaeva A.I., Nikolaeva I.E., Shchelokov M.V. Outcomes of surgical treatment of obstructive prosthetic aortic valve thrombosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6214. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6214. EDN: SOYGOS

Ключевые моменты

- Погрешности в антикоагулянтной терапии являются основной причиной тромбоза искусственного клапана сердца.
- Результаты тромбэктомии сопоставимы с результатами репротезирования.
- Выполнение тромбэктомии можно рассматривать как операцию выбора у пациентов с высоким хирургическим риском.

Key messages

- Errors in anticoagulant therapy are the main cause of artificial heart valve thrombosis.
- The results of thrombectomy are comparable to repeat replacement.
- Thrombectomy can be considered as the intervention of choice in patients with high surgical risk.

Аортальные пороки являются одними из наиболее распространенных среди клапанных заболеваний сердца. Несмотря на развитие реконструктивной хирургии, основным способом лечения аортальных пороков сердца остается протезирование клапана. Согласно отчету НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева Минздрава России, в 2022г по поводу приобретенных пороков клапанов сердца протезирование клапанов проведено в 9850 случаях, реконструкция клапанов — в 4150 случаях [1].

Однако замена нативного клапана протезом создает возможность возникновения осложнений, которые требуют своевременной диагностики и специфического лечения. Общая частота обнаружения нарушений нормального функционирования протезов сердечных клапанов находится в интервале от 0,4 до 6,0% в год от общего количества выполненных кардиохирургических вмешательств на клапанах [2, 3].

Согласно рекомендациям ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца 2021г, экстренное протезирование клапана рекомендуется при обструктивном тромбозе протеза у тяжелых пациентов без противопоказаний к хирургическому вмешательству. Также хирургическое вмешательство следует рассматривать в случае большого (>10 мм) необструктивного тромба протеза, который осложнился эмболией или сохраняется, несмотря на оптимальную антикоагуляцию [4, 5].

Тромбоз искусственного клапана является одной из основных причин его дисфункции, а клинические проявления варьируются от случайной визуализации до кардиогенного шока [6-8].

Репротезирование является технически сложной и в большинстве случаев экстренной операцией с высоким риском осложнений и смерти. Еще одним вариантом хирургического лечения является тромбэктомия [9-15]. Однако в современных рекомендациях по лечению тромбоза протезированного клапана информация о месте тромбэктомии в лечении данной тяжелой категории пациентов отсутствует.

Таким образом, представляется актуальным исследование по изучению результатов хирургического лечения тромбоза протеза аортального клапана (АК) методом тромбэктомии.

Цель работы: сравнительный анализ результатов хирургического лечения обструктивного тромбоза протеза АК.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт больных, пролеченных в отделении кардиохирургии № 2 ГБУЗ РКЦ г. Уфа с диагнозом тромбоз протеза АК за период с 2010 по 2023 гг. В исследовании сравнивались данные дооперационного, интраоперационного и послеоперационного периодов пациентов с репротезированием и тромбэктомией протеза АК.

Статистический анализ. Хранение и подсчет всех данных производился в SPSS и MSExcel, Word 2016г. Данные выражаются как средние значения, стандартные отклонения или медианы, когда это необходимо. Одномерный анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Для непараметрических данных критерий Крускала-Уолеса. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Майера.

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

Результаты

За период с января 2010г по декабрь 2023г в ГБУЗ РКЦ выполнено 2318 операций по протезированию АК механическим протезом и 352 операции биологическим протезом. Из них в послеоперационном периоде у 49 пациентов был диагностирован тромбоз протезированного АК и выполнена повторная операция: у 29 мужчин и у 20 женщин. 5 (10,2%) больным операция выполнялась трижды, т.к. в отдаленном периоде после тромбэктомии у них развился повторный тромбоз протеза АК (рис. 1).

Возраст пациентов с тромбозом протеза АК составил 24-83 лет (средний возраст $57,4 \pm 13,7$ лет). В зависимости от тактики хирургического лечения тромбоза аортального протеза пациенты были разделены на две группы: первая группа — пациенты, которым

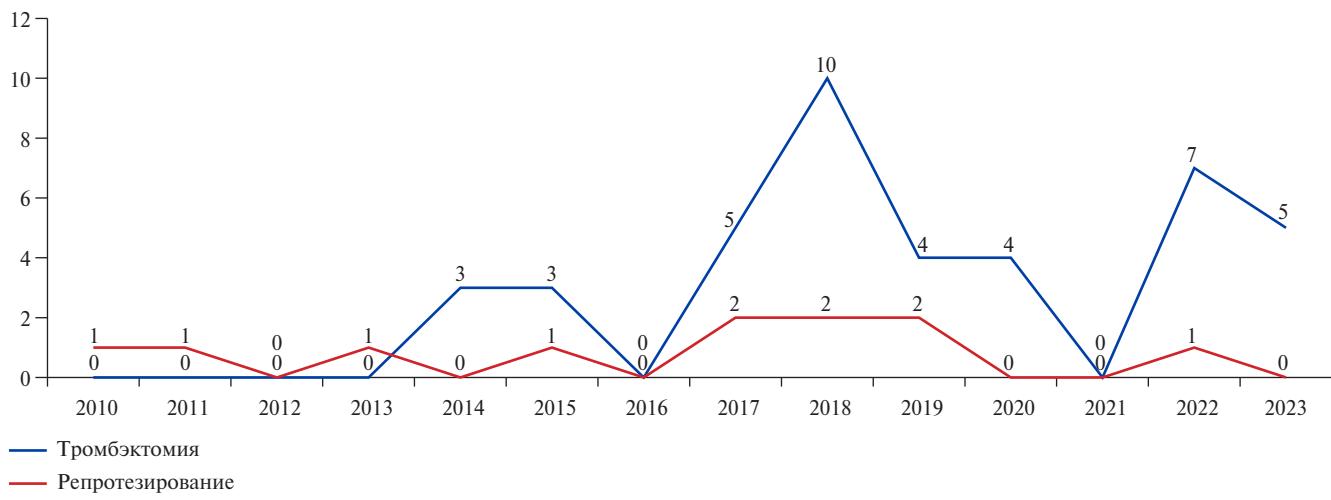


Рис. 1. Количество репротезирований и тромбэктомий протеза АК по годам.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Признак	Репротезирование, n (%)	Тромбэктомия, n (%)	P
Количество пациентов	11 (100%)	38 (100%)	
Пол, n (%)			
Мужской	8 (72,7%)	21 (55,3%)	P>0,05
Женский	3 (27,3%)	17 (44,7%)	P>0,05
Интервал между операциями, мес.	57,3±48,5		
Возраст на момент операции, лет	57,4±13,7		
Давность возникновения тромбоза, дни	18,7±9,6	19,3±14,5	P>0,05
Этиология замены нативного клапана, n (%)			
Двусторчатый АК	4 (36,4%)	5 (13,2%)	P<0,05
Склеротический порок	4 (36,4%)	20 (52,6%)	P<0,05
Ревматический порок	2 (18,1%)	8 (21%)	P>0,05
Инфекционный эндокардит	1 (9,1%)	5 (13,2%)	P>0,05
Фибрилляция предсердий, n (%)			
До первичной операции (постоянная форма)	3 (27,3%)	2 (5,2%)	P<0,05
После первичной операции (пароксизмальная форма)	0	4 (10,5%)	P>0,05
Стадия ХСН, n (%)			
1	2 (18,2%)	0	P<0,05
2A	8 (72,7%)	23 (60,5%)	P>0,05
2B	1 (9,1%)	15 (39,5%)	P<0,05
3	0	0	
Класс СН (NYHA), n (%)			
1	0	0	
2	2 (18,2%)	0	P<0,05
3	6 (54,5%)	25 (65,8%)	P>0,05
4	3 (27,3%)	13 (34,2%)	P>0,05
Сопутствующая патология, n (%)			
Гипертоническая болезнь	9 (81,8%)	32 (84,2%)	P>0,05
Сахарный диабет 2 типа	3 (27,3%)	5 (13,2%)	P<0,05
Атеросклероз ветвей дуги аорты	2 (18,2%)	7 (18,4%)	P>0,05
Варикозная болезнь нижних конечностей	1 (9,1%)	6 (15,8%)	P>0,05
Эпилепсия	1 (9,1%)	0	P<0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 (9,1%)	4 (10,5%)	P>0,05
Тромбоэмболия легочной артерии	0	1 (2,6%)	P<0,05
Ожирение	0	7 (18,4%)	P<0,05

Сокращения: АК — аортальный клапан, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

Клинические симптомы у пациентов с тромбозом аортального протеза

	Репротезирование, n (%)	Тромбэктомия, n (%)	P
Одышка	11 (100%)	36 (94,7%)	P>0,05
Слабость	9 (81,8%)	25 (65,8%)	P>0,05
Симптом стенокардии	4 (36,4%)	13 (34,2%)	P>0,05
Учащенное сердцебиение	1 (9,1%)	4 (10,5%)	P>0,05
Отек легких	0	5 (13,2%)	P<0,05
Периферические отеки	2 (18,2%)	3 (7,9%)	P>0,05

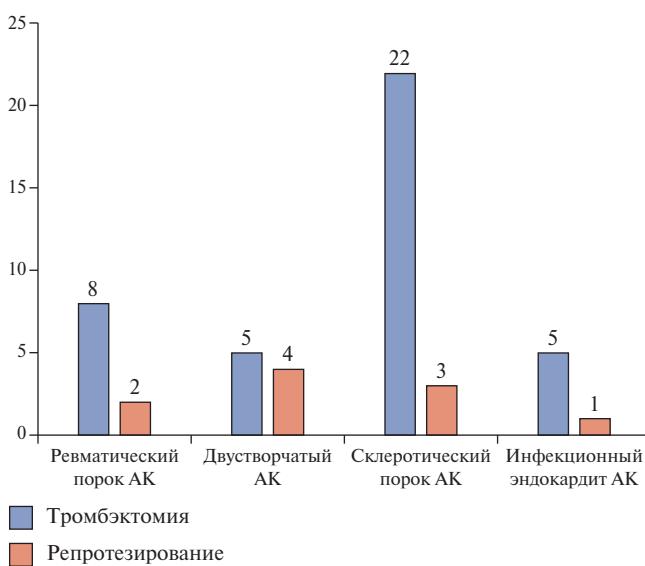


Рис. 2. Этиология порока при первичном протезировании АК.

Сокращение: АК — аортальный клапан.

было выполнено репротезирование АК ($n=11$), вторую группу составили 38 пациентов, которым была проведена тромбэктомия с протезом АК.

Временной интервал от первичной замены клапана до тромбоза протезированного клапана составил $57,3 \pm 48,5$ мес. По временному промежутку ранний тромбоз (<30 дней после первой замены клапана) случился у 1 пациента (2,04%), поздние тромбозы — у 48 (97,96%) пациентов (табл. 1). Время между возникновением клинических проявлений до диагностики тромбоза АК составило: в первой группе $18,7 \pm 9,6$ дней, а во второй группе $19,3 \pm 14,5$ дней, $P>0,05$, что позволило нам косвенно судить о времени развития тромбоза протеза.

Показанием к первичному протезированию АК в первой группе служили: склеротический порок у 4 пациентов, двусторочатый АК — у 4 пациентов, ревматический порок — у 2 пациентов, инфекционный эндокардит — у 1 пациента. Во второй группе склеротический порок диагностирован у 20 пациентов, двусторочатый АК — у 5 пациентов, ревматический порок — у 8 пациентов, инфекционный эндокардит — у 5 пациентов (рис. 2).

В первой группе при первичной операции одному пациенту совместно с протезированием АК было выполнено протезирование митрального и пластика триkuspidального клапана, одному пациенту — коронарное шунтирование.

Во второй группе одному пациенту первично была выполнена операция Бенталла-Де Боро, одному пациенту, помимо протезирования АК, — миоэктомия по Морроу, одному больному — коррекция дефекта межжелудочковой перегородки, одному пациенту был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор, двум пациентам проведено коронарное шунтирование.

При первоначальной замене клапанов использовались протезы отечественного производства Мединж, МИКС, ЛИКС, Роскардикс размерами от 19 мм до 27 мм (табл. 2).

В наше исследование включены пациенты с массивным тромбозом протеза АК, в 26,5% случаев (у 13 из 49 пациентов) тромбозу сопутствовал паннус. Кроме того, у большинства госпитализированных пациентов показатель международного нормализованного отношения (МНО) составил $>1,3$, что, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, является противопоказанием к применению тканевого активатора плазминогена. В связи с вышеизложенным, во всех случаях было принято решение о хирургическом лечении без предварительного тромболизиса. Среднее время между установкой диагноза и хирургическим лечением составило 2-17 (2; 40) ч.

Основными клиническими проявлениями тромбоза протеза АК являлись одышка, которая отмечалась у 100% (11) пациентов первой группы и у 94,7% (36) пациентов второй группы, слабость (81,8% (9) и 65,8% (25) пациентов, соответственно) и синдром стенокардии (36,5% (4) и 34,2% (13) пациентов, соответственно).

Большинство пациентов в первой группе имели 2-3 функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), а во 2 группе — 3-4 ФК. Более тяжелые стадии СН (2А, Б) и более высокий уровень ФК (3-4) чаще встречались в группе тромбэктомии.

При расчете EuroSCORE II пациенты обеих групп имели высокий риск летального исхода: в первой группе он составил $18,19 \pm 4,8\%$, во второй группе $21,9 \pm 9,7\%$, $P>0,05$.

Таблица 3

Антикоагулянтная терапия

	Репротезирование, n (%)	Тромбэктомия, n (%)	P
Исправный прием препарата	6 (54,5%)	7 (18,4%)	P<0,05
Нарушение антикоагулянтной терапии	1 (9,1%)	9 (23,7%)	P>0,05
Недостаточный контроль МНО	3 (27,3%)	10 (26,3%)	P>0,05
Нарушение терапии и контроля	1 (9,1%)	12 (31,6%)	P<0,05
МНО при поступлении, n (%)			
<2	36 (73,5%)		
2-3	8 (16,3%)		
>3	5 (10,2%)		

Сокращение: МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 4

Дооперационные эхокардиографические данные пациентов

Показатель	Репротезирование	Тромбэктомия	P
КДР ЛЖ, см	5,76±0,8	5,13±0,45	P>0,05
КСР ЛЖ, см	3,7±0,5	3,72±0,7	P>0,05
ФВ, %	57±4,7	52,25±13	P>0,05
ГД АК макс., мм рт.ст.	98±20,3	96,5±14,8	P>0,05
ГД АКср., мм рт.ст.	61,3±20,3	52,9±9,8	P>0,05

Сокращения: ГД АК макс. — максимальный градиент давления на АК, ГД АКср. — средний градиент давления на АК, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Также первичными проявлениями тромбоза аортального протеза были: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне правой задней мозговой артерии в 1 случае, тромбоэмболия в коронарные артерии у 2 пациентов, тромбоэмболия общей бедренной артерии у 2 пациентов. Все пациенты находились во 2 группе.

У 3 пациентов в первой группе и у 2 пациентов из второй группы до первичной замены клапана была постоянная форма фибрилляции предсердий. У одного пациента из группы тромбэктомии до протезирования нативного клапана случилась тромбоэмболия легочной артерии. Наличие в анамнезе факторов риска венозного и артериального тромбозов (фибрилляция предсердий, тромбоэмболия лёгочной артерии, ОНМК), возможно, являлось дополнительным фактором риска тромбоза протеза АК.

Одному больному из первой и одному больному из второй группы до операции был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор, после операции — одному больному из первой группы был также имплантирован постоянный электрокардиостимулятор, еще одному пациенту из первой группы был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

В первой группе ОНМК до повторной операции развилось у 3 пациентов. В двух случаях возник ишемический инсульт, в одном — геморрагический. Во второй группе у 2 пациентов было выявлено ОНМК по ишемическому типу.

Из анамнеза было выяснено, что 15 пациентов по разным причинам прекратили прием варфарина. Причинами

чаще служили забывчивость пациентов и опасения о вреде препарата. 12 пациентов принимали препарат, но не достигали целевых значений МНО и своевременно не корректировали дозировку варфарина. 22 пациента принимали варфарин в первоначально назначенней дозе и не контролировали уровень МНО (табл. 3).

В первой группе тромбоз протеза возникал у пациентов, которые регулярно принимали варфарин. Во второй группе пациенты в большей степени не соблюдали режим лечения, что привело к тромбозу. У большинства пациентов обеих групп наблюдалась недостаточная антикоагуляция, что характерно для возникновения тромбоза. Интересно отметить, что пациенты с длительным периодом жизни с искусственным клапаном сердца поступали с недостаточно частым контролем МНО, но при этом осознавали необходимость приема варфарина. Пациенты с небольшим опытом приема препарата сообщали о возможных побочных эффектах и самостоятельно прекращали его прием или забывали принимать, т.е. имели меньшую приверженность к лечению.

Средний уровень МНО при поступлении в стационар составил 1,8±0,68. У 8 человек показатель МНО находился в целевом диапазоне (2,0-3,0), 5 пациентов имели избыточную гипокоагуляцию (МНО >3,0), однако большинство — 36 пациентов, демонстрировали недостижение целевых уровней МНО (МНО <2,0).

Одному пациенту варфарин был временно отменен участковым врачом в связи с избыточно высоким значением МНО, в дальнейшем МНО не контролировалось.

Таблица 5
Периоперационная характеристика пациентов

	Репротезирование, n (%)	Тромбэктомия, n (%)	P
Центральное ИК	10 (90,9%)	32 (84,2%)	P>0,05
Периферическое ИК	1 (9,1%)	5 (13,2%)	P>0,05
Доступ рестернотомия	11 (100%)	38 (100%)	P>0,05
Наличие паннуса	7 (63,6%)	6 (15,8%)	P<0,05
Время ИК	130,6±36,3	84,5±65,1	P<0,05
Время окклюзии аорты	93,7±23,1	37,2±14,2	P<0,05
Размер удаленного клапана, n (%)			
19 мм	2 (18,2%)	4 (10,6%)	P>0,05
21 мм	3 (27,3%)	11 (28,9%)	P>0,05
23 мм	5 (45,4%)	14 (36,8%)	P>0,05
25 мм	1 (9,1%)	8 (21,1%)	P>0,05
27 мм	—	1 (2,6%)	P<0,05
Тип клапана, n (%)			
Двусторчатый	6 (54,5%)	37 (97,4%)	P<0,05
Дисковый	5 (45,5%)	1 (2,6%)	P<0,05

Сокращение: ИК — искусственное кровообращение.

Таблица 6
Эхокардиографические данные пациентов в раннем и позднем послеоперационном периоде

	Ранний		Поздний		P
Показатель	Репротезирование	Тромбэктомия	Репротезирование	Тромбэктомия	
КДР ЛЖ, см	5,42±0,5	5,29±0,39	5,5±0,5	5,1±0,4	P<0,05
КСР ЛЖ, см	3,9±0,6	3,75±0,6	3,8±0,6	3,5±0,5	P>0,05
ФВ, %	57,8±9,6	55,69±8,9	57±9	58,5±9,4	P>0,05
ГД АК макс., мм рт.ст.	24,75±6,3	25,6±7,5	25,3±7,5	24,1±7,5	P>0,05
ГД АК ср., мм рт.ст.	13,9±3,3	15±4,3	15±4,5	13,4±4,5	P>0,05

Сокращения: ГД АК макс. — максимальный градиент давления на АК, ГД АК ср. — средний градиент давления на АК, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Диагноз тромбоза искусственного клапана сердца был установлен при трансторакальной эхокардиографии у 5 (45,5%) пациентов в первой группе и 15 (39,5%) во второй группе, при чреспищеводной эхокардиографии: у 6 (54,5%) пациентов первой группы и 23 (60,5%) пациентов второй группы. По эхокардиографическим показателям до операции группы не имели значимых отличий (табл. 4).

Повторная срединная стернотомия была использована у 100% пациентов. При репротезировании АК в 10 случаях использовался центральный доступ для искусственного кровообращения (ИК), в 1 случае использовался периферический доступ для ИК.

В группе тромбэктомии в 32 случаях использовался центральный доступ для ИК, в 5 случаях использовался периферический доступ для ИК. После аортотомии и визуализации протеза АК принималось решение о тактике вмешательства. При тромбэктомии проводилось удаление тромбов с клапана, не задевая створок, затем проверка его функции. При репротезировании — иссечение тромбированного клапана и имплантация нового протеза. Паннус протеза встречался в первой группе в 7

случаях, во второй группе в 6 случаях. Первоначально предпринималась попытка выполнения иссечения паннуса, при невозможности достаточного иссечения производилась замена искусственного клапана (табл. 5).

Время ИК и время пережатия аорты при проведении тромбэктомии было достоверно ниже, чем у пациентов с репротезированием (84,5±65,1 мин 130,6±36,3 мин, P<0,05 и 37,2±14,2 мин 93,7±23,1 мин, P<0,05, соответственно), что может способствовать снижению операционного риска, связанного с ИК. Среднее время нахождения в отделении реанимации при тромбэктомии составило 2,68±1,6 дня, при репротезировании 6,8±6,4 дня (P>0,05).

В раннем послеоперационном периоде у 3 пациентов из первой группы и у 16 пациентов из второй группы отмечалось кровотечение, потребовавшее проведения рестернотомии и хирургического гемостаза в 3 и 6 случаях, соответственно (табл. 5).

В раннем послеоперационном периоде длительный период искусственной вентиляции был у 2 пациентов первой группы и у 5 пациентов второй группы. Острое почечное повреждение с необходимостью

Таблица 7

Послеоперационные осложнения

	Репротезирование, n (%)	Тромбэктомия, n (%)	P
Кровотечения	3 (27,3%)	16 (42,1%)	P>0,05
Рестернотомия, гемостаз	1 (9,1%)	6 (15,8%)	P>0,05
Пароксизм фибрилляции предсердий	0	4 (10,6%)	P<0,05
Длительный период искусственной вентиляции легких	2 (18,2%)	5 (13,2%)	P>0,05
Подключение заместительной почечной терапии	2 (18,2%)	5 (13,2%)	P>0,05
Мезотромбоз	0	1 (2,6%)	P<0,05
Субдуральная гематома	2 (18,2%)	0	P<0,05

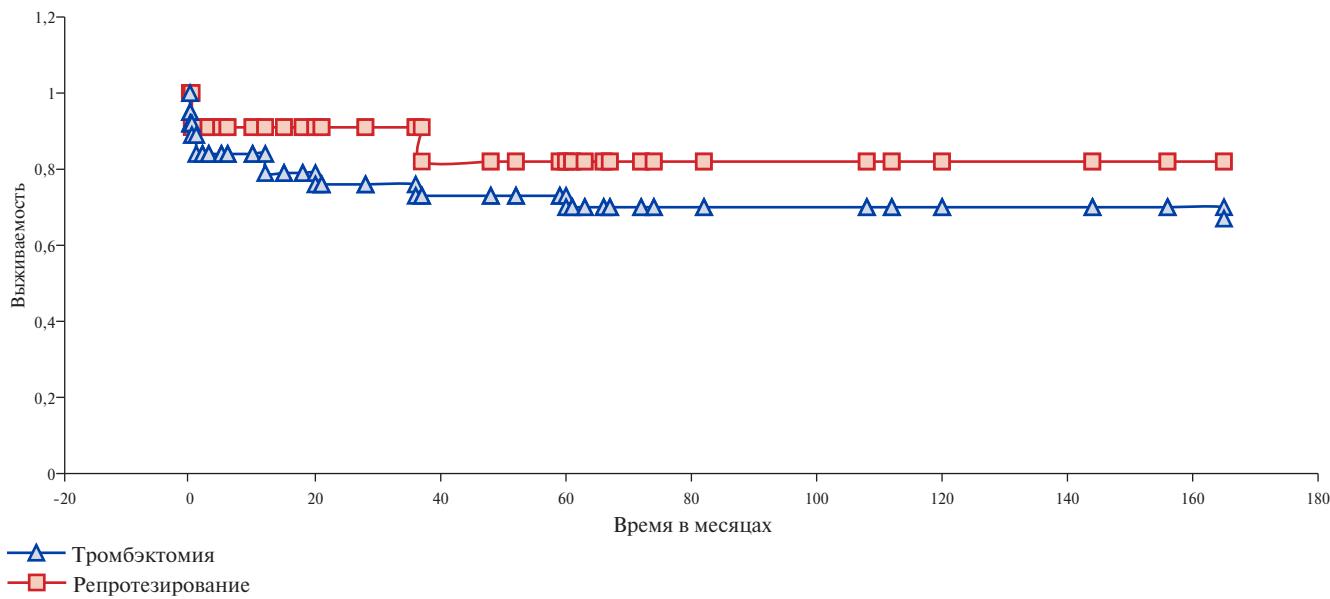


Рис. 3. Кривая выживаемости оперированных пациентов.

применения заместительной почечной терапии развились у 2 пациентов первой группы и у 5 пациентов второй. Также в первой группе у 2 пациентов возникли субдуральные кровоизлияния без дислокационного синдрома. У одного пациента на 5-е сутки после тромбэктомии развился атеротромбоз верхней брыжеечной артерии, выполнена баллонная ангиопластика. У 4 пациентов второй группы развился пароксизм фибрилляции предсердий, купированый медикаментозно. Случаев стернальной инфекции и инфекции подкожной жировой клетчатки не наблюдалось.

В раннем и позднем послеоперационном периоде не отмечалось различий в показателях максимального и среднего трансаортального градиентов у пациентов в обеих группах (табл. 6).

Госпитальная летальность составила 14,3% (n=7). Смерть 1 (9,1%) пациента наступила через 10 дней после репротезирования АК от ОНМК по ишемическому типу, развившемуся в 1-е сутки после операции. 6 (15,7%) пациентов умерли после тромбэктомии. В 5 случаях причиной смерти была острая СН. Одному пациенту был выставлен диагноз новая ко-

ронавирусная инфекция, он был переведен в специализированный инфекционный стационар для профильного лечения, где на фоне поражения легких и декомпенсации кровообращения наступила смерть.

Операционная летальность составила 4,1% (2 пациента после тромбэктомии). Один из пациентов был прооперирован в остром периоде ишемического инсульта в бассейне задней мозговой артерии в связи с нарастанием явлений СН. Второй пациент был госпитализирован и экстренно прооперирован на фоне явлений острой левожелудочковой недостаточности. Причиной смерти обоих пациентов явилась острая СН и невозможность отхода от ИК.

Госпитальная летальность была выше в группе тромбэктомии что связано, вероятно, с более тяжелым клиническим состоянием и более выраженной недостаточностью кровообращения у пациентов перед операцией. Однако отличия не достигли критерия достоверности (табл. 7).

Информация о причинах смерти в позднем послеоперационном периоде получена из единой государственной информационной системы в сфере

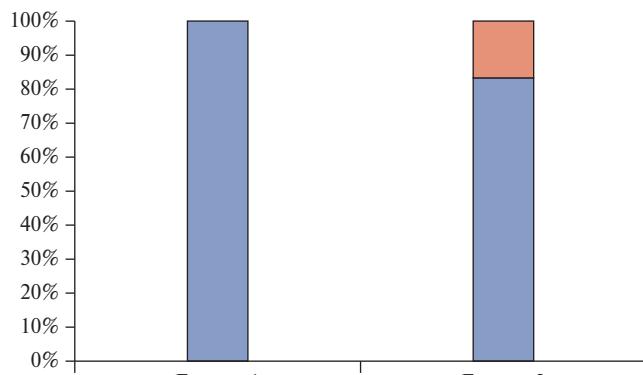


Рис. 4. Причины ранней послеоперационной летальности пациентов с тромбозом протеза АК.

Сокращения: ОГМК — острое нарушение мозгового кровообращения, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

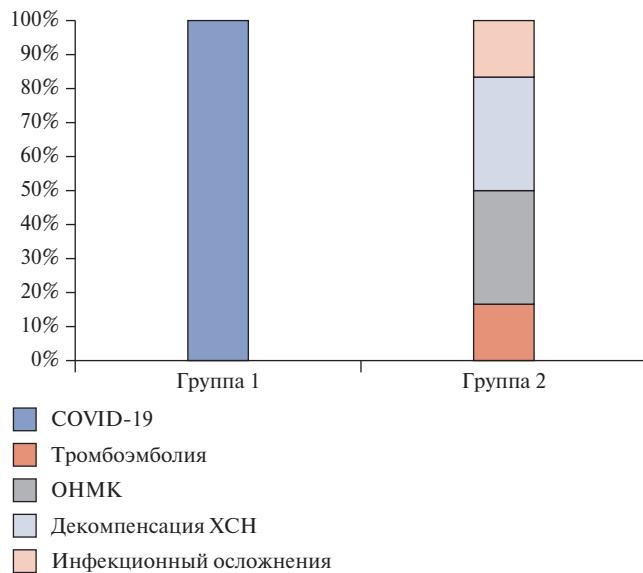


Рис. 5. Причины послеоперационной летальности пациентов с тромбозом протеза АК.

Сокращения: ОГМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

здравоохранения. Пятилетняя выживаемость при ре-протезировании АК составила 82% с учетом госпитальной летальности. В позднем послеоперационном периоде (2,9 лет) один пациент из первой группы умер в период пандемии новой коронавирусной инфекции от осложнений вирусной пневмонии.

В группе тромбэктомии пятилетняя выживаемость пациентов составила 70%. В позднем послеоперационном периоде одна пациентка скончалась из-за эмболии в правую коронарную артерию и развившегося инфаркта миокарда на фоне ретромбоза АК через 2,4 года после тромбэктомии (рис. 3-5).

Двое пациентов умерли от ОГМК по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии. Первый пациент умер спустя 2 мес. после тромбэктомии, второй через 5,9 лет. Двое пациентов скончались от декомпенсации хронической СН через год после выполнения тромбэктомии.

Одна пациентка умерла в терапевтическом стационаре от бактериальной пневмонии и, возможно, развившегося сепсиса на фоне ВИЧ инфекции на пятом году после тромбэктомии.

Обсуждение

Тромбоз протеза АК представляет собой серьёзное, потенциально смертельное осложнение после замены клапана. Клинические проявления могут сильно различаться — от случайной находки у бессимптомных пациентов до отека легких и смерти.

Тромбирование механического протеза возможно как вскоре после операции, так и в отдаленном периоде. Основным патогенетическим фактором тромбоза является субтерапевтическая антикоагуляция при несоблюдении пациентом предписанного режима антикоагулянтной терапии [9].

Трансторакальная эхокардиография является основным методом диагностики тромбоза протезированного клапана. В некоторых случаях, когда визуализация недостаточна, применяется чреспищеводная эхокардиография.

Основные варианты лечения включают тромболизис, хирургическое удаление тромба и репротезирование клапана, а также консервативную стратегию с использованием антикоагулянтной терапии.

Выбор тактики лечения тромбоза механического протеза клапана сердца требует индивидуального подхода и учитывает несколько факторов, включая локализацию тромба, его размер, клинические проявления и общее состояние пациента [9]. Также важную роль в определении оптимальной стратегии лечения имеет клинический и хирургический опыт конкретных медицинских учреждений.

Действующие рекомендации Европейского общества кардиологов по клапанной болезни сердца 2021г содержат рекомендации класса I для хирургического лечения обструктивного тромбоза механического протеза у пациентов в критическом состоянии без серьезных сопутствующих заболеваний. Тромболизис (с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена или стрептокиназы) следует рассматривать при тромбозах протезов правых камер сердца или когда операция имеет очень высокий риск или недоступна [4].

В 2022г опубликованы результаты исследования HATTUSHA, включающего 158 пациентов с обструктивным тромбозом клапанов из 8 центров: 75 пациентам проведена повторная операция по тромбэктомии или замене клапана, 83 пациентам проведена медленная и/или сверхмедленная инфузия тканевого

активатора плазминогена. Успешное снятие тромботической обструкции при тромболитической терапии было достигнуто в 90,4% случаях, что также сопровождалось более низкой 3-мес. смертностью (2,4% vs 18,7%), сниженными рисками сильного кровотечения (2,4% vs 9,3%), тромбоэмболии (2,4% vs 5,3%), а также рецидива тромбоза (2,4% vs 6,7%) по сравнению с повторной операцией. В заключении авторы говорят о необходимости проведения крупных рандомизированных исследований, сравнивающих тромболизис и хирургическое лечение у пациентов с тромбозом механических клапанов сердца [9, 16].

Однако хирургическое вмешательство неизбежно в случаях организованных тромбов, при наличии паннуса, а также при противопоказаниях к тромболизису.

Основной хирургической методикой лечения тромбоза механического клапана в настоящее время признано его репротезирование. Эта операция имеет значительные технические сложности и сопровождается длительным ИК. В процессе операции возможны серьезные повреждения окружающих тканей, таких как фиброзное кольцо, межжелудочковая перегородка и параклапанные структуры, что увеличивает риск фатальных кровотечений. Длительное использование аппарата ИК само по себе становится независимым фактором риска послеоперационных осложнений, включая развитие инсульта и респираторных нарушений, которые, в свою очередь, повышают риск летальности [14]. Показатели послеоперационной смертности при хирургическом лечении тромбоза механического клапана сердца колеблются от 4,7 до 17,5% [9].

Альтернативой репротезированию является методика тромбэктомии, однако в доступной литературе имеются немногочисленные публикации в рамках

описания случая или серии случаев, а также отсутствуют исследования, сравнивающие две эти хирургические методики [6, 10]. Преимуществом тромбэктомии может быть исключение этапа удаления ранее имплантированного протеза, что сокращает интракардиальный этап операции, а также исключает риски повреждения параклапанных структур сердца.

В связи с вышеизложенным, нам представляется актуальным совершенствование хирургических способов устранения тромбозов клапанов сердца, направленных на минимализацию травматичности и продолжительности повторных вмешательств на сердце, что должно привести к улучшению результатов хирургического лечения данного тяжелого контингента больных.

Ограничениями нашего исследования являлось малое число наблюдений и неоднородность групп, что определяет необходимость продолжения наблюдения.

Заключение

Результаты тромбэктомии протеза АК в раннем и позднем периоде сопоставимы с результатами репротезирования АК. Тромбэктомия представляет собой более быстрый и простой хирургический метод восстановления функции искусственного клапана сердца, по сравнению с его репротезированием. Исходя из нашего опыта, тромбэктомию можно рассматривать как операцию, альтернативную репротезированию для пациентов с высоким хирургическим риском. Выбор тактики хирургического вмешательства должен основываться на интраоперационной оценке состояния клапана.

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

Литература/References

- Bokeria LA, Milievskaya EB, Pryanishnikova VV. Cardiovascular surgery-2022: diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: A. N. Bakulev FSBI NMIC SSH, 2023. p. 344. (In Russ.) Бокерия Л. А., Милиевской Е. Б., Прянишникова В. В. Сердечно-сосудистая хирургия-2022: болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, 2023. с. 344. ISBN: 978-5-7982-0451-9.
- Shatov DV, Zakharyan EA. Thrombosis of prosthetic heart valve: epidemiology, etiology and pathogenesis 2017;7:155-9. (In Russ.) Шатов Д. В., Захарян Е. А. Тромбоз протезов клапанов сердца: эпидемиология, этиология и патогенез. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017;7:155-9. EDN: ZCPXJP.
- Aluru JS, Barsouk A, Saginala, K, et al. Valvular Heart Disease Epidemiology. Med. Sci. 2022;10:32. doi:10.3390/medsci10020032.
- 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5160. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC/EACTS по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5160. doi:10.15829/1560-4071-2022-5160.
- Dürrleman N, Pellerin M, Bouchard D, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004;127(5):1388-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.12.013.
- Ostrowski S, Marcinkiewicz A, Kosmider A, et al. Artificial aortic valve dysfunction due to pannus and thrombus — different methods of cardiac surgical management. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2015;12(3):199-203. doi:10.5114/ktcp.2015.54453.
- Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, et al. A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: Diagnostic and therapeutic challenges. Anatol. J. Cardiol. 2016;16(12):980-9. doi:10.14744/anatol.j.cardiol.2016.7486.
- Tadesse KD, Gebru M, Tekleab AM. Treatment outcome of patients with prosthetic stuck valves at the Cardiac Center of Ethiopia. PLoS ONE. 2023;18(4):e0284652. doi:10.1371/journal.pone.0284652.
- Soria Jiménez CE, Papulos AI, Kenigsberg BB, et al. Management of Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol. 2023;81(21):2115-27. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.412.
- Kale SB, Saksena DS, Agnihotri YC, et al. Thrombectomy with disc rotation of medtronic valves. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2003;11(4):309-13. doi:10.1177/021849230301100408.
- Musumeci L, Jacques N, Hego A, et al. Prosthetic Aortic Valves: Challenges and Solutions. Front Cardiovasc Med. 2018;5:46. doi:10.3389/fcvm.2018.00046.
- Lepilin MA, Bogachev-Prokophiev AV, Zhulkov MO, et al. Structural evolution of mechanical heart valves (review). Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2024;26(1):178-90. (In Russ.) Лепилин М. А., Богачев-Прокофьев А. В., Жулков М. О. Структурная эволюция механических моделей искусственных клапанов сердца (обзор). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024;26(1):178-90. doi:10.15825/1995-1191-2024-1-178-190.
- Ivaniv Y. Echocardiographic evaluation of heart valve prosthetic dysfunction. Heart vessels and transplantation 2018;2(1):10-6. doi:10.24969/hvt.201746.
- Klyshnikov KYU, Ovcharenko EA, Stasev AN, et al. Repeated valve replacement: approaches and devices (literature review). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(2):3377. (In Russ.) Клышиков К. Ю., Овчаренко Е. А., Стасев А. Н. Повторное протезирование клапанов сердца: подходы и устройства (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(2):3377. doi:10.15829/1728-8800-2023-3377.
- Novoselova AA, Yakushin SS. Thrombosis of Prosthetic Cardiac Valve: Difficulties of Diagnostics on the Example of a Clinical Case with Lethal Outcome. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):399-403. (In Russ.) Новоселова А. А., Якушин С. С. Тромбоз механического клапана сердца: трудности диагностики на примере клинического случая с летальным исходом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):399-403. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-13.
- Schaff HV. Progress in Management of Mechanical Valve Thrombosis. J Am Coll Cardiol. 2022;15;79(10):990-2. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.008.



Безопасность и эффективность применения неиммуногенной стафилокиназы у пожилых пациентов старше 75 лет с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра

Терещенко С. Н.¹, Багненко С. Ф.², Яковлев А. Н.³, Мирошниченко А. Г.^{2,4}, Серебренников И. И.⁵, Крылов С. О.⁶, Лищенко А. Н.⁷, Горбачева С. М.⁸, Кузнецова В. В.⁹, Остроумова Л. А.¹⁰, Ихаев А. Б.¹¹, Дупляков Д. В.^{12,13}, Чефранова Ж. Ю.¹⁴, Константинов С. Л.¹⁵, Марков В. А.^{16,17}, Вышлов Е. В.¹⁶, Пономарев Э. А.¹⁸, Рабинович Р. М.¹⁹, Петрушин М. А.²⁰, Кущенко В. А.²¹, Колединский А. Г.^{22,23}, Вязова Н. Л.²², Стрябкова Г. И.¹⁵, Ускак Т. М.¹, Миннуллин И. П.², Гапонова Н. И.²⁴, Труханова И. Г.¹³, Прохасько Л. В.²⁵, Мухин С. И.²⁶, Костылев В. В.²⁷, Краузе О. В.²⁸, Белова Л. П.²⁸, Лесников Е. В.²⁹, Жуков Г. П.³⁰, Прибылов С. А.^{15,31}, Фарсиянц А. В.³², Жиров А. В.³³, Штегман О. А.³⁴, Иванов В. Б.³⁵, Тимошенко Е. С.³⁶, Макаров Е. Л.³⁷, Толстой О. А.³⁸, Сачков Д. Ю.³⁹, Карамова И. М.⁴⁰, Рахматуллин А. Р.⁴¹, Костогрыз В. Б.⁴², Волков Е. С.⁴³, Рукосуев Е. В.^{17,44}, Юркин Е. П.⁴⁵, Шахнович Р. М.¹, Явелов И. С.²¹, Эрлих А. Д.⁴⁶, Иванов С. В.^{47,48}, Семенов А. М.⁴⁸, Семенов М. П.⁴⁸, Яровая Е. Б.⁴⁹, Маркин С. С.^{47,48}

Цель. Оценить безопасность реперфузионной терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) старше 75 лет в реальной клинической практике.

Материал и методы. ФРИДОМ-регистр — многоцентровое проспективное неинтенционное наблюдательное исследование. В регистр включались пациенты с установленным диагнозом ОИМпST, получившие реперфузионную терапию неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®, ООО "СупраГен", Россия) в дозе 15 мг болюсно или болюсно-инфузионно. Критериями безопасности являлись смертность от всех причин в период госпитализации, количество больших кровотечений, а также совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений (МАССЕ). Количество и тяжесть кровотечений определялись по классификации BARC. Критерием эффективности реперфузионной терапии являлось восстановление коронарного кровотока по данным электрокардиографии через 90 мин. Исследование проводилось в соответствии с нормами Хельсинской декларации и Правилами надлежащей клинической практики.

Результаты. Мониторинг применения неиммуногенной стафилокиназы при ОИМпST с 01.06.2013 по 14.01.2025 охватил более 50 тыс. пациентов. 16% пациентов (n=6180) были старше 75 лет, медианный возраст в этой подгруппе пациентов составил 80 [77; 83] лет. 91% пациентов получили тромболизис на догоспитальном этапе. По данным электрокардиографии, реперфузия в течение 90 мин в подгруппе пациентов старше 75 лет была достигнута у 65% пациентов, что сопоставимо с подгруппой пациентов до 75 лет (70%) ($p=0,81$).

В подгруппе пациентов старше 75 лет показатель MACSE составил 31,9%, у пациентов до 75 лет — 21,8% ($p=0,001$). В подгруппе пациентов старше 75 лет по сравнению с подгруппой пациентов до 75 лет была статистически значимо выше смертность на догоспитальном этапе (1,7% vs 1,1%, $p=0,03$), госпитальная летальность (5,6% vs 2,3%, $p=0,001$), частота кардиогенного шока (6,9% vs 5,0%, $p=0,01$), а также утяжеление сердечной недостаточности (5,4% vs 3,2%, $p=0,03$). Частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов старше 75 лет не имела достоверных различий по сравнению с подгруппой пациентов до 75 лет (1,2% vs 1,1%, $p=0,96$). Количество больших кровотечений у пациентов старше 75 лет составило 1,5% в сравнении с 1,2% в подгруппе пациентов до 75 лет ($p=0,74$), переливаний крови — 1,2% vs 1,0% ($p=0,83$); количество малых кровотечений — 5,3% vs 5,0% ($p=0,76$). Таким образом, доказана безопасность неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпST старше 75 лет.

Заключение. Учитывая удобство применения неиммуногенной стафилокиназы в единой дозе 15 мг однократно болюсно вне зависимости от массы тела пациента и высокий профиль безопасности, в т.ч. у пожилых пациентов старше 75 лет, неиммуногенная стафилокиназа является предпочтительным препаратом для проведения догоспитального тромболизиса.

Ключевые слова: тромболизис, пожилые пациенты, неиммуногенная стафилокиназа, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (№ 075-15-2024-643).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ Национальный меди-

цинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ МО Московская областная Станция скорой медицинской помощи, Красногорск; ⁶ГАУЗ Станция скорой медицинской помощи, Набережные Челны; ⁷ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава России, Краснодар; ⁸Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск; ⁹Министерство здравоохранения Сахалинской области, Южно-Сахалинск; ¹⁰ГБУЗ Тюменской области Станция скорой медицинской помощи, Тюмень; ¹¹ГБУ Чеченской Республики Республиканская станция скорой медицинской помощи, Грозный; ¹²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; ¹³ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ¹⁴ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ¹⁵ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ¹⁶ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ¹⁷ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; ¹⁸ГБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; ¹⁹ГБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь; ²⁰ГБУЗ Тверской области Тверская станция скорой медицинской помощи, Тверь; ²¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²²ФГАОУ ВО Российской университет дружбы народов им. Патрика Лумумбы, Москва; ²³ГБУЗ МО Сергиево-Посадская больница, Сергиев Посад; ²⁴ФГБОУ ВО Российской университет медицины Минздрава России, Москва; ²⁵ГБУЗ Республики Крым Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи, Симферополь; ²⁶Министерство здравоохранения Тульской области, Тула; ²⁷КГБУЗ Станция скорой медицинской помощи, Владивосток; ²⁸БУ Республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи Минздрава Чувашии, Чебоксары; ²⁹ГКУЗ Пермского края Пермский краевой территориальный центр медицины катастроф, Пермь; ³⁰ГБУЗ Владимирской области Станция скорой медицинской помощи, Владимир; ³¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; ³²ГБУЗ Ставропольского края Станция скорой медицинской помощи, Ставрополь; ³³ОГБУЗ Станция скорой медицинской помощи Белгородской области, Белгород; ³⁴ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ³⁵ГБУЗ Клиническая станция скорой медицинской помощи, Оренбург; ³⁶ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород; ³⁷ГБУЗ Нижегородской области Станция скорой медицинской помощи, Нижний Новгород; ³⁸ГБУЗ Ленинградской области Станция скорой медицинской помощи, Всеволожск; ³⁹ГБУЗ Псковская станция скорой медицинской помощи, Псков; ⁴⁰ГБУЗ Республики Башкортостан Клиническая больница скорой медицинской помощи, Донецк; ⁴¹Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; ⁴²ФГБУ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк; ⁴³ГБУЗ Луганский республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, Луганск; ⁴⁴ОГБУЗ Асиновская районная больница, Асино; ⁴⁵ГБУЗ Кузбасский Центр медицины катастроф им. проф. И. К. Галеева, Кемерово; ⁴⁶ФГАОУ ВО Российской

национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;⁴⁷ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва;⁴⁸ООО "Супраген", Москва;⁴⁹ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Багненко С.Ф. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Минздрава России, ректор, ORCID: 0000-0002-6380-137X, Яковлев А.Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой лечебного факультета ИМО, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Мирошниченко А.Г. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Северо-Западного федерального округа, г.н.с. отдела скорой медицинской помощи, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Серебренников И.И. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Московской области, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-5969-2617, Крылов С.О. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Приволжского федерального округа, главный врач, ORCID: нет, Лищенко А.Н. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Южного федерального округа, зав. отделением скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Горбачева С.М. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Сибирского федерального округа, зам. директора по учебной работе, зав. кафедрой скорой медицинской помощи и медицины катастроф, ORCID: 0000-0003-3235-0374, Кузнецов В.В. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Дальневосточного федерального округа, министр, ORCID: 0000-0001-5320-5876, Остроумова Л.А. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Уральского федерального округа, главный врач, ORCID: нет, Ихаев А.Б. — к.м.н., главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Северо-Кавказского федерального округа, главный врач, ORCID: 0009-0007-4578-0572, Дупляков Д.В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Чефранова Ж.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Константинов С.Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Марков В.А. — д.м.н., профессор, профессор, в.н.с. отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5959-2771, Вышлов Е.В. — д.м.н., профессор, кардиолог, ORCID: 0000-0003-1536-9313, Пономарев Э.А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Рабинович Р.М. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Вязова Н.Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Стрябкова Г.И. — кардиолог, ORCID: 0009-0000-4685-1802, Ускак Т.М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-4318-0315, Миннуллин И.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, г.н.с. отдела скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-2617-6410, Гапонова Н.И. — д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, главный внештатный специалист по терапии, ORCID: 0000-0003-4274-6401, Труханова И.Г. — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Самарской области, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, ORCID: нет, Прохасько Л.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Республики Крым, зав., ORCID: нет, Мухин С.И. — министр, ORCID: нет, Костылев В.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Приморского края, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Краузе О.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Чувашской Республики — Чувашии, главный врач, ORCID: нет, Белова Л.П. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Лесников Е.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Пермского края, директор, ORCID: нет, Жуков Г.П. — главный внештатный специалист по скоп-

рой медицинской помощи Владимирской области, главный врач, ORCID: нет, Прибылов С.А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-2913-493Х, Фарсиянц А.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Ставропольского края, главный врач, ORCID: нет, Жиров А.В. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Белгородской области, главный врач, ORCID: нет, Штегман О.А. — д.м.н., доцент, главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Красноярского края, зав. кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения, медицины катастроф, скорой помощи, ORCID: 0000-0001-5913-7333, Иванов В.Б. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Оренбургской области, главный врач, ORCID: нет, Тимощенко Е.С. — к.м.н., зав. городским кардиологическим диспансером, ORCID: 0000-0003-2132-6467, Макаров Е.Л. — зав. дистанционным консультативным центром, ORCID: нет, Толстой О.А. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Ленинградской области, главный врач, ORCID: нет, Сачков Д.Ю. — главный внештатный специалист по скорой медицинской помощи Псковской области, главный врач, ORCID: нет, Карамова И.М. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-8594-737Х, Рахматуллин А.Р. — к.м.н.; министр, ORCID: 0000-0002-8342-3943, Костогрыз В.Б. — кардиолог, ORCID: 0000-0003-4767-3678, Волков Е.С. — директор, ORCID: нет, Рукосуев Е.В. — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии; зам. главного врача, ORCID: нет, Юркин Е.П. — к.м.н., зам. по медицинской части, ORCID: 0000-0001-8569-6657, Шахнович Р.М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Яевлов И.С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Эрлих А.Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Иванов С.В. — к.б.н., специалист по клиническим исследованиям; с.н.с., ORCID: 0000-0003-0438-9108, Семенов А.М.* — к.э.н., доцент, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М.П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Яровая Е.Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Маркин С.С. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ssmarkin2153@mail.ru

ОИМпСТ — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, пЧКВ — плавное чрескожное коронарное вмешательство, СН — сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиография, MACCE — major adverse cardiovascular cerebral events — совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений.

Рукопись получена 04.07.2025
Рецензия получена 24.07.2025
Принята к публикации 06.08.2025



Для цитирования: Терещенко С.Н., Багненко С.Ф., Яковлев А.Н., Мирошниченко А.Г., Серебренников И.И., Крылов С.О., Лищенко А.Н., Горбачева С.М., Кузнецов В.В., Остроумова Л.А., Ихаев А.Б., Дупляков Д.В., Чефранова Ж.Ю., Константинов С.Л., Марков В.А., Вышлов Е.В., Пономарев Э.А., Рабинович Р.М., Петрушин М.А., Кущенко В.А., Колединский А.Г., Вязова Н.Л., Стрябкова Г.И., Ускак Т.М., Миннуллин И.П., Гапонова Н.И., Труханова И.Г., Прохасько Л.В., Мухин С.И., Костылев В.В., Краузе О.В., Белова Л.П., Лесников Е.В., Жуков Г.П., Прибылов С.А., Фарсиянц А.В., Жиров А.В., Штегман О.А., Иванов В.Б., Тимощенко Е.С., Макаров Е.Л., Толстой О.А., Сачков Д.Ю., Карамова И.М., Рахматуллин А.Р., Костогрыз В.Б., Волков Е.С., Рукосуев Е.В., Юркин Е.П., Шахнович Р.М., Яевлов И.С., Эрлих А.Д., Иванов С.В., Семенов А.М., Семенов М.П., Яровая Е.Б., Маркин С.С. Безопасность и эффективность применения неиммуногенной стафилокиназы у пожилых пациентов старше 75 лет с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра. Российский кардиологический журнал. 2025;30(8):6487. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6487. EDN: FQYEXQ

Safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase in elderly patients over 75 years old with ST-segment elevation myocardial infarction: FREEDOM registry data

Tereshchenko S.N.¹, Baginenko S.F.², Yakovlev A.N.³, Miroshnichenko A.G.^{2,4}, Serebrennikov I.I.⁵, Krylov S.O.⁶, Lishchenko A.N.⁷, Gorbacheva S.M.⁸, Kuznetsov V.V.⁹, Ostroumova L.A.¹⁰, Ihaev A.B.¹¹, Duplyakov D.V.^{12,13}, Chefranova Zh.Yu.¹⁴, Konstantinov S.L.¹⁵, Markov V.A.^{16,17}, Vyshlov E.V.¹⁶, Ponomarev E.A.¹⁸, Rabinovich R.M.¹⁹, Petrushin M.A.²⁰, Kutsenko V.A.²¹, Koledinsky A.G.^{22,23}, Vyazova N.L.²², Stryabkova G.I.¹⁵, Uskach T.M.¹, Minnulin I.P.², Gaponova N.I.²⁴, Trukhanova I.G.¹³, Prokhasko L.V.²⁵, Mukhin S.I.²⁶, Kostylev V.V.²⁷, Krause O.V.²⁸, Belova L.P.²⁸, Lesnikov E.V.²⁹, Zhukov G.P.³⁰, Pribylov S.A.^{15,31}, Farsiyants A.V.³², Zhirov A.V.³³, Shtegman O.A.³⁴, Ivanov V.B.³⁵, Timoschenko E.S.³⁶, Makarov E.L.³⁷, Tolstoy O.A.³⁸, Sachkov D.Yu.³⁹, Karamova I.M.⁴⁰, Rakhmatullin A.R.⁴¹, Kostogryz V.B.⁴², Volkov E.S.⁴³, Rukosuev E.V.^{17,44}, Yurkin E.P.⁴⁵, Shakhnovich R.M.¹, Yavelov I.S.²¹, Erlikh A.D.⁴⁶, Ivanov S.V.^{47,48}, Semenov A.M.⁴⁸, Semenov M.P.⁴⁸, Yarovaya E.B.⁴⁹, Markin S.S.^{47,48}

Aim. To assess the safety of reperfusion therapy using non-immunogenic staphylokinase in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) over 75 years old in real-world practice.

Material and methods. FREEDOM registry is a multicenter prospective non-interventional observational study. The registry included patients with an established diagnosis of STEMI who received reperfusion therapy with non-immunogenic staphylokinase (Fortelyzin®, OOO SuperGene, Russia) at a bolus or bolus-infusion dose of 15 mg. The safety criteria were all-cause inhospital mortality, major bleeding rate, and a combination of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE). The bleeding rate and severity were determined according to the BARC classification. The criterion for the effectiveness of reperfusion therapy was the coronary flow restoration according to electrocardiography data after 90 minutes. The study was conducted in accordance with Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice standards.

Results. Monitoring of non-immunogenic staphylokinase use in STEMI from June 1, 2013 to June 14, 2025 covered more than 50 thousand patients; 16% of patients (n=8180) were over 75 years old. The median age in this subgroup of patients was 80 (77-83) years. A total of 91% of patients received prehospital thrombolysis. According to electrocardiography, reperfusion within 90 minutes in the subgroup of patients over 75 years old was achieved in 65% of patients, which is comparable with the subgroup of patients under 75 years old (70%) (p=0,81).

In the subgroup of patients over 75 years old, the MACCE rate was 31,9%, while in patients under 75 years old — 21,8% (p=0,001). In the subgroup of patients aged over 75 years, compared with the subgroup of patients under 75 years, there was a significantly higher prehospital mortality (1,7% vs 1,1%, p=0,03), inhospital mortality (5,6% vs 2,3%, p=0,001), rate of cardiogenic shock (6,9% vs 5,0%, p=0,01) and heart failure worsening (5,4% vs 3,2%, p=0,03).

Intracranial bleeding rate in patients over 75 years of age did not differ significantly compared to the subgroup of patients under 75 years of age (1,2% vs 1,1%, p=0,96). The rate of major bleedings in patients over 75 years of age was 1,5% compared to 1,2% in the subgroup of patients under 75 years of age (p=0,74), blood transfusions — 1,2% vs 1,0% (p=0,83), minor bleedings — 5,3% vs 5,0% (p=0,76). Thus, the safety of non-immunogenic staphylokinase in patients with STEMI over 75 years of age has been proven.

Conclusion. Given the convenience of non-immunogenic staphylokinase use in a single bolus dose of 15 mg regardless of the patient's body weight and a high safety profile, including in elderly patients over 75 years old, non-immunogenic staphylokinase is the preferred drug for prehospital thrombolysis.

Keywords: thrombolysis, elderly patients, non-immunogenic staphylokinase, ST-segment elevation acute myocardial infarction.

Relationships and Activities. The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education (№ 075-15-2024-643).

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ³V.A. Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg; ⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg; ⁵Moscow Regional Ambulance Station, Krasnogorsk; ⁶Naberezhnye Chelny Ambulance Station, Naberezhnye Chelny; ⁷Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ⁸Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk; ⁹Ministry of Health of the Sakhalin Oblast, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹⁰Tyumen Region Ambulance Station,

Tyumen; ¹¹Republican Ambulance Station of the Chechen Republic, Grozny; ¹²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ¹³Samara State Medical University, Samara; ¹⁴Belgorod State National Research University, Belgorod; ¹⁵St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ¹⁶Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ¹⁷Siberian State Medical University, Tomsk; ¹⁸City Clinical Hospital of Emergency Medical Care № 25, Volgograd; ¹⁹Tver Regional Clinical Hospital, Tver; ²⁰Tver Ambulance Station, Tver; ²¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²³Sergiyev Posad Hospital, Sergiyev Posad; ²⁴Russian University of Medicine, Moscow; ²⁵Crimean Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Simferopol; ²⁶Ministry of Health of the Tula Oblast, Tula; ²⁷Vladivostok Ambulance Station, Vladivostok; ²⁸Republican Center for Disaster Medicine and Emergency Medical Care, Cheboksary; ²⁹Perm Krai Center for Disaster Medicine, Perm; ³⁰Vladimir Ambulance Station, Vladimir; ³¹Kursk State Medical University, Kursk; ³²Stavropol Ambulance Station, Stavropol; ³³Belgorod Ambulance Station, Belgorod; ³⁴Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ³⁵Orenburg Ambulance Station, Orenburg; ³⁶City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod; ³⁷Nizhny Novgorod Ambulance Station, Nizhny Novgorod; ³⁸Leningrad Region emergency hospital, Vsevolozhsk; ³⁹Pskov Ambulance Station, Pskov; ⁴⁰Republic of Bashkortostan Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Ufa; ⁴¹Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa; ⁴²Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk; ⁴³Lugansk Republican Center for Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Lugansk; ⁴⁴Asino District Hospital, Asino; ⁴⁵I.K. Galeev Kuzbass Center for Disaster Medicine, Kemerovo; ⁴⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴⁷Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ⁴⁸OOO SupraGen, Moscow; ⁴⁹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Baginenko S.F. ORCID: 0000-0002-6380-137X, Yakovlev A.N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Miroshnichenko A.G. ORCID: none, Serebrennikov I.I. ORCID: 0000-0002-5969-2617, Krylov S.O. ORCID: none, Lishchenko A.N. ORCID: none, Gorbacheva S.M. ORCID: 0000-0003-3235-0374, Kuznetsov V.V. ORCID: 0000-0001-5320-5876, Ostroumova L.A. ORCID: none, Ihaev A.B. ORCID: 0009-0007-4578-0572, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Chefranova Zh.Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Konstantinov S.L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Markov V.A. ORCID: 0000-0002-5959-2771, Vyshlov E.V. ORCID: 0000-0003-1536-9313, Ponomarev E.A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Rabinovich R.M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Petrushin M.A. ORCID: none, Kutsenko V.A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Koledinsky A.G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Vyazova N.L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Stryabkova G.I. ORCID: 0009-0000-4685-1802, Uskach T.M. ORCID: 0000-0003-4318-0315, Minnulin I.P. ORCID: 0000-0003-2617-6410, Gaponova N.I. ORCID: 0000-0003-4274-6401, Trukhanova I.G. ORCID: none, Prokhasko L.V. ORCID: none, Mukhin S.I. ORCID: none, Kostylev V.V. ORCID: none, Krause O.V. ORCID: none, Belova L.P. ORCID: none, Lesnikov E.V. ORCID: none, Zhukov G.P. ORCID: none, Pribylov S.A. ORCID: 0000-0002-2913-493X, Farsiyants A.V. ORCID: none, Zhirov A.V. ORCID: none, Shtegman O.A. ORCID: 0000-0001-5913-7333, Ivanov V.B. ORCID: none, Timoschenko E.S. ORCID: 0000-0003-2132-6467, Makarov E.L. ORCID: none, Tolstoy O.A. ORCID: none, Sachkov D.Yu. ORCID: none, Karamova I.M. ORCID: 0000-0002-8594-737X, Rakhmatullin A.R. ORCID: 0000-0002-8342-3943, Kostogryz V.B. ORCID: 0000-0003-4767-3678, Volkov E.S. ORCID: none, Rukosuev E.V. ORCID: none, Yurkin E.P. ORCID: 0000-0001-8569-6657, Shakhnovich R.M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Yavelov I.S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Erlikh A.D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Ivanov S.V. ORCID: 0000-0003-0438-9108, Semenov A.M.*

ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M.P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Yarovaya E.B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Markin S.S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author:
ssmarkin2153@mail.ru

Received: 04.07.2025 **Revision Received:** 24.07.2025 **Accepted:** 06.08.2025

For citation: Tereshchenko S.N., Baginenko S.F., Yakovlev A.N., Miroshnichenko A.G., Serebrennikov I.I., Krylov S.O., Lishchenko A.N., Gorbacheva S.M., Kuznetsov V.V., Ostroumova L.A., Ihaev A.B., Duplyakov D.V., Chefranova Zh.Yu.,

Konstantinov S.L., Markov V.A., Vyshlov E.V., Ponomarev E.A., Rabinovich R.M., Petrushin M.A., Kutsenko V.A., Koledinsky A.G., Vyazova N.L., Stryabkova G.I., Uskach T.M., Minnulin I.P., Gaponova N.I., Trukhanova I.G., Prokhasko L.V., Mukhin S.I., Kostylev V.V., Krause O.V., Belova L.P., Lesnikov E.V., Zhukov G.P., Pribylov S.A., Farsiyants A.V., Zhirov A.V., Shtegman O.A., Ivanov V.B., Timoshchenko E.S., Makarov E.L., Tolstoy O.A., Sachkov D.Yu., Karamova I.M., Rakhatullin A.R., Kostogryz V.B., Volkov E.S., Rukosuev E.V., Yurkin E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Erlikh A.D., Ivanov S.V., Semenov A.M., Semenov M.P., Yarovaya E.B., Markin S.S. Safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase in elderly patients over 75 years old with ST-segment elevation myocardial infarction: FREEDOM registry data. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6487. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6487. EDN: FQYEXQ

Ключевые моменты

- Пожилые пациенты старше 75 лет с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ) характеризуются более высоким риском летальности и геморрагических осложнений.
- Анализ данных ФРИДОМ-регистра, включавший более 6 тыс. пациентов с ОИМпСТ старше 75 лет, показал, что неиммуногенная стафилокиназа обладает высоким профилем безопасности у пожилых пациентов.
- При применении неиммуногенной стафилокиназы частота больших кровотечений не превышает 1,5%, внутричерепных кровоизлияний и переливаний крови — 1,2%, при этом частота возникновения геморрагических осложнений у пациентов старше 75 лет достоверно не отличается от таковой у пациентов до 75 лет. Эффективность тромболизиса по данным электрокардиографии составила 65%.
- Неиммуногенная стафилокиназа является предпочтительным препаратом для проведения догоспитального тромболизиса благодаря удобству применения в единой дозе 15 мг однократно болюсно вне зависимости от массы тела пациента и высокому профилю безопасности, в т.ч. у пожилых пациентов.

Широкое применение реперфузионной терапии привело к снижению показателей смертности среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпСТ). Тем не менее пожилые пациенты с ОИМпСТ до сих пор имеют худший прогноз по сравнению с более молодыми. Структурно-функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, коморбидность, наличие гериатрических синдромов делают пациентов пожилого и старческого возраста предрасположенными к неблагоприятным исходам после перенесенного острого коронарного события.

Несмотря на данные немногочисленных регистров о положительном влиянии реперфузионной

Key messages

- Elderly patients aged over 75 years with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) are characterized by a higher mortality and bleeding risk.
- Analysis of the FREEDOM registry data, which included more than 6 thousand patients with STEMI over 75 years old, showed that non-immunogenic staphylokinase has a high safety profile in elderly patients.
- When using non-immunogenic staphylokinase, rate of major bleeding does not exceed 1,5%, intracranial hemorrhage and blood transfusions — 1,2%, while hemorrhagic events in patients over 75 years old does not significantly differ from that in patients under 75 years old. The effectiveness of thrombolysis according to ECG data was 65%.
- Non-immunogenic staphylokinase is the preferred drug for prehospital thrombolysis due to the ease of use in a single bolus dose of 15 mg, regardless of the patient's body weight and a high safety profile, including in elderly patients.

терапии на исходы ОИМпСТ, по-прежнему существует неопределенность в отношении использования тромболитических препаратов у пожилых людей [1].

В 2012г в России был зарегистрирован оригинальный тромболитический препарат неиммуногенной стафилокиназы (Фортелизин®, МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, производитель ООО "СупраГен") для лечения пациентов с ОИМпСТ. В многоцентровом клиническом исследовании ФРИДОМ1 неиммуногенная стафилокиназа изучалась у пациентов с ОИМпСТ в сравнении с тенектеплазе. Были получены сопоставимые результаты восстановления коронарного кровотока по данным электрокардиографии (ЭКГ) и TIMI критериям [2].

Мониторинг безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпСТ

Таблица 1**Исходные характеристики пациентов с ОИМпСТ в зависимости от возраста**

Показатель	Пациенты ≥75 лет (n=6180)	Пациенты <75 лет (n=33102)	p
Мужчины	2695 (43,6%)	24093 (72,8%)	0,001
Женщины	3485 (56,4%)	9009 (27,2%)	0,001
Возраст, лет	80 [77; 83]	62 [55; 67]	0,001
Догоспитальный тромболизис	5605 (90,7%)	30750 (92,9%)	0,01
Госпитальный тромболизис	575 (9,3%)	2352 (7,1%)	0,01
Медиана времени от симптомов до первого медицинского контакта, мин	205 [60; 550]	207 [70; 550]	0,81
Медиана времени от первого медицинского контакта до ТЛТ, мин	15 [5; 22]	15 [5; 25]	0,95
Локализация инфаркта			
Передний	2869 (46,4%)	15030 (45,4%)	0,74
Нижний	3084 (49,9%)	17049 (51,5%)	0,68
нд	227 (3,7%)	1043 (3,2%)	0,75
Класс СН по Killip			
I класс	5269 (85,3%)	28429 (85,9%)	0,95
II класс	609 (9,9%)	3071 (9,3%)	0,88
III класс	193 (3,1%)	973 (2,9%)	0,90
IV класс	109 (1,8%)	629 (1,9%)	0,88
Выполнение ЧКВ	2314 (37,4%)	14749 (44,6%)	0,01
Прием антикоагулянтов	139 (2,2%)	587 (1,8%)	0,69

Примечание: данные представлены как n (%), M±SD или Med [Q1; Q3].

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

в реальной клинической практике ведется непрерывно с июня 2013г и включает на сегодняшний день >50 тыс. пациентов [3]. Цель исследования — оценка безопасности реперфузионной терапии с использованием неиммуногенной стафилокиназы у пожилых пациентов старше 75 лет с ОИМпСТ в клинической практике.

Материал и методы

ФРИДОМ-регистр — многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование. В регистр последовательно включаются все пациенты с установленным диагнозом ОИМпСТ на основании критериев Четвертого универсального определения инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов [4], получившие реперфузионную терапию неиммуногенной стафилокиназой (Фортелизин®, ООО "СупраГен", Россия) в дозе 15 мг болюсно или болюсно-инфузионно.

Критерием безопасности реперфузионной терапии являлась совокупность основных нежелательных сердечно-сосудистых и церебральных явлений (MACCE — major adverse cardiovascular cerebral events) — смерть от всех причин, кардиогенный шок, повторный инфаркт миокарда, аритмия, увеличение сердечной недостаточности (СН), ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния — в период госпитализации. Количество и тяжесть кровотечений определялись по классификации BARC [5]. Критерием эффективности реперфузионной терапии являлось восстановление коронарного кровото-

ка по данным ЭКГ через 90 мин. Подробное описание регистра было опубликовано ранее [3].

Исследование проводится в соответствии с нормами Хельсинкской декларации и Правилами надлежащей клинической практики.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием среды статистического анализа R (версия 4.2). Непрерывные переменные описаны средним и стандартным отклонением ($M\pm SD$) или медианой и квартилями (Med [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных использовался двусторонний точный тест Фишера. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (№ 075-15-2024-643).

Результаты

В исследовании приняли участие 487 медицинских организаций в 72 субъектах Российской Федерации 8 федеральных округов. В период с 01.06.2019 по 14.01.2025 в регистр было включено >51 тыс. пациентов с ОИМпСТ, которым был проведен тромболизис неиммуногенной стафилокиназой в дозе 15 мг внутривенно болюсно или болюсно-инфузионно. После исключения из анализа пациентов с недостающими данными и пациентов, имевших противопоказания к проведению тромболизиса, 39282 пациента составили

Таблица 2

**Оценка безопасности и эффективности реперфузионной терапии
у пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста**

Показатель	Пациенты ≥75 лет (n=6180)	Пациенты <75 лет (n=33102)	p
Оценка безопасности			
MACCE:			
• Смерть на догоспитальном этапе	1969 (31,9%)	7220 (21,8%)	0,001
• Госпитальная летальность	105 (1,7%)	369 (1,1%)	0,03
• Кардиогенный шок	344 (5,6%)	751 (2,3%)	0,001
• Реинфаркт	429 (6,9%)	1645 (5,0%)	0,01
• Аритмии	107 (1,7%)	470 (1,4%)	0,52
• Утяжеление CH	494 (8,0%)	2197 (6,6%)	0,75
• Ишемический инсульт	334 (5,4%)	1073 (3,2%)	0,03
• Внутричерепное кровоизлияние	82 (1,3%)	355 (1,1%)	0,85
Большие кровотечения:	74 (1,2%)	360 (1,1%)	0,96
• BARC 3	92 (1,5%)	397 (1,2%)	0,74
• BARC 5	65 (1,1%)	318 (1,0%)	0,93
Переливание крови	27 (0,4%)	79 (0,2%)	0,12
Малые кровотечения (BARC 1-2)	72 (1,2%)	319 (1,0%)	0,83
Оценка эффективности			
Признаки реперфузии через 90 мин	326 (5,3%)	1657 (5,0%)	0,76
	4036 (65,3%)	23096 (69,8%)	0,81

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: CH — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — шкала оценки кровотечений, MACCE (major adverse cerebral cardiovascular events) — основные нежелательные церебральные и сердечно-сосудистые явления.

популяцию настоящего исследования. По данным регистра, 16% (6180/39282) пациентов были старше 75 лет. Исходные характеристики пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста представлены в таблице 1.

Установлено, что в подгруппе пациентов до 75 лет количество мужчин с ОИМпST значительно преобладало над количеством женщин (72,8% vs 27,2%, p=0,001), в то время как в подгруппе пациентов старше 75 лет доля мужчин была значительно ниже, чем женщин (43,6% vs 56,4%, p=0,03).

Медиана возраста пациентов в подгруппе до 75 лет составила 62 [55; 67] года, в подгруппе старше 75 лет — 80 [77; 83] лет (p=0,001).

Показатели медианы времени от симптомов до первого медицинского контакта и от первого медицинского контакта до тромболитической терапии достоверно не различались в подгруппах пациентов в зависимости от возраста (p=0,81 и p=0,95, соответственно).

Передний инфаркт отмечен у 46,4% пациентов в подгруппе старше 75 лет и у 45,4% пациентов в подгруппе до 75 лет (p=0,74); нижний инфаркт — у 49,9% и 51,5% пациентов, соответственно (p=0,68); другая локализация определена у 3,7% и 3,2% пациентов, соответственно (p=0,75).

85,3% пациентов старше 75 лет и 85,9% пациентов до 75 лет имели CH I класса по Killip (p=0,95); 1,8% и 1,9% пациентов, соответственно, имели CH IV класса (p=0,88).

Количество пациентов, принимающих антикоагулянты, было несколько выше в группе пациентов

старше 75 лет по сравнению с подгруппой пациентов до 75 лет (2,2% vs 1,8%; p=0,69).

Критерием безопасности реперфузионной терапии являлась совокупность MACCE (табл. 2). В подгруппе пациентов старше 75 лет этот показатель составил 31,9% (1969/6180), у пациентов до 75 лет — 21,8% (7220/33102) (p=0,001).

В подгруппе пациентов старше 75 лет по сравнению с подгруппой пациентов до 75 лет была статистически значимо выше смертность на догоспитальном этапе (1,7% vs 1,1%, p=0,03), госпитальная летальность (5,6% vs 2,3%, p=0,001), частота кардиогенного шока (6,9% vs 5,0%, p=0,01), а также утяжеление CH (5,4% vs 3,2%, p=0,03). Отсутствовала достоверная разница в частоте возникновения аритмии (8,0% vs 6,6%, p=0,75), повторного инфаркта (1,7% vs 1,4%, p=0,52), ишемического инсульта (1,3% vs 1,1%, p=0,85).

Установлено, что частота внутричерепных кровоизлияний у пациентов старше 75 лет не имела достоверных различий по сравнению с подгруппой пациентов до 75 лет (1,2% vs 1,1%, p=0,96). Количество больших кровотечений у пациентов старше 75 лет составило 1,5% в сравнении с 1,2% в подгруппе пациентов до 75 лет (p=0,74), переливаний крови — 1,2% vs 1,0% (p=0,83); количество малых кровотечений — 5,3% vs 5,0% (p=0,76). Таким образом, доказана безопасность неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ОИМпST старше 75 лет.

Реперфузия по данным ЭКГ через 90 мин в подгруппе пациентов старше 75 лет была достигнута у 65%

Таблица 3**Анализ показателей безопасности у пациентов с ОИМпСТ старше 75 лет в зависимости от достижения реперфузии**

Показатель	Пациенты старше 75 лет (n=6180)	Пациенты старше 75 лет (n=6180)		p (1 vs 2)
		С реперфузией (n=4036) (1)	Без реперфузии (n=2144) (2)	
Оценка безопасности				
MACCE:	1969 (31,9%)	730 (18,1%)	1239 (57,8%)	0,001
• Смерть на догоспитальном этапе	105 (1,7%)	30 (0,7%)	75 (3,5%)	0,03
• Госпитальная летальность	344 (5,6%)	94 (2,3%)	250 (11,7%)	0,01
• Кардиогенный шок	429 (6,9%)	170 (4,2%)	259 (12,1%)	0,01
• Реинфаркт	107 (1,7%)	52 (1,3%)	55 (2,6%)	0,50
• Аритмии	494 (8,0%)	191 (4,7%)	303 (14,1%)	0,01
• Утяжеление СН	334 (5,4%)	90 (2,2%)	244 (11,4%)	0,01
• Ишемический инсульт	82 (1,3%)	50 (1,2%)	32 (1,5%)	0,82
• Внутричерепное кровоизлияние	74 (1,2%)	53 (1,3%)	21 (1,0%)	0,91
Большие кровотечения:	92 (1,5%)	57 (1,4%)	35 (1,6%)	0,95
• BARC 3	65 (1,1%)	50 (1,2%)	15 (0,7%)	0,72
• BARC 5	27 (0,4%)	7 (0,2%)	20 (0,9%)	0,30
Переливание крови	72 (1,2%)	52 (1,3%)	20 (0,9%)	0,75
Малые кровотечения (BARC 1-2)	326 (5,3%)	172 (4,3%)	154 (7,2%)	0,21
Оценка эффективности				
Признаки реперфузии по данным ЭКГ через 90 мин	4036 (65,3%)	4036 (100%)	0 (0%)	–
ЧКВ	2314 (37,4%)	1726 (42,8%)	588 (27,4%)	0,001

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма, BARC (Bleeding Academic Research Consortium) — шкала оценки кровотечений, MACCE (major adverse cerebral cardiovascular events) — основные нежелательные церебральные и сердечно-сосудистые явления.

пациентов, что сопоставимо с подгруппой пациентов до 75 лет (69,8%) ($p=0,81$).

Отдельно были проанализированы показатели безопасности у пациентов с ОИМпСТ старше 75 лет в зависимости от достижения реперфузии (табл. 3).

42,8% пациентов с реперфузией было выполнено плановое чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ). Спасительное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) было выполнено только 27,4% пациентов, не достигших реперфузии.

В подгруппе пациентов старше 75 лет с реперфузией показатель MACCE составил 18,1% (730/4036), у пациентов без реперфузии — 57,8% (1239/2144) ($p=0,001$). В целом у пациентов старше 75 лет показатель MACCE составил 31,9% (1969/6180).

Смертность на догоспитальном этапе у пациентов старше 75 лет составила 1,7%, при этом у пациентов без реперфузии она достигла 3,5%, с реперфузией — 0,7% ($p=0,03$). Госпитальная летальность у пациентов старше 75 лет составила 5,6%, при этом у пациентов без реперфузии — 11,7%, с реперфузией — 2,3% ($p=0,01$).

Уровень больших кровотечений у пациентов старше 75 лет составил 1,5% и достоверно не различался между подгруппами с реперфузией и без нее (1,4% vs 1,6%; $p=0,95$); уровень малых кровотечений зарегистрирован на уровне 5,3% и также достоверно не раз-

личался между подгруппами с реперфузией и без нее (4,3% vs 7,2%; $p=0,21$).

Установлено, что в группе пациентов без реперфузии по сравнению с пациентами с реперфузией наибольший вклад в MACCE внесли аритмии (14,1% vs 4,7%, $p=0,01$), кардиогенный шок (12,1% vs 4,2%, $p=0,01$), утяжеление СН (11,4% vs 2,2%, $p=0,01$) и госпитальная летальность (11,7% vs 2,3%, $p=0,01$) (табл. 3).

Обсуждение

В представленном регистре впервые показана высокая безопасность неиммуногенной стафилокиназы более чем у 6 тыс. пациентов старше 75 лет. Данные немногочисленных регистров, направленных в основном на анализ безопасности пЧКВ у пожилых пациентов, свидетельствуют, что, несмотря на тенденцию к увеличению частоты выполнения пЧКВ у пожилых людей, их летальность по-прежнему значительно выше, чем у более молодых. При этом возраст зачастую остается одним из факторов, ограничивающих проведение пЧКВ у пациентов старше 75 лет [6]. Так, в регистр ISACS-TC было включено 7982 пациента с ОИМпСТ, среди которых 1315 пациентов были старше 75 лет. пЧКВ было выполнено у 61% пациентов старше 75 лет по сравнению с 79% пациентов до 75 лет ($p<0,001$). Отказ от инвазивного

лечения у лиц старше 75 лет был связан с имеющимися факторами риска, тяжестью симптомов и поздней госпитализацией [7].

Основной целью сингапурского регистра пациентов с ОИМпСТ (SMIR) являлось определение возраста, при котором преимущества пЧКВ менее выражены. пЧКВ было выполнено у 51% пациентов старше 65 лет в сравнении с 75% пациентов до 65 лет ($p<0,001$). Было установлено, что пациенты старше 65 лет ($n=4751$) чаще имели неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения во время госпитализации (кардиогенный шок, аритмии, утяжеление СН, госпитальная летальность и др.) по сравнению с молодыми пациентами. Показано, что преимущества выживаемости после выполнения пЧКВ снижаются после 65 лет, причем снижение наиболее очевидно с 85 лет [8].

В представленных выше регистрах частота выполнения тромболизиса невысока и колеблется в диапазоне от 2 до 11%. По данным регистра РЕГИОН-ИМ, в России тромболитическую терапию при ОИМпСТ получают 28,3% пациентов, при этом у 63% пациентов тромболизис проводится на догоспитальном этапе. Самыми часто назначаемыми препаратами для догоспитального тромболизиса являются неиммуногенная стафилокиназа (42,3%) и тенектеплаза (23,5%) [9].

В литературе не представлены результаты наблюдательных исследований (регистров) тенектеплазы при ОИМпСТ. По данным рандомизированного клинического исследования STREAM, тенектеплаза характеризуется повышенным риском геморрагических осложнений у пожилых пациентов. После набора 20% пациентов в исследование STREAM было установлено, что частота внутричерепных кровоизлияний среди пациентов старше 75 лет после применения тенектеплазы составляет 8,1%, что привело к необходимости двукратного снижения дозы у этих пациентов. В целом, после изменений протокола, количество внутричерепных кровоизлияний составило 0,5%, больших кровотечений — 6,5%; в 2,9% случаев требовалось переливание крови [10].

В исследовании STREAM-2, в котором с целью снижения частоты геморрагических осложнений у пациентов старше 60 лет (средний возраст 70 ± 8 лет) использовалась половинная доза тенектеплазы. Частота внутричерепных кровоизлияний составила 1,5%, больших кровотечений — 1,3%, переливаний крови — 0,5% [11].

В объединенном анализе исследований STREAM-1 и STREAM-2 было установлено, что при применении полной дозы тенектеплазы у пациентов старше 75 лет частота внутричерепных кровоизлияний составляет 7,1%, больших кровотечений — 11,9%, переливаний крови — 7,1%; при использовании половинной дозы тенектеплазы внутричерепных кровоизлияний не вы-

явлено, количество больших кровотечений составило 8,3%, переливаний крови — 4,4% [12].

По данным систематического обзора применения тенектеплазы при ОИМпСТ, частота геморрагических осложнений составляет 2,2-3,3% [13, 14].

В настоящее время в КНР проводится масштабное исследование препарата стафилокиназы перед проведением ЧКВ ("усиленное ЧКВ") в сравнении пЧКВ с участием более 1000 человек в каждой группе — OPTIMA-6 [15]. Существенным недостатком данного исследования является не включение пациентов старше 75 лет.

По данным представленного ФРИДОМ-регистра, при применении неиммуногенной стафилокиназы у пациентов старше 75 лет частота больших кровотечений не превышает 1,5%, внутричерепных кровоизлияний и переливаний крови — 1,2%. Эти данные свидетельствуют о высоком профиле безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пожилых пациентов с ОИМпСТ.

В соответствии с согласованным мнением экспертов (Терещенко С. Н. и др., 2025), ключевым фактором при выборе реперфузионной терапии для ОИМпСТ должно быть время от появления симптомов. Ввиду того, что обеспечить время до открытия инфаркт-связанной артерии до 120 мин у всех пациентов, направленных на пЧКВ, в реальной клинической практике не представляется возможным, проведенный на догоспитальном этапе тромболизис может значительно улучшить их прогноз. Использование фармакоинвазивного подхода с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов в настоящее время должно рассматриваться как приоритетная стратегия лечения ОИМпСТ, если проведение пЧКВ в течение 120 мин после установки диагноза не представляется возможным. Фармакоинвазивный подход с догоспитальным болюсным введением тромболитических препаратов должен рассматриваться как альтернатива пЧКВ в первые 3 ч от начала ОИМпСТ в случаях, когда пЧКВ не может быть выполнено в ближайший 1 ч после постановки диагноза [16]. В этой связи неиммуногенная стафилокиназа представляется предпочтительным препаратом для проведения догоспитального тромболизиса благодаря удобству применения в единой дозе 15 мг однократно болюсно вне зависимости от массы тела пациента и высокому профилю безопасности, в т.ч. у пожилых пациентов.

Заключение

Возможность применения неиммуногенной стафилокиназы перед ЧКВ является обоснованной, в связи с чем целесообразно проведение многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования неиммуногенной стафилокиназы перед проведением ЧКВ с минимальным интервалом между тромболитической терапией и ЧКВ в 30 мин

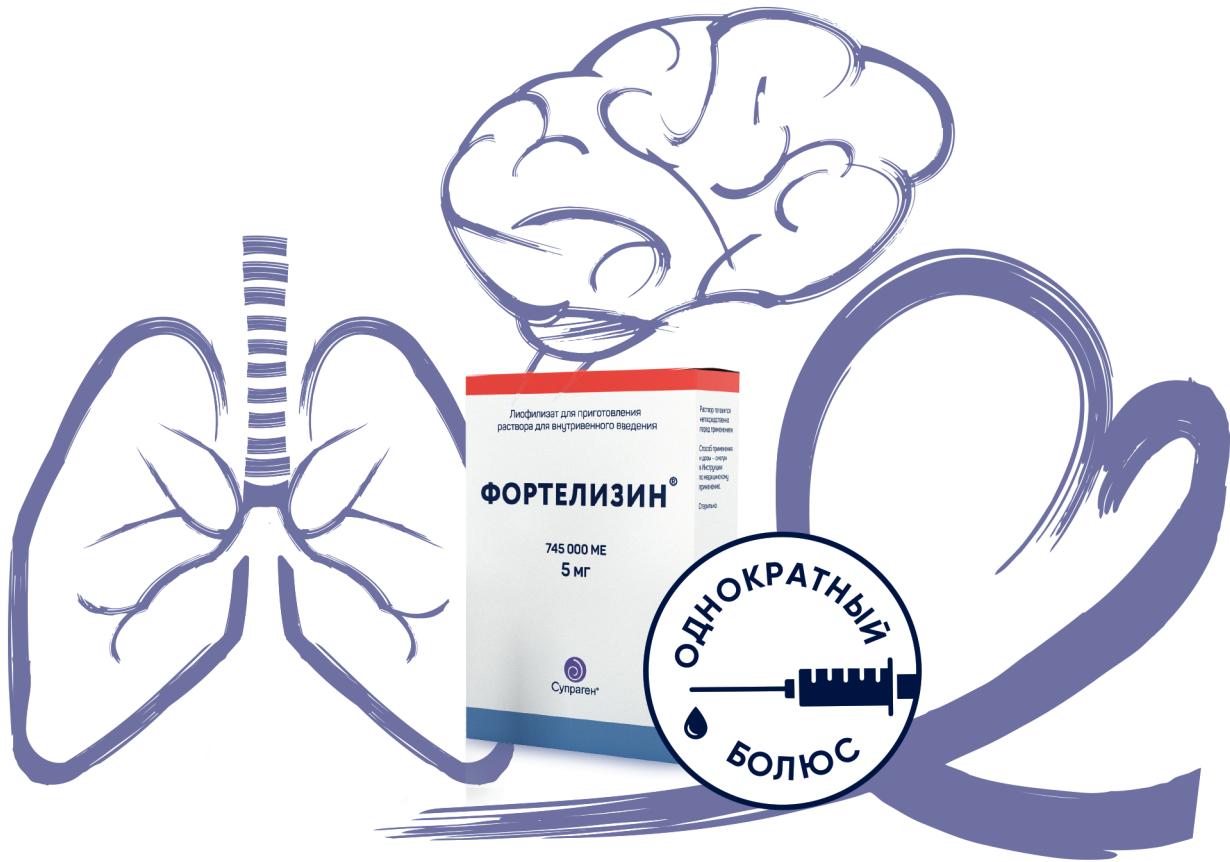
ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ




Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

(группа усиленного ЧКВ) в сравнении с плацебо (группа пЧКВ) у пациентов с ОИМпСТ в течение 3 ч от начала симптомов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (№ 075-15-2024-643).

Литература/References

1. Toleva O, Ibrahim Q, Brass N, et al. Treatment choices in elderly patients with ST: elevation myocardial infarction — insights from the Vital Heart Response registry. Open Heart J. 2015;2:e000235. doi:10.1136/openhrt-2014-000235.
2. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(8):5178. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
3. Tereshchenko SN, Bagnenko SF, Markov VA, et al. Safety of prehospital thrombolytic therapy with the non-immunogenic staphylokinase in 51,021 patients with ST-segment elevation myocardial infarction: data from the FRIDOM-registry. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(6):6355. (In Russ.) Терещенко С.Н., Багненко С.Ф., Марков В.А. и др. Безопасность догоспитального тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой у 51021 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: данные ФРИДОМ-регистра. Российский кардиологический журнал. 2025;30(6):6355. doi:10.15829/1560-4071-2025-6355. EDN: OURTRX.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
5. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
6. Duplyakova PD, Pavlova TV, Duplyakov DV. Efficacy and safety of reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in patients older than 75 years. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2023;(1):39-43. (In Russ.) Дуплякова П.Д., Павлова Т.В., Дупляков Д.В. Эффективность и безопасность реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет. Российский журнал герiatricкой медицины. 2023;(1):39-43. doi:10.37586/2686-8636-1-2023-39-43.
7. Calmac L, Bataila V, Ricci B, et al. Factors associated with use of percutaneous coronary intervention among elderly patients presenting with ST segment elevation acute myocardial infarction (STEMI): results from the ISACS-TC registry. Int J Cardiol. 2016;217:S21-S26. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.227.
8. Pek PP, Zheng HZ, Ho WF, et al. Comparison of epidemiology, treatments and outcomes of ST segment elevation myocardial infarction between young and elderly patients. Emerg Med J. 2018;35(5):289-96. doi:10.1136/emermed-2017-206754.
9. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the reperfusion therapy for ST-Segment elevation myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. Kardiologija. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2024;64(2):3-17. doi: 10.18087/cardio.2024.2.n2601.
10. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368(15):1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
11. Van de Werf F, Ristic AD, Averkov OV, et al. STREAM-2: Half-Dose Tenecteplase or Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized, Open-Label Trial. Circulation. 2023;148(9):753-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521.
12. Bainey KR, Welsh RC, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy With Half-Dose Tenecteplase in Patients With STEMI: Prespecified Pooled Analysis of Patients Aged \geq 75 Years in STREAM-1 and 2. Circ Cardiovasc Interv. 2024;17(12):e014251. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.124.014251.
13. Singh AK, Sharma R, Saklani NR. A comparative analysis of efficacy of thrombolytics in acute st elevation mi and its variation with circadian rhythm. Global journal for research analysis. 2019;8:124-7. doi:10.15373/22778160/Jan2019/8.
14. Pelluri R, Rani NV, Ramesh M, et al. Safety and efficacy of streptokinase, reteplase and tenecteplase in patients with acute st-elevated myocardial infarction in an intensive cardiac care unit of a tertiary care teaching hospital. Int J Pharma Bio Sci. 2014;5:29-38.
15. Li C, Eikelboom JW, Zhong Z, et al. Efficacy and safety of a bolus of half-dose r-SAK prior to primary PCI in ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the OPTIMA-6 trial. Am. Heart J. 2023;65:31-9.
16. Tereshchenko SN, Duplyakov DV, Uskach TM, et al. Potential of thrombolytic therapy in the early period of ST-elevation myocardial infarction. Expert Consensus. Russian Journal of Cardiology. 2025;30(6):6417. (In Russ.) Терещенко С.Н., Дупляков Д.В., Ускач Т.М. и др. Возможности и перспективы тромболитической терапии на ранних сроках инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Согласованное мнение экспертов. Российский кардиологический журнал. 2025;30(6):6417. doi:10.15829/1560-4071-2025-6417. EDN: XERIAC.



Фиксированная комбинация индапамида и амлодипина в лечении изолированной систолической артериальной гипертонии: анализ исследования АРБАЛЕТ

Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А.

Цель. В условиях реальной клинической практики оценить эффективность лечения фиксированной комбинацией (ФК) индапамида/амлодипина у амбулаторных пациентов старше 55 лет с неконтролируемой изолированной систолической артериальной гипертонией (ИСАГ).

Материал и методы. Ретроспективный анализ данных участников многоцентрового наблюдательного открытого исследования АРБАЛЕТ, проведенного в России среди пациентов с артериальной гипертонией 1-2 степени, ранее не получавших антигипертензивную терапию, либо с отсутствием контроля артериального давления (АД) на принимаемых препаратах. Эффективность ФК индапамида/амлодипина оценивалась по изменению уровня офисного систолического АД (САД) и скорости достижения целевого уровня САД (<140 мм рт.ст.) через 2 нед., 1 мес. и 3 мес. в четырех возрастных группах: 55-59 лет, 60-69 лет, 70-79 лет и 80 лет и старше.

Результаты. В исследовании АРБАЛЕТ приняли участие 2217 пациентов, из которых 626 имели ИСАГ и были включены в данный дополнительный анализ (средний возраст 66,1±7,8 года; 165 мужчин (26,4%)). Целевое САД <140 мм рт.ст. было достигнуто у 43%, 75% и 93% пациентов через 2 нед., 1 и 3 мес., соответственно. По сравнению с исходным уровнем САД снизилось на 18,8±10,5 мм рт.ст., 27,2±10,6 мм рт.ст. и 31,8±9,9 мм рт.ст. через 2 нед., 1 и 3 мес., соответственно. Снижение САД через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем в подгруппах 55-60 лет, 60-69 лет, 70-79 лет и ≥80 лет составило, соответственно, 30,3±9,4 мм рт.ст., 32,4±9,7 мм рт.ст., 32,5±10,7 мм рт.ст. и 28,9±9,6 мм рт.ст., соответственно.

Заключение. Прием ФК индапамида и амлодипина ассоциирован со значимым снижением САД и высокой частотой достижения целевого АД у пациентов с ИСАГ старше 55 лет, получавших лечение в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация индапамида/амлодипина.

Отношения и деятельность: статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

ID исследования: ISRCTN40812831.

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

Кобалава Ж.Д. –д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, директор института клинической медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Троицкая Е.А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева института клинической медицины медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583.

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

АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИСАГ — изолированная систолическая гипертония, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — фиксированная комбинация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 01.07.2025

Рецензия получена 18.07.2025

Принята к публикации 06.08.2025



Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Фиксированная комбинация индапамида и амлодипина в лечении изолированной систолической артериальной гипертонии: анализ исследования АРБАЛЕТ. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6486. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6486. EDN: CNUCOE

Fixed-dose combination of indapamide and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension: analysis of the ARBALET study

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.

Aim. To evaluate the effectiveness of single-pill combination of indapamide/amlodipine in outpatients over 55 years of age with uncontrolled isolated systolic hypertension (ISH) in a real-world practice.

Material and methods. Retrospective analysis of data from participants in the multicenter, open-label observational ARBALET study conducted in Russia among patients with grade 1-2 hypertension without prior antihypertensive therapy or blood pressure (BP) control while taking the medications. The efficacy of indapamide/amlodipine combination was assessed by changes in office systolic BP (SBP) and the rate of achieving the target SBP level (<140 mm Hg) after 2 weeks, 1 month, and 3 months in four following age groups: 55-59 years, 60-69 years, 70-79 years, and ≥80 years.

Results. The ARBALET study enrolled 2217 patients, of whom 626 had ISH and were included in this additional analysis (mean age 66,1±7,8 years; 165 men (26,4%)). The target SBP <140 mm Hg was achieved in 43%, 75%, and 93% of patients after 2 weeks, 1 month, and 3 months, respectively. Compared with the baseline, SBP decreased by 18,8±10,5 mm Hg, 27,2±10,6 mm Hg, and 31,8±9,9 mm Hg after 2 weeks, 1 month, and 3 months, respectively. The decrease in SBP after 3 months compared with the baseline in the subgroups 55-60 years, 60-69 years,

70-79 years, and ≥80 years was 30,3±9,4 mm Hg, 32,4±9,7 mm Hg, 32,5±10,7, and 28,9±9,6 mm Hg, respectively.

Conclusion. Administration of indapamide/amlodipine combination is associated with a significant reduction in SBP and a high rate of target BP achievement in patients with ISH over 55 years of age in a real-world practice.

Keywords: isolated systolic hypertension, combination antihypertensive therapy, indapamide/amlodipine fixed-dose combination.

Relationships and Activities: the article was prepared with the support of the Servier company.

Trial ID: ISRCTN40812831.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh.D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Troitskaya E.A.* ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Corresponding author:
trelen@yandex.ru

Received: 01.07.2025 Revision Received: 18.07.2025 Accepted: 06.08.2025

For citation: Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A. Fixed-dose combination of indapamide and amlodipine in the treatment of isolated systolic hypertension: analysis of the ARBALET study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6486. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6486. EDN: CNUCCE

Изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ) определяется как систолическое артериальное давление (САД) ≥ 140 мм рт.ст. при диастолическом артериальном давлении (ДАД) <90 мм рт.ст. [1, 2]. ИСАГ — наиболее частая форма артериальной гипертонии среди пациентов старше 60 лет и у молодых лиц: кривая ее распространенности в зависимости от возраста имеет J-образную форму с наименьшими значениями в 40-50 лет, резким возрастанием после 70 лет и менее выраженным пиком до 30 лет [3]. Распространенность ИСАГ в общей популяции варьирует от 2 до 8%, а среди лиц с артериальной гипертонией (АГ) — от 14 до 50% [4-6]. В исследовании NHANES III доля лиц с ИСАГ среди всех пациентов с АГ в возрасте 45-54 лет составила 24%, среди 55-64-летних — 47%, среди 65-74-летних — 66%, а среди лиц старше 75 лет — 73% [7]. Британское исследование ENIGMA подтвердило, что ИСАГ — наиболее частая форма повышения артериального давления (АД) среди молодых лиц: в возрастном диапазоне 17-27 лет ее распространенность составляет 8% [8]. Показано, что ИСАГ связана с увеличением риска инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, нарушения функции почек, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. В исследовании здоровья практически здоровых мужчин в возрасте от 40 до 84 лет даже при пограничной ИСАГ значительно повышался общий сердечно-сосудистый риск на 32%, риск инсульта на 42%, смерти от ССЗ на 56%, смертности от всех причин на 22% [9]. Если раньше проблема ИСАГ и выбора оптимальной терапии была наиболее актуальна для пожилых пациентов, то в последние годы отмечается значительный рост распространенности кардиометаболического синдрома и связанных с ним проявлений ускоренного сосудистого старения, в т.ч. ИСАГ, среди молодых лиц. Эта тенденция заставляет пересмотреть ранее принятые взгляды на ИСАГ у молодых как на "ложную гипертонию" — доброкачественное состояние, обычно не сопровождающееся повышением центрального АД и чаще всего не требующее назначения антигипертензивной терапии (АГТ). Частота "истинной" гипертонии у молодых лиц возрастает, доказана ее связь с риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, проблема подбора оптимальной АГТ таким пациентам становится все более актуальной [3, 4, 10-14].

Согласно актуальным Российским рекомендациям по АГ, выбор АГТ осуществляется среди пяти основных классов препаратов. Лечение пациентов с ИСАГ

старше 55 лет следует проводить в соответствии с общим алгоритмом АГТ, при этом необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения цели. Более предпочтительными лекарственными препаратами при ИСАГ являются тиазидные или тиазидоподобные диуретики и дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) [1]. Выбор оптимальной терапии для молодых лиц с ИСАГ остается предметом обсуждения.

В 2017г в России был зарегистрирован уникальный препарат, сочетающий тиазидоподобный диуретик индапамид замедленного действия в дозе 1,5 мг с БКК амлодипином в дозе 5 или 10 мг. Исследование АРБАЛЕТ [15, 16] было разработано для оценки антигипертензивной эффективности и переносимости фиксированной комбинации (ФК) индапамида/амлодипина у пациентов с АГ старше 55 лет в реальной клинической практике. Результаты показали, что 90% пациентов достигли целевого уровня АД к третьему месяцу лечения и что число пациентов с пульсовым давлением (ПД) <60 мм рт.ст. увеличилось с 7,8 до 82%. Ниже представлен дополнительный анализ исследования АРБАЛЕТ, целью которого была оценка эффективности данной ФК у амбулаторных пациентов с ИСАГ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Программа АРБАЛЕТ представляла собой трехмесячное многоцентровое открытое наблюдательное неконтролируемое исследование, проводившееся с ноября 2017г по март 2018г. При этом 730 врачей в 57 регионах Российской Федерации включили 2217 пациентов с показаниями к коррекции АГТ либо путем добавления ФК индапамида/амлодипина к принимаемым препаратам, либо путем замены эффективной свободной комбинации тех же препаратов на фиксированную. Включали пациентов в возрасте ≥ 55 лет, с первичной АГ, диагностированной по крайней мере за 3 мес. до включения в исследование, и отсутствием контроля АД на фоне предшествующей АГТ (офисное САД 140-179 мм рт.ст.), или нелеченых пациентов с АГ 1-2 степени или ПД ≥ 60 мм рт.ст. [15, 16]. Для данного дополнительного анализа из основной популяции были отобраны пациенты с ИСАГ ($n=626$). Не включали пациентов с офисным АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на визите включения, несмотря на АГТ, или с АД $\geq 200/110$ мм рт.ст. у нелеченых; пациентов с резистентной АГ в соответствии с определением [1], перенесенными инфарктом миокарда,

нестабильной стенокардией или инсультом в течение предыдущих 6 мес.; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV класса (NYHA); сахарным диабетом 1 типа или декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа; любыми тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации; при неспособности понять суть программы и следовать рекомендациям; с противопоказаниями к приему или известной непереносимостью диуретиков и БКК (включая индапамид и амлодипин), а также пациентов, принимавших участие в любом другом клиническом исследовании в течение 30 дней до начала программы. Каждый лечащий врач отобрал не менее 3 пациентов, в соответствии с данными критериями. Доза ФК индапамида/амлодипина была выбрана врачом из двух доступных вариантов 1,5/5 мг или 1,5/10 мг. Во всех случаях лечение было назначено в соответствии с инструкциями по применению препаратов, после того как пациент подписал форму информированного согласия. Исследование включало три запланированных визита: через 2 нед., 1 и 3 мес. после включения в исследование. Пациенты были разделены на четыре возрастные группы: 55-59, 60-69, 70-79 и 80-90 лет. При каждом посещении, после записи времени предыдущего приема препарата, врач измерял АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) и заполнял форму отчета о состоянии пациента. Для измерения АД использовались обычные механические тонометры, откалиброванные региональными метрологическими центрами, что соответствует рутинной клинической практике в Российской Федерации. На основании результатов измерений врач оценивал необходимость продолжения лечения и подбирал дозу препарата на визитах через 2 нед. или 1 мес., если требовалось.

Нежелательные явления отслеживались на протяжении всего исследования. Первичными конечными точками эффективности были динамика значений САД и ДАД от исходного к последнему визиту и скорость достижения целевого АД. Вторичные конечные показатели эффективности в данной подгруппе пациентов с ИСАГ включали частоту достижения целевого САД (<130 мм рт.ст.) и ПД (<60 мм рт.ст.).

Статистический анализ. Все параметры были проанализированы с использованием методов описательной статистики. Изменения средних значений САД и ДАД (с соответствующими 95% доверительными интервалами) были оценены в каждой популяции по протоколу. Для оценки различий в нормально распределенных параметрах использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений; непараметрический критерий суммы рангов Уилкоксона использовался для параметров, которые не были нормально распределены. Определены доли пациентов, достигших целевого АД, и тех, кто ответил

на лечение (с соответствующим 95% доверительными интервалами).

Все диагностические процедуры выполнялись после получения письменного информированного согласия пациента. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом по медицинским исследованиям Российского университета дружбы народов (РУДН).

Результаты

Характеристика пациентов

Первоначально в исследовании АРБАЛЕТ приняли участие 2217 пациентов (692 (31,2%) мужчины). Средний возраст составил $64,2 \pm 7,4$ года, среднее исходное САД — $161,7 \pm 10,3$ мм рт.ст., ДАД — $90,7 \pm 9,7$ мм рт.ст. До начала исследования 28% пациентов получали монотерапию, 38,7% — два антигипертензивных препарата, 15% — три препарата, 4,2% — четыре препарата и 0,5% — пять препаратов. На момент начала исследования 68,5% пациентов получали ФК индапамид/амлодипин в дозе 1,5/5 мг, а 31,5% — в дозе 1,5/10 мг. Количество сопутствующих препаратов, принимаемых пациентами до включения в исследование, влияло на назначенную дозу ФК. Для большинства (96,5%) она оставалась стабильной в течение всего исследования. Через 3 мес. 60,7% пациентов получали дозу 1,5/5 мг, а 39,3% — 1,5/10 мг. Увеличение дозы потребовалось 2% участников на последнем визите [11].

Далее будет подробно рассмотрена группа из 626 участников с ИСАГ. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1: по большинству параметров группа была сопоставима с основной популяцией [16], за исключением закономерно большей доли пациентов в возрасте 70-79 лет и соответственно более высокого среднего возраста. Среди факторов сердечно-сосудистого риска наиболее часто встречались дислипидемия и абдоминальное ожирение. Среднее исходное САД составило $159,2 \pm 8,7$ мм рт.ст., ДАД — $79,7 \pm 6,5$ мм рт.ст., ПД — $79,5 \pm 10,7$ мм рт.ст., ЧСС — $71,7 \pm 8,0$ уд./мин. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями и состояниями были эхокардиографически подтвержденная гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ХСН невысокого функционального класса.

Комбинация индапамид/амлодипин заменила предыдущую АГТ у 460 (73,5%) пациентов, была добавлена к текущей АГТ у 80 (12,8%) пациентов, была назначена в качестве начальной терапии у 86 (13,7%) пациентов, ранее не получавших лечения. Доза 1,5/5 мг была назначена 466 (74,4%) пациентам, а доза 1,5/10 мг — 160 (25,6%).

Сопутствующее лечение

Ранее получали АГТ 540 пациентов (86,3%): 175 (32,4%) — монотерапию, а 365 (67,6%) — комбиниро-

Таблица 1
Исходные характеристики пациентов с ИСАГ (n=626)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	165 (26,4)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	66,1 \pm 7
55-59 лет, n (%)	137 (21,9)
60-69 лет, n (%)	281 (44,9)
70-79 лет, n (%)	171 (27,3)
≥ 80 лет, n (%)	30 (4,8)
Факторы риска	
Курение в настоящее время, n (%)	103 (16,5)
Дислипидемия, n (%)	434 (69,3)
Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, n (%)	146 (23,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	348 (55,6)
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	160 (25,6)
Сопутствующие заболевания и состояния	
Подтвержденная ГЛЖ, n (%)	455 (72,7)
Протеинурия, n (%)	34 (5,4)
ИБС, n (%)	208 (33,2)
Стабильная стенокардия, n (%)	138 (22)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	40 (6,4)
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	29 (4,6)
Инсульт или ТИА в анамнезе, n (%)	23 (3,7)
Заболевания периферических артерий, n (%)	83 (13,3)
ХСН I или II ФК (NYHA), n (%)	276 (44,1)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	72 (11,5)
ХОБЛ/бронхиальная астма, n (%)	37 (5,9)

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, SD — стандартное отклонение.

ванную терапию в виде свободной (n=305; 83,6%) или фиксированной (n=60; 16,4%) комбинации. В ходе исследования часть пациентов продолжала прием сопутствующей АГТ в дополнение к индапамиду/амлодипину: 174 пациента (27,8%) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 102 (16,3%) — блокаторы ренин-ангиотензиновых рецепторов, 210 (33,6%) — бета-адреноблокаторы, 3 (0,5%) — БКК, 12 (1,9%) — диуретики, 10 (1,6%) — агонисты имидазолиновых рецепторов.

Изменения уровня САД и ПД в ходе исследования

Результаты измерений АД были доступны у 615 (98,2%) пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом. Статистически значимое снижение САД, ДАД и ПД по сравнению с исходным уровнем наблюдалось со 2 нед. и оставалось значимым на протяжении всего исследования (p<0,01 для всех показателей) (рис. 1). Динамика САД в зависимости от возраста представлена на рисунке 2. Спустя 3 мес. в каждой возрастной группе отмечено значимое снижение САД по сравнению с исходным уровнем: на 30,3 \pm 9,4 мм рт.ст. в группе 55-59 лет; на 32,4 \pm 9,7 мм рт.ст. в группе 60-69 лет; на 32,5 \pm 10,7 мм рт.ст. в группе 70-79 лет и на 28,9 \pm 9,6 мм рт.ст. в группе старше 80 лет (p<0,01 для всех категорий). Степень снижения

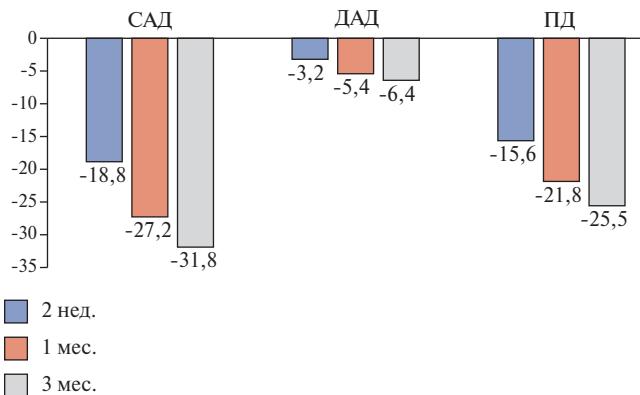


Рис. 1. Изменения АД во время исследования.

Примечание: p<0,01 по сравнению с исходным значением.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — sistолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление.

АД в различных возрастных категориях была сопоставимой.

Снижение САД <140 мм рт.ст. через 2 нед. отмечено у 265 (43,1%) пациентов, через 1 мес. — у 458 (74,5%) пациентов, а через 3 мес. — у 569 (92,5%) пациентов. Уровень САД <130 мм рт.ст. был достигнут через 2 нед. у 74 (12%), через 1 мес. — у 209 (34%), через 3 мес. — у 344 (55,9%) пациентов. Через 3 мес. лечения наилучшие показатели достижения целевого САД отмечены у пациентов 55-59 лет (95% достигли уровня <140 мм рт.ст., 61% — уровня <130 мм рт.ст.), наихудшие — у лиц старше 80 лет (79% и 31%, соответственно).

Значимое снижение ПД во время лечения наблюдалось во всех возрастных группах и через 3 мес. составило 24,0 \pm 11,1 мм рт.ст. в группе 55-59 лет, 25,6 \pm 11,0 мм рт.ст. в группе 60-69 лет, 26,4 \pm 11,8 мм рт.ст. в группе 70-79 лет и 25,5 \pm 8,4 мм рт.ст. в группе ≥ 80 лет (p<0,01 для всех категорий). Через 3 мес. лечения у 82% пациентов было достигнуто ПД <60 мм рт.ст.

Переносимость

В исследовании АРБАЛЕТ в целом отмечена хорошая переносимость ФК индапамид/амлодипин. Зарегистрировано 28 нежелательных явлений у 20 из 2217 пациентов (0,90%). Серьезные побочные эффекты были зарегистрированы у 4 (0,18%) пациентов: одна госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, одно плановое хирургическое вмешательство по поводу катараракты и одна установка кардиостимулятора. Из несерьезных побочных эффектов наиболее частым был отек ног у 7 пациентов. 9 пациентов досрочно завершили участие в исследовании из-за нежелательных явлений: 1 пациент с нестабильной стенокардией, 6 с отеками нижних конечностей, 1 с головокружением и 1 с тахикардией. В рамках дополнительного анализа пациентов с ИСАГ сообщалось о двух случаях (0,32%) побочных эффектов, связанных с лечением (отеки ног). Ни одно из этих событий не привело к прекращению участия пациента в исследовании.

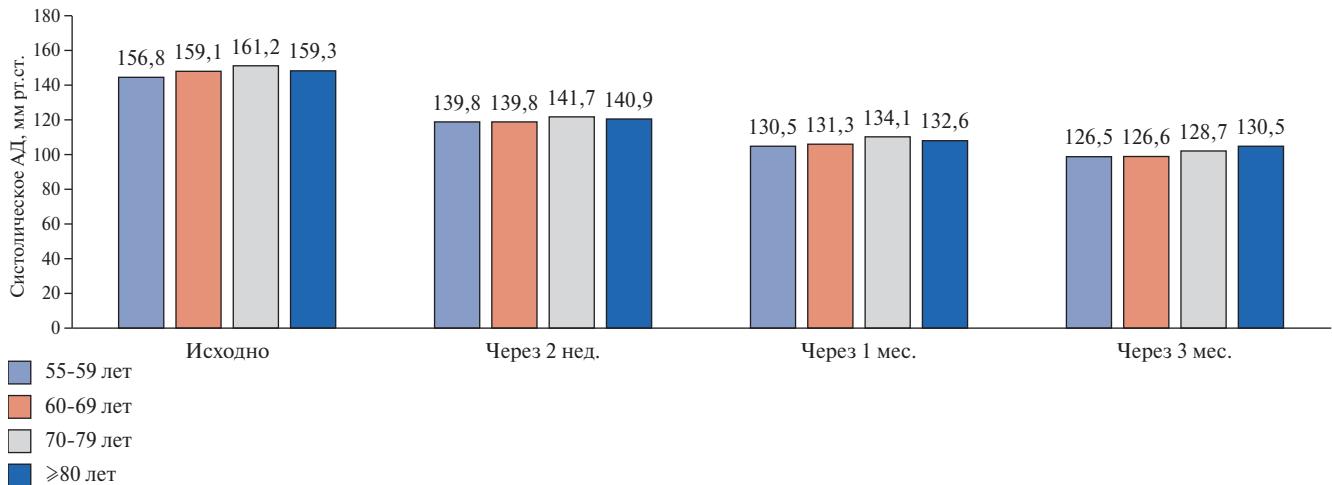


Рис. 2. Изменения среднего систолического АД во время лечения в разных возрастных группах.

Примечание: $p<0,01$ по сравнению с исходным значением.

Обсуждение

Согласно последним Рекомендациям Международного общества по гипертонии, ИСАГ является наиболее распространенной формой эссенциальной гипертонии у молодых лиц, и часто встречается у людей среднего возраста и пожилых [3, 17]. Для лиц пожилого возраста достаточно хорошо изучены механизмы изолированного повышения САД: это повышение жесткости артерий, нарушения циркадного ритма, высокая вариабельность АД, снижение активности ренина в плазме крови, и как следствие развитие объем-зависимой АГ [18]. Неблагоприятное прогностическое значение ИСАГ у пожилых не вызывает сомнений: ИСАГ связана со значительным повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая ИБС, переброваскулярные заболевания и ХЧН [19, 20].

В последние десятилетия отмечается рост бремени ССЗ и экономических потерь, связанных с ранним началом и неконтролируемым течением АГ у молодых лиц: за период с 1990 по 2019гг в данной категории отмечен рост смертей и лет, прожитых с инвалидностью, вследствие ССЗ на фоне АГ на 43% и 86,6%, соответственно [21]. У молодых лиц наиболее вероятными механизмами развития ИСАГ являются не усиление амплификации центрального АД, а гиперкинетический фенотип с повышением сердечного выброса и ЧСС, отражающими вовлечение симпатической и парасимпатической нервных систем. Среди других наиболее значимых факторов — ожирение и метаболический синдром, избыточное потребление соли и повышенная солечувствительность, а также низкая физическая активность [22, 23]. Если раньше ИСАГ у молодых в основном рассматривалась как доброкачественное состояние, не связанное с повышением центрального АД (так называемая "ложная АГ"), то в последние годы накоплено много данных о ее

неблагоприятном прогностическом значении [4, 11, 12, 24-27]. Тем не менее вопрос необходимости назначения таким пациентам АГТ и выбор оптимальных препаратов остается предметом дискуссий.

Большинство современных рекомендаций поддерживают назначение комбинации диуретика и БКК для лечения ИСАГ [1, 2], что подкреплено результатами крупных исследований, в т.ч. с индапамидом и амлодипином, подтвердивших высокую антигипертензивную эффективность, и благоприятный профиль безопасности данного подхода [28-32]. Помимо эффективности в снижении высокого АД и уменьшении повреждения органов-мишеней, индапамид и амлодипин также продемонстрировали преимущества в отношении снижения заболеваемости и общей и сердечно-сосудистой смертности (исследования HYVET, PATS, PROGRESS, ADVANCE, ALLHAT, ASCOT-BPLA, VALUE, COMPLETE, CAMELOT, PREVENT, Syst-EUR, STOP Hypertension-2, Syst-China) [29, 33-42].

Мы провели ретроспективный анализ подгруппы пациентов с ИСАГ, участвовавших в исследовании АРБАЛЕТ. Показано, что прием ФК индапамида с амлодипином в дозе 1,5/5 мг или 1,5/10 мг однократно в течение 3 мес. взамен или совместно с исходной АГТ сопровождался статистически значимым снижением АД в диапазоне от -28,9 до -32,5 мм рт.ст. во всех возрастных категориях. Эффективность и безопасность лечения в подгруппе с ИСАГ были сопоставимы с результатами, наблюдавшимися в общей группе участников программы [15, 16]. Снижение клинического АД наблюдалось уже через 2 нед. и продолжало снижаться, так что к концу исследования средние значения соответствовали целевым значениям АД [1, 2]. Целевое САД <140 мм рт.ст. было достигнуто у 43,1% пациентов через 2 нед. и у 92,5% через 3 мес., а САД <130 мм рт.ст. — у 12% пациентов через 2 нед. и у 55,9% через 3 мес. Применение фиксированной

комбинации индапамида с амлодипином позволило сократить количество других классов сопутствующих антигипертензивных препаратов.

Степень снижения АД остается основным фактором, определяющим снижение сосудистого риска как у молодых, так и у пожилых пациентов [43, 44]. Хотя наибольший процент пациентов, достигших целевого уровня АД, отмечен у лиц в возрасте 55–59 лет, замена или добавление ФК в план лечения пошло на пользу всем возрастным группам. Следует отметить, что, хотя у большинства пациентов ФК либо заменила предыдущую АГТ (73,5%), либо была назначена в качестве начальной терапии (13,7%), у 12,8% препарата был добавлен к уже прописанному лечению, что могло повлиять на общий результат.

Влияние терапии индапамидом/амлодипином на САД ранее было продемонстрировано в двух открытых исследованиях. В исследовании NATIVE (средний возраст участников 51 год) индапамид ретард был добавлен к фоновой АГТ [45]. У пациентов, получавших индапамид и амлодипин, САД снизилось на 33 мм рт.ст. В исследовании EFFECTIVE (средний возраст участников 52 года) приём комбинации индапамида и амлодипина 1,5 мг/5 мг в течение 45 дней приводил к снижению САД на 29 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем [46]. Помимо преимуществ в лечении ИСАГ у лиц среднего возраста, диуретики и БКК обладают высокой эффективностью при назначении пожилым пациентам, что впервые было продемонстрировано 30 лет назад в исследовании SHEP (средний возраст 72 года), где активное лечение диуретиками с бета-блокаторами или без них снижало среднее САД на 12 мм рт.ст. больше, чем плацебо. Кроме того, у получавших диуретики отмечено значимое снижение частоты инфаркта миокарда на 27%, сердечной недостаточности на 55% и инсульта на 37% [47]. В исследовании Syst-EUR комбинация БКК с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или диуретиком снижали САД на 10 мм рт.ст. по сравнению с плацебо, что ассоциировалось с уменьшением риска сердечно-сосудистых исходов аналогично исследованию SHEP [40].

Наши результаты, полученные в когорте пациентов с ИСАГ, соответствуют результатам похожих исследований, проведенных среди пожилых людей. В исследовании SHEP среднее снижение САД составило 26 мм рт.ст. на фоне терапии диуретиками или бета-адреноблокаторами [47], что сопоставимо со снижением на 32,5 мм рт.ст. в подгруппе исследования АРБАЛЕТ в возрасте 70–79 лет. В другом исследовании, проведенном с участием пожилых пациентов с АГ, около четверти из которых страдали ИСАГ, сравнивалась антигипертензивная эффективность индапамида замедленного действия в дозе 1,5 мг и амлодипином 5 мг и гидрохлоротиазидом 25 мг. У пациентов с ИСАГ индапамид, как правило, более выраженно снижал САД, чем гидрохлоротиазид (-24,7 vs 18,5 мм рт.ст., соот-

ветственно; эквивалентность $p=0,117$). Аналогичные результаты получены для амлодипина (-23 мм рт.ст., эквивалентность $p<0,001$) [48]. Еще в одном исследовании пациенты 65–74 лет с систолической АГ, с или без диастолической АГ были randomизированы на диуретики, бета-адреноблокаторы или плацебо. АД снизилось во всех группах, причем наибольшее снижение САД наблюдалось в группе диуретиков в течение первых 3 мес. [49]. Учитывая снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с возрастом и распространенность объем-зависимых форм АГ у пожилых пациентов, применение амлодипина и тиазидоподобных диуретиков представляет собой подходящий вариант при выборе схемы АГТ.

САД и ПД тесно взаимосвязаны, и их повышенные значения признаны независимыми факторами риска ССЗ. Среди пациентов-участников программы АРБАЛЕТ с ИБС прием индапамида/амлодипина сопровождался значимым снижением ПД до рекомендованного уровня <60 мм рт.ст. во всех возрастных группах. В некоторых случаях лечение может повлиять на ДАД, а следовательно, и на ПД, однако в данном исследовании среднее снижение ДАД за 3 мес. было в пределах 6 мм рт.ст. по сравнению со средним снижением САД на 32 мм рт.ст.

Необходимость назначения АГТ молодым пациентам с ИСАГ до сих пор остается предметом споров [22, 50]. Однако, с учетом исследований последних лет, подтверждающих "истинный" характер АГ у части пациентов и ее связь с неблагоприятным прогнозом, актуальным является вопрос выбора наилучшей схемы АГТ. Поскольку молодые пациенты чаще не являются объектом изучения крупных исследований, мы все еще не до конца уверены, можно ли экстраполировать их результаты среди пациентов среднего и пожилого возраста на когорту молодых лиц. Тем не менее несомненная ассоциация ИСАГ у молодых пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, а также объем-зависимый вариант АГ свидетельствуют о потенциальной эффективности диуретиков и БКК. Косвенным свидетельством эффективности данной комбинации могут служить результаты многоцентрового индийского исследования TOPSPIN с участием ~2000 человек в возрасте 30–70 лет, доложенные в 2024¹ [51]. Пациенты были разделены на 3 группы и получали пилюлю, содержащую комбинацию 2 из 3 наиболее часто применяемых антигипертензивных препаратов — блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, БКК или тиазидного диуретика. Первичной конечной точкой была динамика 24-часового САД через 6 мес. Не выявлено различий в эффективности и безопасности между тремя режимами терапии: >70% па-

¹ <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2024/11/15/18/31/topspin>.

циентов достигли цели <140/90 мм рт.ст., >40% — цели <130/80 мм рт.ст. Особенности популяции (преобладание (59,7%) пациентов моложе 55 лет) косвенно подтверждают эффективность АГТ, в т.ч. комбинации БКК и тиазидного диуретика у молодых пациентов. Таким образом, отмечается расширение популяции для эффективного и безопасного применения данной комбинации. Тем не менее для более обоснованного выбора оптимальной терапии и оценки ее влияния на исходы у молодых лиц с ИСАГ необходимо проведение проспективных исследований в данной когорте.

Ограничения исследования. Это был ретроспективный анализ открытого наблюдательного исследования без участия контрольной группы, и поэтому результаты требуют подтверждения в дальнейших клинических испытаниях. Были использованы методы обычной клинической практики, включая аускультативный метод измерения АД. У 13% пациентов к существующей АГТ был добавлен ФК, что могло оказать некоторое влияние на итоговые результаты. Еще

одним ограничением является то, что не проводился анализ распределения по дозам индапамида/амлодипина в разных возрастных группах. Наконец, в анализ включены только результаты измерения офисного АД, в то время как основное исследование АРБАЛЕТ включало и домашние измерения АД.

Заключение

Высокие показатели контроля САД в популяции пациентов исследования АРБАЛЕТ с ИСАГ на фоне ФК индапамида/амлодипина позволяют рассматривать ее как эффективную замену или дополнение к существующей терапии, или как стартовую терапию. В целом ФК индапамида/амлодипина может представлять собой эффективное и хорошо переносимое средство снижения АД у широкого круга пациентов всех возрастов.

Отношения и деятельность: статья подготовлена при поддержке компании Сервье.

Литература/References

- 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.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/JHH.0000000000003480.
- Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(6):1222-36. doi:10.1097/JHH.0000000000001726.
- Yano Y, Stamler J, Garside DB, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection project in industry study. J Am Coll Cardiol. 2015;65:327-35. doi:10.1016/j.jacc.2014.10.060.
- Kobalava ZhD, Shavarova EK, Chomova IA, et al. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(5):586-95. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хомова И.А. и др. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении неконтролируемой артериальной гипертонии у лиц старше 55 лет. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):586-95. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-586-595.
- Vishnevsky A, Andreev E, Timonin S. Mortality from cardiovascular diseases and life expectancy in Russia. Demographic review, 2017;4(5):45-70. doi:10.17323/demreview.415.8566.
- Liu X, Rodriguez CJ, Wang K. Prevalence and trends of isolated systolic hypertension among untreated adults in the United States. J Am Soc Hypertens. 2015;9(3):197-205. doi:10.1016/j.jash.2015.01.002.
- McEnery CM, Yasmin, Wallace S, et al.; ENIGMA Study Investigators. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension. 2005;46(1):221-6. doi:10.1161/01.HYP.0000165310.84801.e0.
- O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation. 1997;95(5):1132-7. doi:10.1161/01.cir.95.5.1132.
- Yano Y. Blood Pressure in Young Adults and Cardiovascular Disease Later in Life. Am J Hypertens. 2021;34(3):250-7. doi:10.1093/ajh/hpab005. PMID: 33821946.
- Atasoy S, Middeke M, Johar H, et al. Cardiovascular mortality risk in young adults with isolated systolic hypertension: findings from population-based MONICA/KORA cohort study. J Hum Hypertens. 2022;36(12):1059-65. doi:10.1038/s41371-021-00619-z.
- Bae EH, Lim SY, Jung JH, et al. Chronic Kidney Disease Risk of Isolated Systolic or Diastolic Hypertension in Young Adults: A Nationwide Sample Based-Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2021;10(7):e019764. doi:10.1161/JAHA.120.019764.
- Scott H, Barton MJ, Johnston ANB. Isolated systolic hypertension in young males: a scoping review. Clin Hypertens. 2021;27(1):12. doi:10.1186/s40885-021-00169-z.
- Eeftinck Schattenkerk DW, van Gorp J, Vogt L, et al. Isolated systolic hypertension of the young and its association with central blood pressure in a large multi-ethnic population. The HELIUS study. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(13):1351-9. doi:10.1177/2047487318777430.
- Kobalava ZD, Shavarova EK, Burtsev YP. Evaluation of the effectiveness of single-pill combination with indapamide and amlodipine in patients older 55 years in real-world practice in Russia (ARBALET study). J Hypertens. 2019;37:p.e106. doi:10.1097/JHH.0000571372.74309.88.
- Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Bagmanova NKh, Khasanova ER. Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET. Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):64-74. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Багманова Н.Х., Хасанова Э.Р. Эффективность и переносимость Арифама у пациентов с артериальной гипертонией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Российский кардиологический журнал. 2018;(12):64-74. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-64-74.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020;38(6):982-1004. doi:10.1097/JHH.0000000000002453.
- Kim JH, Thiruvengadam R. Hypertension in an ageing population: Diagnosis, mechanisms, collateral health risks, treatments, and clinical challenges. Ageing Res Rev. 2024;98:102344. doi:10.1016/j.arr.2024.102344.
- Ekundayo OJ, Allman RM, Sanders PW, et al. Isolated systolic hypertension and incident heart failure in older adults: a propensity-matched study. Hypertension. 2009;53(3):458-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119792.
- Li Y, Wei FF, Thijss L, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 untreated people recruited from 12 populations. Circulation. 2014;130(6):466-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004876.
- Liu J, Bu X, Wei L, et al. Global burden of cardiovascular diseases attributable to hypertension in young adults from 1990 to 2019. J Hypertens. 2021;39(12):2488-96. doi:10.1097/JHH.0000000000002958.
- McEnery CM, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Pro Side of the Argument. Hypertension. 2016;68(2):269-75. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06547.
- Mancia G, Giannattasio C. Diagnostic and therapeutic problems of isolated systolic hypertension. J Hypertens. 2015;33:33-43. doi:10.1097/JHH.0000000000000424.
- Yano Y, Reis JP, Colangelo LA, et al. Association of blood pressure classification in young adults using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline with cardiovascular events later in life. JAMA. 2018;320:1774-82. doi:10.1001/jama.2018.13551.
- Lee H, Yano Y, Cho SMJ, et al. Cardiovascular risk of isolated systolic or diastolic hypertension in young adults. Circulation. 2020;141:1778-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044838.

26. Yano Y, Reis JP, Lewis CE, et al. Association of blood pressure patterns in young adulthood with cardiovascular disease and mortality in middle age. *JAMA Cardiol.* 2020;5:382-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5682.
27. Nwabuo CC, Appiah D, Moreira HT, et al. Long-term cumulative blood pressure in young adults and incident heart failure, coronary heart disease, stroke, and cardiovascular disease: the CARDIA study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(13):1445-51. doi:10.1177/2047487320915342.
28. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31. doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
29. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
30. Lu F, Zhao Y, Liu Z, et al. A 48-week study of amlodipine plus amiloride / hydrochlorothiazide vs. amlodipine plus telmisartan in the treatment of hypertension. *Int J Clin Pract.* 2012;66(8):792-9. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.02943.x.
31. Matsuzaki M, Ogihara T, Umimoto S, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* 2011;29(8):1649-59. doi:10.1097/HJH.0b013e328348345d.
32. Ojji DB, Mayosi B, Francis V, et al.; CREOLE Study Investigators. Comparison of Dual Therapies for Lowering Blood Pressure in Black Africans. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2429-39. doi:10.1056/NEJMoa1901113.
33. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
34. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(9):710-7.
35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
36. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker or diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97. doi:10.1001/jama.288.23.2981.
37. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
38. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(18):2217-25. doi:10.1001/jama.292.18.2217.
39. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000;102(13):1503-10. doi:10.1161/01.cir.102.13.1503.
40. Staessen JA, Fagard R, Thijss L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64. doi:10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
41. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354(9192):1751-6. doi:10.1016/s0140-6736(99)10327-1.
42. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 1):1823-9. doi:10.1097/00004872-199816120-00016.
43. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336(7653):1121-3. doi:10.1136/bmj.39548.738368.BE.
44. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
45. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2929-36. doi:10.1185/030079907X242674.
46. Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood pressure control with a single-pill combination of indapamide sustained-release and amlodipine in patients with hypertension: the EFFICIENT study. *PLoS One.* 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
47. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-64.
48. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al.; European Study Investigators. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens.* 2001;19(2):343-50. doi:10.1097/00004872-200102000-00023.
49. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ.* 1992;304(6824):405-12. doi:10.1136/bmj.304.6824.405.
50. Lurbe E, Redon J. Isolated Systolic Hypertension in Young People Is Not Spurious and Should Be Treated: Con Side of the Argument. *Hypertension.* 2016;68(2):276-80. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06548.
51. Kiru G, Roy A, Kondal D, et al.; TOPSPIN Investigators. Treatment optimisation for blood pressure with single-pill combinations in India (TOPSPIN) — Protocol design and baseline characteristics. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2024;23:200346. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200346.



Распространенность клинических признаков транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии среди пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в Российской Федерации: исследование ТЕТРАМЕР

Моисеева О. М.¹, Терещенко С. Н.², Жиров И. В.², Аншелес А. А.², Барбараши О. Л.³, Галявич А. С.⁴, Джииоева О. Н.⁵, Дупляков Д. В.⁶, Костарева А. А.¹, Насонова С. Н.², Зорина Е. А.⁷; от имени врачей-исследователей[#]

Цель. Оценить распространенность клинических признаков транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП), дополнительно проанализировав демографические и клинические характеристики пациентов, включая результаты проведенных в данной выборке инструментальных исследований, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в Российской Федерации по данным исследования в рутинной клинической практике.

Материал и методы. В рамках ретроспективной части исследования проанализированы данные пациентов с ХСНсФВ, ранее включенных в проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование сердечной недостаточности в исследовательских центрах, обладавших возможностью проведения обследования для диагностики ATTR-КМП. Проводился учет симптомов и признаков, ассоциированных с высокой вероятностью наличия ATTR-КМП ("красных флагов") на основании медицинского анамнеза и результатов лабораторно-инструментальных исследований. По итогам промежуточного анализа ($n=1770$, 29,5% от запланированного количества пациентов) было принято решение о преждевременном прекращении исследования и нецелесообразности проведения проспективного этапа, предусматривавшего верификацию диагноза ATTR-КМП у пациентов с высоким риском ее наличия.

Результаты. Средний возраст включенных пациентов составил $69,7 \pm 10,0$ лет, из них 55,8% ($n=988$) — женщины. Измерение толщины задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) было проведено у 1704 (96,3%) пациентов; указанный параметр превышал 12 мм в 287 (16,8%) случаях. Возможные признаки наличия ATTR-КМП выявлены у 1702 (96,2%) участников. Три и более возможных признака наличия ATTR-КМП обнаружены у 1262 (71,3%) пациентов в общей популяции. Среди пациентов с доступными результатами измерения ЗСЛЖ 219 (76,3%) участников с утолщением ЗСЛЖ >12 мм имели ≥ 3 возможных признака наличия ATTR-КМП. При использовании калькулятора риска лишь у 117 (7,33%) пациентов имелась высокая вероятность данного заболевания.

Заключение. Более чем две трети пациентов с ХСНсФВ имеют несколько клинических признаков, ассоциированных с высоким риском наличия ATTR-КМП. Около 7% пациентов, отобранных с помощью калькулятора риска, могут являться первоочередными кандидатами для обследования с целью верификации диагноза. При этом определение оптимального алгоритма диагностики ATTR-КМП требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, транстиретиновый амилоидоз, транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия.

Отношения и деятельность. Проведение и анализ результатов исследования выполнены при поддержке компании ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз".

ID исследования: NCT06338839 (ClinicalTrials.gov).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ³ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Казань; ⁵ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ⁶ФГБОУ ВО

СамГМУ Минздрава России, Самара; ⁷ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз", Москва, Россия.

Моисеева О. М.* — д.м.н., профессор, врач-кардиолог, директор Института сердца и сосудов, руководитель научно-исследовательского отдела некоронарных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Аншелес А. А. — д.м.н., в.н.с. отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Барбараши О. Л. — профессор, д.м.н., член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Джииоева О. Н. — д.м.н., в.н.с., ORCID: 0000-0002-5384-3795, Дупляков Д. В. — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0920-7417, Зорина Е. А. — руководитель терапевтического направления, ORCID: 0009-0004-9283-5714.

*Список врачей-исследователей представлен в Приложении к статье.

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

АГ — артериальная гипертензия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ATTR-КМП — транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 15.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Моисеева О. М., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Аншелес А. А., Барбараши О. Л., Галявич А. С., Джииоева О. Н., Дупляков Д. В., Костарева А. А., Насонова С. Н., Зорина Е. А.; от имени врачей-исследователей. Распространенность клинических признаков транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии среди пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в Российской Федерации: исследование ТЕТРАМЕР. Российский кардиологический журнал. 2025;30(8):6547. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6547. EDN: OZFEBH

Prevalence of clinical manifestations of transthyretin amyloid cardiomyopathy among patients with heart failure with preserved ejection fraction in the Russian Federation: the TETRAMER study

Moiseeva O. M.¹, Tereshchenko S. N.², Zhirov I. V.², Ansheles A. A.², Barbarash O. L.³, Galyavich A. S.⁴, Dzhioeva O. N.⁵, Duplyakov D. V.⁶, Kostareva A. A.¹, Nasonova S. N.², Zorina E. A.⁷; on behalf of clinical investigators[#]

Aim. To assess the prevalence of clinical manifestations of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM), as well as to analyze the demographic and clinical characteristics of patients, including paraclinical investigations conducted in this sample, in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in Russia according to the real-world study.

Material and methods. As part of the retrospective part, we analyzed the data of patients with HFpEF previously included in a prospective observational multicenter registry study of heart failure in research centers with ability to diagnose ATTR-CM. Symptoms and signs associated with a high probability of ATTR-CM ("red flags") were recorded based on anamnestic and paraclinical data. Based on interim analysis ($n=1770$, 29,5% of the planned number of patients), we decided to stop the study and not conduct a prospective phase that involved verifying the diagnosis of ATTR-CM in patients with a high risk of its presence.

Results. The mean age of the included patients was $69,7 \pm 10,0$ years (women, 55,8% ($n=988$)). Left ventricular (LV) posterior wall thickness (PWT) was measured in 1704 (96,3%) patients. It exceeded 12 mm in 287 (16,8%) cases. Possible signs of ATTR-CM were detected in 1702 (96,2%) participants. Three or more possible signs of ATTR-CM were detected in 1262 (71,3%) patients in the general population. Among patients with available LV PWT measurements, 219 (76,3%) participants with thickness >12 mm had ≥ 3 possible signs of ATTR-CM. Using the risk calculator, only 117 (7,33%) patients had a high probability of this disease.

Conclusion. More than two thirds of patients with HFpEF have several clinical signs associated with a high risk of ATTR-CM. About 7% of patients selected using the risk calculator may be primary candidates for examination to verify the diagnosis. However, determining the optimal algorithm for diagnosing ATTR-CM requires further study.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, transthyretin amyloidosis, transthyretin amyloid cardiomyopathy.

Relationships and Activities. The study conduction and analysis were supported by AstraZeneca.

Trial ID: NCT06338839 (ClinicalTrials.gov).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Kazan State Medical University, Kazan; ⁵National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ⁶Samara State Medical University, Samara; ⁷OOO AstraZeneca Pharmaceuticals, Moscow, Russia.

Moiseeva O. M.* ORCID: 0000-0002-7817-3847, Tereshchenko S. N ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Ansheles A. A. ORCID: 0000-0002-2675-3276, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Nasonova S. N. ORCID: 0000-0002-0920-7417, Zorina E. A. ORCID: 0009-0004-9283-5714.

*The study investigators' names are listed in the Appendix.

*Corresponding author:
moiseeva.cardio@gmail.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 15.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Moiseeva O. M., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Ansheles A. A., Barbarash O. L., Galyavich A. S., Dzhioeva O. N., Duplyakov D. V., Kostareva A. A., Nasonova S. N., Zorina E. A.; on behalf of clinical investigators. Prevalence of clinical manifestations of transthyretin amyloid cardiomyopathy among patients with heart failure with preserved ejection fraction in the Russian Federation: the TETRAMER study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6547. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6547. EDN: OZFEBH

Ключевые моменты

- Транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП) часто остается нераспознанной причиной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.
- Три и более возможных признака наличия ATTR-КМП присутствует у >70% пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса.
- С целью улучшения диагностики ATTR-КМП необходимо повысить уровень осведомленности практикующих врачей о клинических проявлениях заболевания ("красных флагах"), существующих калькуляторах для оценки его вероятности, современных методах диагностики и лечения.

Key messages

- Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) is a frequently unrecognized cause of heart failure with preserved ejection fraction.
- Three or more possible features of ATTR-CM are present in >70% of patients with heart failure with preserved ejection fraction.
- In order to improve the diagnosis of ATTR-CM, awareness of practitioners about the clinical manifestations ("red flags"), existing probability calculators, modern methods of diagnosis and treatment should be increased.

Частота и распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) в общей популяции населения неуклонно растет в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов, ростом числа пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом [1]. Так, по данным исследования "ПРИОРИТЕТ-ХСН", доля пациентов с ХСНсФВ в Российской Федерации достигает 31,9% [2]. Наряду с традиционными факторами риска к развитию ХСНсФВ приводят специфические заболевания миокарда, часто генетически детерминированные [3]. Среди таких заболеваний следует выделить транстиреиновую амилоидную кардиомиопатию (ATTR-КМП), своевременное распознавание которой на сегодняшний день позволяет обеспечить доступ к инновационным методам лечения и радикально изменить как качество жизни пациента, так и его прогноз [4, 5].

ATTR-КМП – инфильтративная кардиомиопатия, вызванная отложением амилоидных фибрилл, белком-предшественником которых является транстиреин. Данная патология характеризуется формированием диастолической, а в дальнейшем и систолической дисфункции миокарда, нарушений проводимости, желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, а также специфическим поражением клапанного аппарата сердца, снижением качества жизни [5-8].

Согласно литературным данным, ATTR-КМП встречается у 12% пациентов с ХСНсФВ преимущественно пожилого и старческого возраста, при этом распространенность варьируется от 5% до 15% в зависимости от географического региона [9-12]. Однако точная оценка распространенности данного заболевания и его доли в этиологической структуре ХСНсФВ затруднена в связи с низкой настороженностью врачей и поздней диагностикой [5, 7]. В пользу данного представления свидетельствует частое выявление транстиреинового амилоидоза по данным аутопсийных исследований у пациентов старческого возраста [12, 13]. Современные визуализирующие методы диагностики позволяют верифицировать наличие ATTR-КМП на ранней стадии, что особенно актуально в свете появления эффективных специфических методов лечения, способных значительно улучшить прогноз заболевания [5-7, 10, 14]. Отдельные клинические признаки могут ассоциироваться с высокой вероятностью наличия заболевания (т.е. служить так называемыми "красными флагами"), указывая на потенциальное наличие амилоидоза сердца и играя ключевую роль в отборе пациентов для проведения углубленного диагностического обследования [5, 6, 14-16].

Эпидемиологические данные о распространенности ATTR-КМП и частоте выявления возможных признаков наличия ATTR-КМП среди пациентов с ХСНсФВ в Российской Федерации отсутствуют. Соответствующие сведения необходимы для оценки

медицинских потребностей пациентов и совершенствования диагностических алгоритмов, что, в свою очередь, способно повысить качество оказания медицинской помощи и снизить затраты системы здравоохранения.

Цель настоящего исследования – оценить распространенность клинических признаков ATTR-КМП у пациентов с ХСНсФВ в Российской Федерации по данным исследования в рутинной клинической практике, дополнительно проанализировав демографические и клинические характеристики пациентов, включая результаты проведенных в данной выборке инструментальных исследований.

Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование распространенности клинических признаков ATTR-КМП в реальной клинической практике у российских пациентов с ХСНсФВ (ТЕТРАМЕР, номер в базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov – NCT06338839) проводилось с участием 30 исследовательских центров на территории 21 региона Российской Федерации. Указанные центры были отобраны из числа центров ($n=140$), участвовавших в проспективном наблюдательном многоцентровом регистровом исследовании пациентов с ХСН (ПРИОРИТЕТ-ХСН) [2], в связи с наличием в них возможности проведения комплексного кардиологического обследования для диагностики ATTR-КМП.

В ходе ретроспективного анализа, для включения в исследование последовательно отбирали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом ХСНсФВ (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $>50\%$), установленным в любое время в ходе их участия в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН согласно действующим национальным клиническим рекомендациям [17], за исключением требования об обязательном измерении уровня натрийуретических пептидов в случаях, когда их определение было невозможно. Не включались пациенты с любыми тяжелыми заболеваниями, сопровождавшимися снижением ожидаемой продолжительности жизни до ≤ 12 мес., и/или участвовавшие в любом интервенционном исследовании на момент включения в данное исследование.

Ретроспективный этап исследования предусматривал оценку возможных признаков наличия ATTR-КМП на основании имевшихся сведений об анамнезе ХСН и сопутствующих заболеваний, результатов инструментального обследования сердца и лабораторных анализов по состоянию на момент времени, наиболее близкий к проведению исследования (табл. 1). Сбор данных проводился с использованием электронных или бумажных медицинских карт пациентов.

Запланирована также проспективная часть исследования в виде проведения комплексного кардиоло-

Таблица 1

Распространенность возможных признаков наличия ATTR-КМП

Возможные признаки наличия ATTR-КМП ¹	n (%)
Возраст >65 лет	1244 (70,3)
Повышенный уровень NT-proBNP	980 (55,4)
Фибрillation предсердий	870 (49,2)
Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков сердца	570 (32,2)
Заболевание проводящей системы сердца ²	542 (30,6)
Другие вегетативные дисфункции, такие как нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (запор, чувство быстрого насыщения, хроническая диарея, тошнота/рвота), обмороки, ангиоритмии	239 (13,5)
Перикардиальный выпот у пациентов с гипертрофией левого желудочка	200 (11,3)
Периферическая нейропатия	155 (8,8)
Недержание мочи (нейрогенный мочевой пузырь), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей	152 (8,6)
Диастолическая дисфункция ≥2 степени	123 (7,0)
Эректильная дисфункция	118 (6,7)
Рестриктивный паттерн у пациентов с гипертрофией левого желудочка	84 (4,8)
Сниженная продольная деформация при сохранности апикальных отделов ³	73 (4,1)
Аномальное соотношение между волтажом QRS и степенью утолщения стенки левого желудочка при использовании методов визуализации	70 (4,0)
Ортостатическая гипотензия	56 (3,2)
Непереносимость/плохая переносимость сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов	42 (2,4)
Толщина стенки правого желудочка >6 мм	40 (2,3)
Эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава	38 (2,2)
Семейный анамнез нейропатии	37 (2,1)
"Псевдоинфарктный" паттерн на электрокардиограмме ⁴	28 (1,6)
Стеноз спинномозгового канала поясничного/шейного отдела	16 (0,9)
Двусторонний синдром запястного канала	4 (0,2)
Спонтанный разрыв сухожилия бицепса	4 (0,2)
Стойкое небольшое повышение уровня тропонина	3 (0,2)
Гастропарез	2 (0,1)
Диффузное субэндокардиальное или трансмуральное накопление контраста при позднем усилении гадолинием ИЛИ увеличение фракции внеклеточного объема на МРТ сердца	1 (0,1)

Примечание: ¹ — частота выявления эхокардиографических или иных возможных признаков наличия ATTR-КМП оценивалась по совокупным данным всех исследований, доступных на момент включения пациента; ² — наличие ≥1 из перечисленных состояний: атриовентрикулярная блокада, блокада левой ножки пучка Гиса, широкий комплекс QRS, синдром слабости синусового узла, имплантированный электрокардиостимулятор; ³ — при проведении спекл-трекинг эхокардиографии о сниженной продольной деформации свидетельствует глобальный продольный стрейн ниже -15%. О сниженной продольной деформации при сохранности апикальных отделов существует соотношение усредненного продольного стрейна апикальных сегментов ЛЖ и усредненного стрейна сегментов средних + базальных отделов ЛЖ >1; ⁴ — патологический зубец Q (1/4 амплитуды R) или зубец QS в 2 последовательных отведениях при отсутствии значимого стеноза коронарных артерий.

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ATTR-КМП — транстиреиновая амилоидная кардиомиопатия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

тического обследования с целью подтверждения или исключения диагноза ATTR-КМП среди пациентов, имевших толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) >12 мм и ≥3 признаков высокого риска наличия ATTR-КМП (табл. 2). В качестве первичной конечной точки была выбрана доля пациентов с подтвержденным диагнозом ATTR-КМП в популяции пациентов с ХСНсФВ.

После включения 29,5% от запланированного количества пациентов (n=1770 из 6000) в ретроспективный этап исследования и до начала телефонных контактов с пациентами с целью приглашения их для участия в проспективном этапе был проведен промежуточный анализ, в рамках которого оценивались демографические и основные исходные клинические характеристики исследуемой популяции. В ходе это-

го анализа были получены данные о встречаемости возможных признаков ATTR-КМП в исследуемой популяции. По итогам промежуточного анализа ретроспективного этапа спонсором исследования было принято решение о досрочном прекращении исследования и нецелесообразности проведения проспективного этапа.

Статистический анализ и обработку данных проводили с использованием программной среды R (версия 4.4.2) и программного обеспечения RStudio (версия 2024.12.0.467). Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот встречаемости и долей в процентах, а непрерывные (количественные) параметры — в виде среднего значения ± стандартного отклонения для нормально распределенных действи-

Таблица 2

Сочетания возможных признаков наличия ATTR-КМП у пациентов, имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм

Пациенты, имевшие толщину ЗСЛЖ >12 мм и три возможных признака наличия ATTR-КМП	Сочетания возможных признаков наличия ATTR-КМП	n (%) [*]
	Возраст >65 лет; Фибрилляция предсердий; Повышенный уровень NT-proBNP	13 (4,53)
	Возраст >65 лет; Повышенный уровень NT-proBNP; Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков	7 (2,44)
	Возраст >65 лет; Заболевание проводящей системы; Фибрилляция предсердий	5 (1,74)
	Возраст >65 лет; Заболевание проводящей системы; Повышенный уровень NT-proBNP	4 (1,39)
	Возраст >65 лет; Заболевание проводящей системы; Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков	3 (1,05)
	Возраст >65 лет; Повышенный уровень NT-proBNP; Другие вегетативные дисфункции, такие как нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (запор, чувство быстрого насыщения, хроническая диарея, тошнота/рвота), обмороки, ангиорекс	2 (0,7)
	Возраст >65 лет; Повышенный уровень NT-proBNP; Периферическая нейропатия	2 (0,7)
	Возраст >65 лет; Фибрилляция предсердий; Другие вегетативные дисфункции, такие как нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (запор, чувство быстрого насыщения, хроническая диарея, тошнота/рвота), обмороки, ангиорекс	2 (0,7)
	Возраст >65 лет; Фибрилляция предсердий; Толщина стенки правого желудочка >6 мм	2 (0,7)
	Возраст >65 лет; Фибрилляция предсердий; Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков	2 (0,7)
	Заболевание проводящей системы; Повышенный уровень NT-proBNP; Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков	2 (0,7)
	Заболевание проводящей системы; Фибрилляция предсердий; Повышенный уровень NT-proBNP	2 (0,7)
	Другие сочетания	21 (7,3)
Пациенты, имевшие толщину ЗСЛЖ >12 мм и три возможных признака наличия ATTR-КМП	Сочетания возможных признаков наличия ATTR-КМП	n (%) ^{**}
	Возраст >65 лет; Фибрилляция предсердий	
	Возраст >65 лет; Повышенный уровень NT-proBNP	6 (2,09)
	Фибрилляция предсердий; Повышенный уровень NT-proBNP	4 (1,39)
	Возраст >65 лет; Увеличение предсердия(й) при нормальных объемах желудочков	3 (1,05)
	Заболевание проводящей системы; Повышенный уровень NT-proBNP	3 (1,05)
	Другие сочетания	7 (2,44)

Примечание: * — проценты указаны относительно пациентов, имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм (N=287). Среди этих пациентов 67 человек имели одновременно толщину ЗСЛЖ >12 мм и три возможных признака наличия ATTR-КМП; ** — проценты указаны относительно пациентов, имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм (N=287). Среди этих пациентов 32 человека имели одновременно толщину ЗСЛЖ >12 мм и два возможных признака наличия ATTR-КМП.

Сокращения: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ATTR-КМП — транстиреиновая амилоидная кардиомиопатия, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

тельных чисел, медианы и межквартильного интервала для данных с распределением, отличающимся от нормального. Результаты представлены в описательном виде, тестирование статистических гипотез не проводилось.

Результаты

В промежуточный анализ включено 1770 пациентов, средний возраст которых составил $69,7 \pm 10,0$ лет. Среди включенных в исследование на долю лиц женского пола приходилось 55,8% (n=988), подавляющее большинство (99,0%, n=1752) были представителями европеоидной расы. Возраст пациентов на момент постановки диагноза ХСНсФВ составил $67,7 \pm 10,0$ лет. Распределение пациентов по возрастным категориям представлено на рисунке 1. Лишь 2 (0,1%) пациентам проводилось обследование на предмет наличия AL-амилоидоза.

Значения основных эхокардиографических показателей приведены в таблице 3. Средние значения ФВ ЛЖ, оценивавшейся в рамках рутинной практики, со-

ставили $58,9 \pm 6,1\%$. Измерение толщины ЗСЛЖ было проведено у 1704 (96,3%) участников: указанный параметр в среднем имел значения, равные $11,0 \pm 1,77$ мм. Толщина >12 мм зафиксирована у 287 (16,8%) пациентов. Толщина свободной стенки правого желудочка измерялась лишь у 643 (36,3%) пациентов, при этом она в среднем составляла $4,5 \pm 1,23$ мм и превышала 6 мм только в 21 (3,3%) случае. Наличие перикардиального выпота зарегистрировано у 194 (11,0%) пациентов. Объем левого и правого предсердий оценивался у 741 (41,9%) и 171 (9,7%) участника, соответственно. При этом дилатация левого (>60 мл) предсердия выявлена у 439 (59,2%) пациентов, а расширение правого (>18 мл) предсердия — во всех случаях измерения (171 (100%)).

Оценка степени диастолической дисфункции ЛЖ выполнялась 658 (37,2%) пациентам, ее результаты представлены в таблице 4. Диастолическая дисфункция первой, второй и третьей степени была диагностирована у 541 (82,2%), 110 (16,7%) и 7 (1,1%) пациентов, соответственно.

Таблица 3

**Значения основных эхокардиографических показателей
по данным последней эхокардиографии, доступной на момент включения**

Показатель	Значения	Пропущенные данные, n (%)
Фракция выброса левого желудочка, %	58,9±6,1	3 (0,2)
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	11,0±1,77	64 (3,6)
Толщина свободной стенки правого желудочка, мм	4,5±1,23	1125 (63,6)
Наличие перикардиального выпота, n (%)	194 (11,0)	180 (10,2)
Объем левого предсердия, мл	69,5±28,5	1029 (58,1)
Переднезадний размер левого предсердия, мм	46,5±9,5	461 (26,0)
Объем правого предсердия, мм	66,4±30,2	1599 (90,3)
Переднезадний размер правого предсердия, мм	46,5±17,1	817 (46,2)
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл	108,3±30,7	518 (29,3)
Конечно-систолический объем левого желудочка, мл	43,8±16,8	616 (34,8)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	50,05 (5,54)	162 (9,2)
Амплитуда систолического движения кольца триkuspidального клапана, мм	19,7±3,7	1543 (87,2)

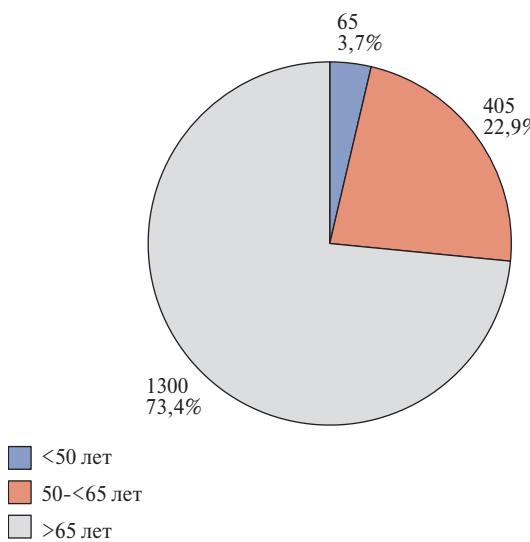
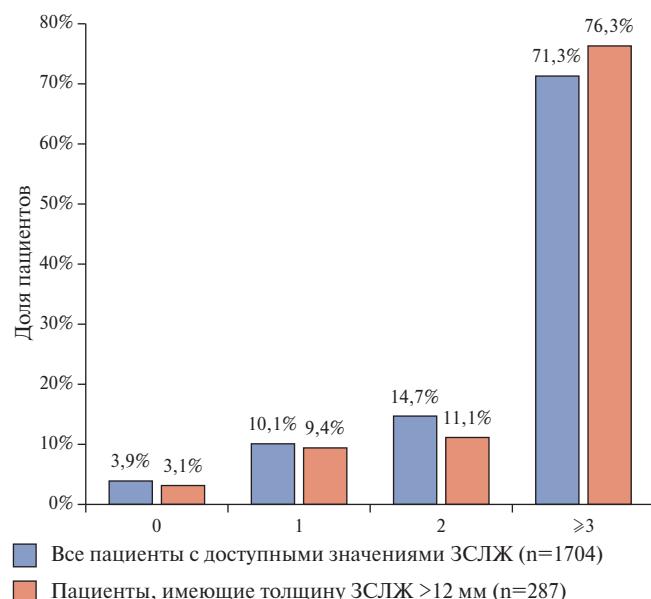


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным категориям.

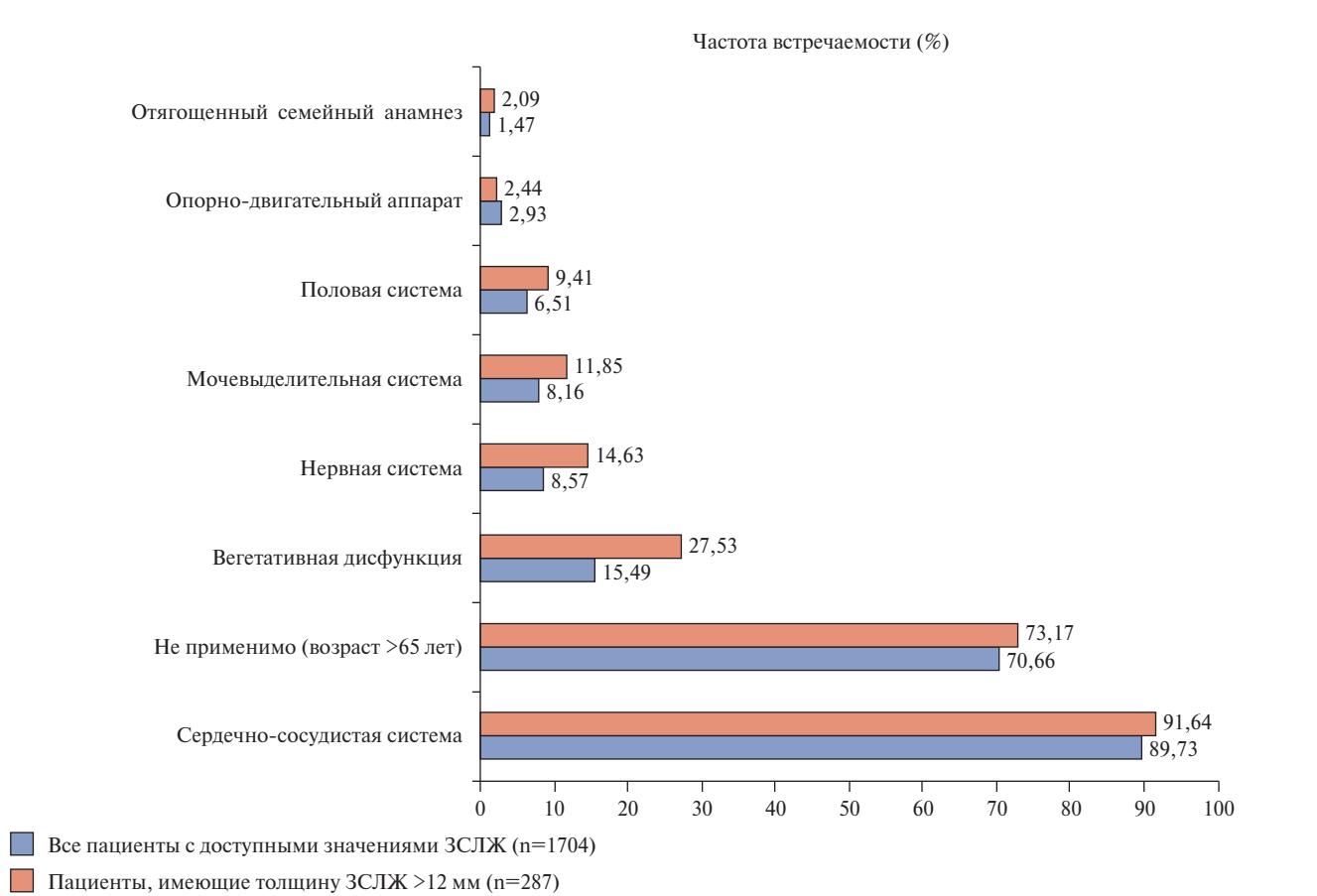
Возможные признаки ATTR-КМП выявлены у 1702 (96,2%) пациентов, самыми частыми из которых были возраст >65 лет (70,3%), повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (55,4%), фибрилляция предсердий (ФП) (49,2%), увеличение предсердия(ий) при нормальных объемах желудочков сердца (32,2%) и заболевание проводящей системы сердца (30,6%). Встречаемость этих и других возможных признаков наличия ATTR-КМП приведена в таблице 1.

Три и более возможных признака ATTR-КМП обнаружены у 1262 (71,3%) пациентов в общей популяции. Среди пациентов с доступными результатами измерения ЗСЛЖ, число участников с ≥ 3 возможными признаками ATTR-КМП составило 1215 (71,3%), а среди имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм было 219 (76,3%) таких пациентов (рис. 2).

Рис. 2. Распределение пациентов по количеству возможных признаков наличия ATTR-КМП в зависимости от наличия толщины ЗСЛЖ >12 мм.

Сокращение: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Были проанализированы наиболее частые сочетания возможных признаков наличия ATTR-КМП у пациентов, имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм. Как видно из таблицы 2, наиболее часто встречались комбинации таких признаков, как пожилой возраст (>65 лет), ФП, повышенный уровень NT-proBNP, увеличение предсердия(ий) при нормальных объемах желудочков, заболевание проводящей системы. Таким образом, наиболее часто эти признаки относились к сердечно-сосудистой системе. В целом возможные признаки ATTR-КМП со стороны сердечно-сосудистой системы встречались у 89,73% пациентов с доступными результатами

**Рис. 3.** Частота встречаемости возможных признаков наличия АТТР-КМП по системам органов.

Примечание: проценты в сумме превышают 100%, поскольку у одного пациента могло встречаться более одной категории признака. В категорию "не применимо (возраст >65 лет)" включен признак "возраст >65 лет". В категорию "вегетативная дисфункция" включены признаки "непереносимость/плохая переносимость сосудорасширяющих антигипертензивных препаратов", "ортостатическая гипотензия", "гастропарез", "другие вегетативные дисфункции, такие как нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта (запор, чувство быстрого насыщения, хроническая диарея, тошнота/рвота), обмороки, анигидроз". В категорию "нервная система" включен признак "периферическая нейропатия". В категорию "мочевыделительная система" включен признак "недержание мочи (нейрогенный мочевой пузырь), рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей". В категорию "половая система" включен признак "эректильная дисфункция". В категорию "опорно-двигательный аппарат" включены признаки "двусторонний синдром запястного канала", "стеноз спинномозгового канала поясничного/шейного отдела", "спонтанный разрыв сухожилия бицепса", "эндолпротезирование тазобедренного или коленного сустава". В категорию "отягощенный семейный анамнез" включен признак "семейный анамнез нейропатии". Все остальные признаки вошли в категорию "сердечно-сосудистая система".

Сокращение: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

Таблица 4

Значения показателей диастолической функции ЛЖ по данным последней эхокардиографии, доступной на момент включения

Показатель	Значения	Пропущенные данные, n (%)
Степень диастолической дисфункции, n (%)		
— Первая	541 (30,6)	1112 (62,8)
— Вторая	110 (6,2)	
— Третья	7 (0,4)	
Пиковая скорость раннего (E) трансмитрального потока, см/с	66,3±30,7	1394 (78,8)
Митральное отношение скоростей трансмитрального потока (E/A)	1,00±0,79	1385 (78,2)
Среднее отношение пиковой скорости раннего трансмитрального потока к раннедиастолической скорости движения митрального кольца (E/e')	9,62±4,25	1681 (95,0)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	38,5±11,9	1523 (86,0)
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,72±1,70	1666 (94,1)
Скорость движения септальной части митрального кольца в раннюю диастолу (e'), см/с	7 (6-9)	1728 (97,6)
Скорость движения латеральной части митрального кольца в раннюю диастолу (e'), см/с	9 (8-12)	1726 (97,5)

измерения ЗСЛЖ и у 91,64% пациентов, имевших толщину ЗСЛЖ >12 мм. На втором месте по частоте распространенности был возраст (>65 лет), реже встречались такие категории, как вегетативная дисфункция, неврологическая симптоматика, патология мочевыделительной и других систем или органов (рис. 3).

Полученные данные использовались для подсчета баллов по калькулятору риска [18], разработанному для пациентов пожилого возраста с ХСНсФВ. Согласно данному калькулятору, учитывались следующие факторы: возраст (60-69: +2 балла, 70-79: +3 балла, ≥80: +4 балла), пол (мужской: +2 балла), наличие АГ (да: -1 балл), ФВ ЛЖ (<60%: +1 балл), ЗСЛЖ (≥12 мм: +1 балл), относительная толщина стенки (расчитывалась по формуле $2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$, где КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ) (>0,57: +2 балла). Присвоенные баллы суммировались. Данный анализ проведен на основании фактически доступной информации, и в анализ вошли 1596 пациентов. Средний суммарный балл по калькулятору риска составил $3,26 \pm 1,57$. У 117 (7,33%) пациентов сумма баллов была не менее 6 (т.е. риск считается высоким).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о широкой распространенности клинических признаков вероятной ATTR-КМП среди пациентов с ХСНсФВ в Российской Федерации. Лишь <4% участников не имели ни одного возможного признака ATTR-КМП из числа анализируемых в настоящем исследовании параметров, а более двух третей пациентов характеризовались наличием трех и более признаков.

Примененный в настоящей работе диагностический подход для выявления группы пациентов, требующих дальнейшего обследования, нельзя признать единственно верным. Большинство экспертов сходятся во мнении о необходимости учета возможных признаков наличия ATTR-КМП (или амилоидоза сердца в целом) перед выполнением специфических диагностических тестов [5, 7, 14-16, 19]. Однако конкретные рекомендации в отношении точного количества факторов, необходимого для формирования высокой настороженности в отношении ATTR-КМП, отсутствуют в большинстве публикаций [6, 14, 16].

Перечень возможных признаков ATTR-КМП, рекомендуемых для оценки, также различается между отдельными источниками [19]. Эксперты, участвовавшие в подготовке согласительного документа Всемирной федерации сердца, выделяют 31 "красный флаг" из числа кардиологических и не кардиологических состояний, среди которых упоминаются такие неспецифичные факторы, как потеря веса,

хронический запор или диарея, а также нарушения походки [14]. Члены рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов в своем позиционном документе обозначают 15 факторов, наличие хотя бы одного из которых в сочетании с утолщением ЗСЛЖ ≥12 мм может являться показанием к скринингу на амилоидоз сердца; при этом, например, все нарушения со стороны автономной нервной системы не рассматриваются по отдельности, а объединены в один "красный флаг" [5]. Алгоритм Американской коллегии кардиологов предусматривает оценку 25 факторов риска наличия ATTR-КМП, в числе которых встречается слабость/утомляемость и 8 неврологических нарушений [6]. Отечественные авторы выделяют 10 основных кардиальных симптомов/признаков, часть из которых требуют выполнения инструментальных методов обследования, и 7 экстракардиальных симптомов (заболеваний), являющихся характерными для ATTR-КМП [15].

Все представленные документы объединяют отсутствие или невозможность определения целого ряда пороговых значений для таких критериев, как ортостатическая гипотензия, псевдоинфарктные электрокардиографические феномены, низкий вольтаж комплекса QRS относительно толщины стенок ЛЖ и т.д. Очевидно также, что наличие одних признаков высокого риска является более типичным для ATTR-КМП (к примеру, спонтанный разрыв сухожилия бицепса против ФП), хотя ни в одном из перечисленных документов не предложено их ранжирование в соответствии с диагностической ценностью, т.е. присвоение большей или меньшей значимости в зависимости от специфичности для ATTR-КМП [5, 6, 14, 16]. Вместе с тем такие попытки предпринимаются при создании диагностических шкал, позволяющих присваивать отрицательный балл некоторым нетипичным для амилоидоза состояниям (например, наличие АГ в качестве сопутствующей патологии). Использование таких шкал позволяет повысить вероятность выявления ATTR-КМП в популяции пациентов с ХСНсФВ для проведения дальнейшего обследования [20], что особенно актуально, т.к. многими авторами отмечалось отсутствие патогномоничных для ATTR-КМП симптомов и схожесть клинических характеристик больных с подтвержденным диагнозом с типичным портретом пациента с ХСНсФВ вне зависимости от этиологии [6, 21]. Существующий в настоящее время диагностический алгоритм предполагает в рамках подтверждения или исключения диагноза ATTR-КМП применение специальных диагностических методов (сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами, магнитно-резонансная томография сердца, эндомиокардиальная или суррогатная биопсия, гематологические тесты для исключения AL-амилоидоза) и в ка-

честве завершающего этапа проведение молекулярно-генетического тестирования [4-6, 14-16]. Выполнение вышеперечисленных диагностических процедур доступно лишь в условиях специализированных медицинских центров. Кроме того, не менее важное значение имеет правильная интерпретация полученных результатов, т.к. ошибочное определение показаний к инновационным методам лечения будет сопровождаться высокими экономическими затратами в сочетании с их низкой эффективностью.

При планировании исследования мы выбрали тактику отбора пациентов на основании наличия гипертрофии ЛЖ в сочетании с не менее чем тремя другими факторами, указывающими на наличие ATTR-KМП, с целью повышения специфичности используемого подхода и сокращения числа пациентов, требующих проведения дополнительного обследования. В результате лишь 219 (12,3%) пациентов с ХСНсФВ потенциально могли быть отнесены в группу высокого риска наличия ATTR-KМП, что сопоставимо с долей больных, имеющих данное заболевание по результатам ранее проведенных исследований [9, 10].

Вместе с тем при ретроспективном анализе, проведенном в настоящем исследовании, обращает внимание большое количество пропущенных данных и низкая частота оценки уровня NT-гровBNP и ряда эхокардиографических параметров, обязательных для выполнения у пациентов с ХСН [18, 22]. Так, количественная оценка диастолической функции, зачастую являющаяся краеугольным камнем в подтверждении диагноза ХСНсФВ [1, 23], была проведена менее чем у четверти пациентов, а ряд показателей в режиме тканевой допплерографии определялись у еще меньшей доли участников. Другие структурные и функциональные показатели, измеряемые при эхокардиографии и входящие в стандартные рекомендуемые протоколы выполнения данного обследования [23-25], также были оценены у небольшого количества пациентов. Можно предположить, что доля пациентов, удовлетворяющих критериям высокого риска наличия ATTR-KМП, была бы более высокой при условии соблюдения клинических рекомендаций в виде выполнения полноценного эхокардиографического обследования и измерения уровня натрийуретических пептидов.

Использование новых диагностических шкал, опирающихся на результаты наиболее доступных методов обследования, может предоставить количественную оценку вероятности наличия ATTR-KМП и упростить алгоритм диагностики [26]. В частности, калькулятор риска, использованный в нашей работе и разработанный в клинике Мейо, учитывает лишь демографические характеристики, наличие анамнеза АГ и значения базовых эхокардиографических показателей, при этом он является одним из наиболее перспективных

инструментов для стратификации риска [19, 20, 26]. С его помощью была выделена группа пациентов, составляющих лишь ~7% от исходной популяции, имеющих высокий риск ATTR-KМП и, как следствие, являющихся первоочередными кандидатами для проведения специализированного обследования. Вместе с тем пороговые значения диагностических шкал могут отличаться в зависимости от этапа оказания медицинской помощи и не учитывают наличие "серых зон", т.е. промежуточных ситуаций, когда вероятность наличия ATTR-KМП является низкой, но полностью не исключена.

К ограничениям исследования, за исключением его преждевременного окончания, следует отнести большое количество отсутствующих данных и вероятность внесения неверной информации, связанные с неинтервенционным характером работы. В наше исследование не включались пациенты с умеренно сниженной ФВ ЛЖ, хотя согласно данным литературы снижение сократительной функции может отмечаться у части пациентов с ATTR-KМП [27]. Наконец, только менее четверти исследовательских центров, участвовавших в исследовании ПРИОРИТЕТ-ХСН, было отобрано для настоящего проекта по причинам, связанным с ограниченной доступностью выполнения алгоритма верификации диагноза ATTR-KМП, что повлияло на репрезентативность выборки. Данный факт еще раз подчеркивает сложность оценки реальной распространенности указанной патологии в рутинной клинической практике в Российской Федерации.

Вместе с тем полученные данные позволяют оценить возможности использования тех или иных клинических признаков, а также калькулятора риска в качестве критериев отбора пациентов с ХСНсФВ для дальнейшего обследования, совершенствовать алгоритм определения показаний для подтверждения диагноза ATTR-KМП или рекомендовать к использованию один из ранее предложенных диагностических подходов. Имеющиеся результаты могут служить "отправной точкой" при планировании дальнейших исследований, необходимых для успешного выявления пациентов, нуждающихся в современной этиотропной терапии.

Заключение

Более чем две трети пациентов с ХСНсФВ имеют несколько клинических признаков, указывающих на высокую вероятность наличия ATTR-KМП, однако утолщение ЗСЛЖ >12 мм зарегистрировано лишь у 16,8% пациентов. Отсутствие систематического учета ряда возможных признаков ATTR-KМП ("красных флагов") в рутинной практике вносит дополнительные сложности в оценку реальной распространенности ATTR-KМП в Российской Федерации. В этих условиях использование калькулятора риска позво-

ляет отобрать примерно 7% пациентов, являющихся потенциальными кандидатами для дальнейшего специализированного обследования. Требуется проведение дальнейших проспективных исследований для определения оптимального алгоритма диагностики ATTR-КМП и выявления пациентов, способных по-

лучить пользу от применения новых современных методов лечения.

Отношения и деятельность. Проведение и анализ результатов исследования выполнены при поддержке компании ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз".

Литература/References

1. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, Ho JE. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1810-34.
2. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е.В., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN: AMDHTV.
3. Olivotto I, Udelson JE, Pieroni M, Rapezzi C. Genetic causes of heart failure with preserved ejection fraction: emerging pharmacological treatments. *Eur Heart J.* 2023;44(8):656-67.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872-91. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003.
5. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-68. doi:10.1093/euroheartj/ehab072.
6. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(11):1076-126. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.022.
7. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA.* 2024;331(9):778-91. doi:10.1001/jama.2024.0442.
8. Reznik EV, Nguyen TL, Ustyuzhanin DV, et al. Red flags to diagnose infiltrative cardiomyopathies. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(18):5259. (In Russ.) Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Устюжанин Д.В. и др. "Красные флаги" диагностики инфильтративных заболеваний сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(18):5259. doi:10.15829/1560-4071-2023-5259. EDN: ZGFVNJ.
9. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2342-51. doi:10.1002/ejhf.2532.
10. Gonzalez-Lopez E, Maurer MS, Garcia-Pavia P. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: a paradigm for advancing precision medicine. *Eur Heart J.* 2025;46(11):999-1013. doi:10.1093/euroheartj/ehae811.
11. Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1677-96. doi:10.1002/ejhf.2589.
12. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6(11):1267-74. doi:10.1001/jamacardio.2021.3070.
13. Poliakova AA, Semernin EN, Sitrnikova MYu, et al. Transthyretin amyloidosis in a cohort of old and very old patients with chronic heart failure. *Kardiologija.* 2018;58(2S):12-8. (In Russ.) Полякова А.А., Семернин Е.Н., Ситникова М.Ю. и др. Транстиретиновый амилоидоз в когорте пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста и долгожителей. *Кардиология.* 2018;58(2S):12-8. doi:10.18087/cardio.2390.
14. Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart.* 2023;18(1):59. doi:10.5334/gh1262.
15. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):584-95. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиро И.В., Моисеева О.М. и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив.* 2022;94(4):584-95. doi:10.26442/00403660.2022.04.201465.
16. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142(1):e7-e22. doi:10.1161/CIR.0000000000000792.
17. 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.) Галявич 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.
18. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, et al. A Simple Score to Identify Increased Risk of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2022;7(10):1036-44.
19. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(13):1288-303.
20. Bonfioli GB, Tomasoni D, Vergaro G, et al. The Mayo ATTR-CM score versus other diagnostic scores and cardiac biomarkers in patients with suspected cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2024. doi:10.1002/ejhf.3455. Epub ahead of print.
21. Oghina S, Bougouin W, Bézard M, et al. The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials. *JACC Heart Fail.* 2021;9(3):169-78.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
23. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317.
24. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(12):1301-10.
25. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-123.
26. Castiglione V, Montuoro S, Orlando G, et al. Cardiac amyloidosis: Innovations in diagnosis and treatment. *Eur Heart J Suppl.* 2025;27(Suppl 1): i88-i97.
27. Yun S, Palladini G, Anderson LJ, et al. International prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in high-risk patients with heart failure and preserved or mildly reduced ejection fraction. *Amyloid.* 2024;31(4):291-301. doi:10.1080/13506129.2024.2398446.

Приложение**Список врачей-исследователей и их аффилиации**

Список исследователей	Аффилиация
Котлярова Маргарита Валерьевна	ООО "Клиника медицинских экспертиз", г. Владимир
Золотарева Елизавета Анатольевна	ГБУЗ ЯО "ОКБ", г. Ярославль
Круглова Ирина Витальевна	ГБУЗ ЯО "ОКБ", г. Ярославль
Лазурина Ирина Евгеньевна	ГБУЗ ЯО "ОКБ", г. Ярославль
Шпаков Александр Васильевич	ООО "Эндохирургический центр", г. Калуга
Горячева Анна Александровна	ООО "Клиника КардиоВита", г. Смоленск
Ивочкина Марина Ивановна	ГБУЗ "ГП № 11 Г. Краснодара" МЗ КК, г. Краснодар
Герасименко Иван Александрович	ООО "Клиника Преображенская", г. Краснодар
Ибрагимова Динара Мухамедовна	"ООО "МедТест", г. Ахтубинск
Сапрыкина Елена Евгеньевна	ГУЗ "Клиническая поликлиника № 28", г. Волгоград
Миносян Лариса Васильевна	ФКУЗ "МСЧ МВД России по Ростовской области", г. Ростов-на-Дону
Спицина Татьяна Юрьевна	ГБУЗ "ВОККЦ", г. Волгоград
Ускова Виктория Алексеевна	ГБУЗ "ВОККЦ", г. Волгоград
Киселева Мария Алексеевна	ГБУЗ АО "ОКД", г. Астрахань
Коцоева Оланна Таймуразовна	ФГБУ "СК ММЦ" Минздрава России, г. Беслан
Тарловская Екатерина Иосифовна	ГБУЗ НО "ГКБ № 38", г. Нижний Новгород
Идиятуллина Венера Рифкатовна	ГАУЗ "ГКБ № 7", г. Казань
Миндубаева Диляра Юнусовна	ГАУЗ "ГКБ № 7", г. Казань
Мальчикова Светлана Владимировна	ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров
Ежов Андрей Владимирович	БУЗ УР "ГКБ № 9" МЗ УР, г. Ижевск
Зубарева Инна Геннадьевна	ГБУЗ РКЦ, г. Уфа
Харасова Алина Флоровна	ГБУЗ РКЦ, г. Уфа
Поспелова Наталья Викторовна	ГБУЗ СО ЦГБ № 7, г. Екатеринбург
Редькина Марина Валентиновна	ГБУЗ "ОКБ № 3", г. Челябинск
Седова Екатерина Юрьевна	ЧУЗ "Клиническая больница "РЖД-Медицина", г. Челябинск
Молодцева Елена Юрьевна	МБУЗ ГКБ № 5, г. Челябинск
Сорокина Елена Альбертовна	БУЗОО "КМСЧ № 9", г. Омск
Воробьева Юлия Александровна	КГБУЗ "АККД", г. Барнаул
Мусурок Татьяна Петровна	ГБУЗ ПККБ № 1, г. Владивосток
Тренина Елена Викторовна	КГБУЗ "КДЦ", г. Хабаровск
Муртазалиева Патимат Муртазалиевна	ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, г. Санкт-Петербург



Проблема диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов

Конради А. О.¹, Баранова Е. И.², Галявич А. С.³, Звартай Н. Э.¹, Козиолова Н. А.⁴, Недогода С. В.⁵, Фальковская А. Ю.⁶, Чесникова А. И.⁷

Шестого декабря 2024г в Санкт-Петербурге прошло заседание совета экспертов, посвященное проблеме диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ). Значимость своевременного выявления и лечения пациентов с резистентной АГ определяется более высоким риском развития инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами с неконтролируемой АГ. С точки зрения перспектив терапии резистентной АГ эксперты обсудили имеющуюся доказательную базу применения нового класса ингибиторов альдостеронсинтазы, в частности, препарата баксдростат.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ингибиторы альдостеронсинтазы, баксдростат.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь; ⁵ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ⁶Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ⁷ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия.

Конради А. О. — академик РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Баранова Е. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени акад. Г. Ф. Ланга, директор НИИ сердечно-

сосудистых заболеваний НКИЦ, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Звартай Н. Э.* — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и кардиологии, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Фальковская А. Ю. — д.м.н., руководитель отделения артериальных гипертоний, ORCID: 0000-0002-5638-3034, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 01.08.2025
Принята к публикации 20.08.2025



Для цитирования: Конради А. О., Баранова Е. И., Галявич А. С., Звартай Н. Э., Козиолова Н. А., Недогода С. В., Фальковская А. Ю., Чесникова А. И. Проблема диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии. Резолюция совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6543. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6543. EDN: JIQLMO

Expert council resolution on the problem of diagnosis and treatment of resistant hypertension

Konradi A. O.¹, Baranova E. I.², Galyavich A. S.³, Zvartau N. E.¹, Koziolova N. A.⁴, Nedogoda S. V.⁵, Falkovskaya A. Yu.⁶, Chesnikova A. I.⁷

On December 6, 2024, an Expert Council meeting was held in St. Petersburg on the problem of diagnosis and treatment of resistant hypertension (HTN). The importance of timely detection and treatment of patients with resistant hypertension is determined by a higher risk of myocardial infarction, stroke, heart failure and cardiovascular mortality compared to patients with uncontrolled HTN. The experts discussed the existing evidence base on a new class of aldosterone synthase inhibitors, in particular the baxdrostat.

Keywords: resistant hypertension, aldosterone synthase inhibitors, baxdrostat.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³Kazan State Medical University, Kazan; ⁴Wagner Perm State Medical University, Perm; ⁵Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁶Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Zvartau N. E.* ORCID: 0000-0001-6533-5950, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Falkovskaya A. Yu. ORCID: 0000-0002-5638-3034, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X.

*Corresponding author:
zvartau@almazovcentre.ru

Received: 01.08.2025 **Accepted:** 20.08.2025

For citation: Konradi A. O., Baranova E. I., Galyavich A. S., Zvartau N. E., Koziolova N. A., Nedogoda S. V., Falkovskaya A. Yu., Chesnikova A. I. Expert council resolution on the problem of diagnosis and treatment of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6543. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6543. EDN: JIQLMO

Шестого декабря 2024г в Санкт-Петербурге при поддержке компании "АстраЗенека" прошло заседание совета экспертов, посвященное проблеме диагностики и лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ).

В заседании под председательством академика РАН, профессора, д.м.н. Конради А. О. приняли участие: д.м.н., профессор Баранова Е. И., д.м.н., профессор Галявич А. С., к.м.н., доцент Звартая Н. Э., д.м.н., профессор Козиолова Н. А., д.м.н., профессор Недогода С. В., д.м.н. Фальковская А. Ю., д.м.н., профессор Чесникова А. И.

Согласно клиническим рекомендациям "Артериальная гипертензия у взрослых" 2024г, к больным с резистентной АГ следует относить приверженных к лечению пациентов, у которых назначение трех антигипертензивных препаратов (включая диуретик) в оптимальных или максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого уровня артериального давления (АД) <140 и/или 90 мм рт.ст. [1]. При этом отсутствие контроля АД необходимо подтвердить с помощью суточного мониторирования АД и/или домашнего мониторирования АД, исключить причины псевдорезистентности и вторичные формы АГ [1].

По разным оценкам в общей популяции больных АГ резистентность к антигипертензивной терапии выявляется в 5-10% случаев [2].

Исходя из распространенности АГ в Российской Федерации, эксперты предполагают, что около 3360000 пациентов с АГ соответствуют критериям резистентности.

Факторы, предрасполагающие к развитию резистентности к антигипертензивной терапии, включают следующие заболевания и состояния: сахарный диабет, хроническую болезнь почек, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, избыточное потребление соли. Среди патофизиологических механизмов необходимо выделить избыточную продукцию альдостерона, который оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, активируя процессы воспаления, кальцификации сосудистой стенки и фиброз, приводя к развитию неблагоприятных событий [3, 4].

Значимость своевременного выявления и лечения пациентов с резистентной АГ определяется более высоким риском развития инфаркта, инсульта, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами с неконтролируемой АГ. Особо следует выделить группу пациентов с рефрактерным течением АГ (отсутствие контроля АД на 5 и более антигипертензивных препаратах, включая тиазидный или тиазидоподобный диуретик и антагонист минералокортикоидных рецепторов), у которых отмечается более негативный прогноз в отношении сердечно-сосудистой заболе-

ваемости и смертности по сравнению с популяцией резистентной АГ [5].

Обсуждая алгоритм диагностики и терапии резистентной АГ, эксперты пришли к соглашению, что оптимальным решением является ведение данной категории пациентов в специализированных центрах. Для подтверждения истинного характера резистентности к терапии требуется проверка приверженности пациента лечению, проведение амбулаторного мониторирования АД, исключение вторичных причин АГ, а также терапия сопутствующих состояний, влияющих на контроль АД, в частности ожирения и обструктивного апноэ сна [6, 7]. Переходя к обсуждению существующих терапевтических стратегий, была подчеркнута особая важность ограничения потребления поваренной соли в данной популяции пациентов, позволяющая добиваться существенного снижения АД [7, 8].

На этапе оптимизации терапии следует оценить рациональность комбинаций и прием препаратов в оптимальных дозах, а также интенсифицировать терапию для достижения целевых значений АД. Согласно клиническим рекомендациям в качестве четвертой линии терапии пациентов с резистентной АГ (при расчетной скорости клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м²) рекомендовано добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов — спиронолактона, который продемонстрировал эффективность у пациентов с резистентной АГ [1, 9]. Однако в реальной клинической практике отмечается невысокий процент применения данного класса антигипертензивных препаратов, что может быть обусловлено в т.ч. его неоптимальной переносимостью [10, 11].

С точки зрения перспектив терапии резистентной АГ эксперты обсудили имеющуюся доказательную базу применения нового класса ингибиторов альдостеронсинтазы, в частности препарата баксдростат. Молекула баксдростата характеризуется высокой селективностью в отношении альдостеронсинтазы по сравнению с бета-гидроксилазой с коэффициентом селективности 100:1, благодаря чему отмечается подавление синтеза альдостерона без влияния на синтез кортизола [12]. По результатам исследования фазы 2 BrigHTN, в котором приняли участие 248 пациентов с резистентной АГ, баксдростат продемонстрировал значимое снижение показателя систолического и диастолического АД через 12 нед. терапии. В группе терапии баксдростатом в дозе 1 мг абсолютное снижение систолического АД -17,5 мм рт.ст., что с поправкой на плацебо составило -8,1 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: -13,5; -2,8, p=0,003). В группе терапии баксдростатом в дозе 2 мг -20,3 и -11,0 мм рт.ст. (95% доверительный интервал: -16,4; -5,5, p<0,001) мм рт.ст., соответственно. Через 12 нед. терапии абсолютное снижение диастолического АД составило -11,8 и -14,3 мм рт.ст. в группе терапии баксдростатом в дозе 1 мг и 2 мг, соответственно. Эксперты отметили, что в соответ-

ствии с критериями включения пациенты принимали не менее трех антигипертензивных препаратов, одним из которых был диуретик. Тем не менее добавление баксдростата сопровождалось значимым дополнительным антигипертензивным эффектом. Обсуждая профиль безопасности препарата баксдростат, эксперты отметили хорошую переносимость, низкую частоту развития гиперкалиемии, а также отсутствие снижения уровня кортизола [13].

По итогам совещания было сделано заключение, что резистентное течение АГ часто возникает на фоне сопутствующих заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, сопровождается большим риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Учитывая значимую роль нарушения регуляции альдостерона в развитии резистентной АГ, возможность повлиять на его син-

тез представляется крайне перспективной. Препарат баксдростат, являющийся ингибитором альдостерон-синтазы, продемонстрировал благоприятный профиль эффективности и безопасности по результатам исследования 2 фазы [13]. В настоящее время проводится ряд исследований 3 фазы по оценке эффективности и безопасности баксдростата в терапии пациентов с неконтролируемой и резистентной АГ, результаты которых дополнят доказательную базу препарата¹.

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

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06034743?term=NCT06034743&rank=1>, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06168409?term=%20NCT06168409%20&rank=1>, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06344104?term=NCT06344104&rank=1>.

Литература/References

1. 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.
2. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
3. Townsend RR. Pathogenesis of drug-resistant hypertension. Seminars in Nephrology, 2014;34(5):506-13. doi:10.1016/j.semnephrol.2014.08.004.
4. Buffolo F, Tetti M, Mularo P, et al. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. Hypertension. 2022;79:1899-911. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964.
5. Ebinger JE, Kauko A, Finn G, et al. Apparent treatment-resistant hypertension associated lifetime cardiovascular risk in a longitudinal national registry. European Journal of Preventive Cardiology. 2023;30:960-8. doi:10.1093/europ/jzcwad066.
6. Cluett JL, William JH. Evaluation and Management of Resistant Hypertension: Core Curriculum 2024. Am J Kidney Dis. 2024;84(3):374-87. doi:10.1053/j.ajkd.2024.04.009.
7. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. European Heart Journal. 2024;45:3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
8. Primenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension. 2009;54:475-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235.
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
10. 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 SYMPLICITY Registry. Eur Heart J. 2019;40(42):3474-82. doi:10.1093/euroheartj/ehz118.
11. Vaclavik J, Jelinek L, Jarkovsky J, et al. 1418 Adverse effects of spironolactone in long-term treatment of resistant arterial hypertension. European Heart Journal. 2019;40(Supplement_1): ehz748.0065. doi:10.1093/euroheartj/ehz748.0065.
12. Bogman K, Schwab D, Delporte M-L, et al. Preclinical and Early Clinical Profile of a Highly Selective and Potent Oral Inhibitor of Aldosterone Synthase (CYP11B2). Hypertension. 2017;69(1):189-96. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07716.
13. Freeman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, et al. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405. doi:10.1056/NEJMoa2213169.



Миокардиты. Клинические рекомендации 2025

Российское кардиологическое общество

При участии: Евразийского общества терапевтов, Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества патологоанатомов, Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР), Национальной ассоциации экспертов по санаторно-курортному лечению

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Арутюнов Г.П.* (Москва), Драгунов Д.О. (Москва), Жиров И.В. (Москва)

Другие члены Рабочей группы: Моисеева О.М. (Санкт-Петербург), Палеев Ф.Н. (Москва), Соколова А.В. (Москва), Апханова Т.В. (Москва), Арутюнов А.Г. (Москва), Благова О.В. (Москва), Габрусенко С.А. (Москва), Гарганеева А.А. (Томск), Гендлин Г.Е. (Москва), Гиляревский С.Р. (Москва), Дупляков Д.В. (Самара), Зайратьянц О.В. (Москва), Карапетов Д.Е. (Москва), Козиолова Н.А. (Пермь), Космачева Е.Д. (Краснодар), Кочетов А.Г. (Москва), Лопатин Ю.М. (Волгоград), Мелехов А.В. (Москва), Митрофанова Л.Б. (Санкт-Петербург), Нарусов О.Ю. (Москва), Насонова С.Н. (Москва), Недоступ А.В. (Москва), Никулина С.Ю. (Красноярск), Орлова Я.А. (Москва), Потешкина Н.Г. (Москва), Привалова Е.В. (Москва), Ребров А.П. (Саратов), Сайдова М.А. (Москва), Седов В.П. (Москва), Синицын В.Е. (Москва), Ситникова М.Ю. (Санкт-Петербург), Скворцов А.А. (Москва), Скибицкий В.В. (Краснодар), Стукалова О.В. (Москва), Тарловская Е.И. (Нижний Новгород), Терещенко С.Н. (Москва), Усов В.Ю. (Томск), Фомин И.В. (Нижний Новгород), Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), Шапошник И.И. (Челябинск), Шостак Н.А. (Москва), Шляхто Е.В. (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: миокардиты, сердечная недостаточность, магнитно-резонансная томография, эндомиокардиальная биопсия.

*Автор, ответственный за переписку:
recommendation@scardio.ru

Рукопись получена 12.05.2025

Принята к публикации 30.05.2025



Для цитирования: Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Жиров И.В., Моисеева О.М., Палеев Ф.Н., Соколова А.В., Апханова Т.В., Арутюнов А.Г., Благова О.В., Габрусенко С.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Дупляков Д.В., Зайратьянц О.В., Карапетов Д.Е., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Кочетов А.Г., Лопатин Ю.М., Мелехов А.В., Митрофанова Л.Б., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Недоступ А.В., Никулина С.Ю., Орлова Я.А., Потешкина Н.Г., Привалова Е.В., Ребров А.П., Сайдова М.А., Седов В.П., Синицын В.Е., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Усов В.Ю., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Шостак Н.А., Шляхто Е.В. Миокардиты. Клинические рекомендации 2025. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(8):6458. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6458. EDN: YDUWYZ



2025 Clinical practice guidelines for Myocarditis

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of: The Eurasian Society of Internists, the Society of Specialists in Heart Failure, the Russian Scientific Medical Society of Internists (RNMOT), the Russian Society of Pathologists, the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RORR), the National Association of Experts in Sanatorium Treatment

Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Task Force: Arutyunov G.P.*, Dragunov D.O., Zhirov I.V.

Task Force: Moiseeva O.M., Paleev F.N., Sokolova A.V., Apkhanova T.V., Arutyunov A.G., Blagova O.V., Gabrusenko S.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Duplyakov D.V., Zairatyants O.V., Karateev D.E., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kochetov A.G., Lopatin Yu.M., Melekhov A.V., Mitrofanova L.B., Narusov O.Yu., Nasonova S.N., Nedostup A.V., Nikulina S.Yu., Orlova Ya.A., Poteshkina N.G., Privalova E.V., Rebrov A.P., Saidova M.A., Sedov V.P., Sinitsyn V.E., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitsky V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko S.N., Usov V.Yu., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Shostak N.A., Shlyakhto E.V.

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: myocarditis, heart failure, magnetic resonance imaging, endomyocardial biopsy.

*Corresponding author: recommendation@scardio.ru

Received: 12.05.2025

Accepted: 30.05.2025

For citation: Arutyunov G.P., Dragunov D.O., Zhirov I.V., Moiseeva O.M., Paleev F.N., Sokolova A.V., Apkhanova T.V., Arutyunov A.G., Blagova O.V., Gabrusenko S.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Duplyakov D.V., Zairatyants O.V., Karateev D.E., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kochetov A.G., Lopatin Yu.M., Melekhov A.V., Mitrofanova L.B., Narusov O.Yu., Nasonova S.N., Nedostup A.V., Nikulina S.Yu., Orlova Ya.A., Poteshkina N.G., Privalova E.V., Rebrov A.P., Saidova M.A., Sedov V.P., Sinitsyn V.E., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitsky V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko S.N., Usov V.Yu., Fomin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Shostak N.A., Shlyakhto E.V. 2025 Clinical practice guidelines for Myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(8):6458. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6458. EDN: YDUWYZ

Оглавление

Список сокращений	118
Термины и определения	119
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	120
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	120
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	120
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	123
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	124
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	124
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	125
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	133
2.1 Жалобы и анамнез	133
2.2 Физикальное обследование	133
2.3 Лабораторные диагностические исследования	134
2.4 Инструментальные диагностические исследования	135
2.5 Иные диагностические исследования	136
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	140
3.1 Консервативное лечение миокардитов	140
3.2 Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой	146
3.3 Применение иммуноглобулинов и метода иммуносорбции в лечении острого миокардита	148
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	151
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	153
6. Организация оказания медицинской помощи	154

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	154
Критерии оценки качества медицинской помощи	155
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при миокардитах	155
Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при миокардитах.....	155
Список литературы.....	156
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	161
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	163
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	165
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	167
Приложение В. Информация для пациента.....	168
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросыники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	168
Приложение Г1. Индекс Тей (Tei index (Myocardial Performance Index) [129,130]	168
Приложение Г2. Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью.....	169
Приложение Г3. Шкала оценки риска тромбоэмбологических осложнений CHA ₂ DS ₂ -VASc	170

Список сокращений

АД — артериальное давление	ФВ — фракция выброса
АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АТХ: антагонисты альдостерона)	ФК — функциональный класс
АНА — Американская ассоциация сердца (American Heart Association)	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
АРА — антагонисты ангиотензина II (АТХ: антагонисты рецепторов ангиотензина II)	ЧСС — частота сердечных сокращений
ACC — Американская коллегия кардиологов (American College of Cardiology)	ЭКГ — электрокардиография (регистрация электрокардиограммы)
ГКС — глюкокортикоиды	ЭКМО — экстракорпоральная мембранные оксигенация
ДИ — доверительный интервал	ЭКС — электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, без частотной адаптации***, электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный***, электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, без частотной адаптации***, электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, частотно-адаптивный***, электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия	ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЭхоКГ — эхокардиография
ИБС — ишемическая болезнь сердца	AV-блокада — атриовентрикулярная блокада
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	COVID-10 — новая коронавирусная инфекция
ИКД — кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый однокамерный***, кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***, кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый двухкамерный***	ESC (EOK) — Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
КСР — конечно-систолический размер	ESHF — Европейское общество сердечной недостаточности (Heart Failure Association of the ESC)
КТ — компьютерная томография	ESMO — Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)
ЛЖ — левый желудочек	NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид
МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра	Top2a — топоизомераза 2a
МРТ — магнитно-резонансная томография (магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов, магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием)	Top2b — топоизомераза 2b
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты (АТХ: нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)	Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий Дополнительными указательными значками 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; # — назначение лекарственного препарата по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.
ОКС — острый коронарный синдром	
ПМКС — парамагнитные контрастные средства	
ПЦР — полимеразная цепная реакция	
РКО — Российское кардиологическое общество	
РФ — Российская Федерация	
СН — сердечная недостаточность	
СОЭ — скорость оседания эритроцитов	
СРБ — С-реактивный белок	
УДД — уровень достоверности доказательств	
УУР — уровень убедительности рекомендаций	

Термины и определения

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности (СН), кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Воспалительная кардиомиопатия — это клиническое групповое понятие, миокардит, ассоциированный с дисфункцией миокарда; причем гистологические и иммуногистохимические критерии заболевания идентичны таковым при миокардите. Однако в клиническом фенотипе необходимо наличие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это групповое понятие, клинический фенотип, характеризующийся развитием дилатации и нарушением сократительной функции ЛЖ или обоих желудочков, которые не могут быть объяснены ишемической болезнью сердца (ИБС) или перегрузкой объемом.

Молниеносный (фульминантный) миокардит — тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой СН, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения, лихорадка с температурой тела >38 °С.

Подострый миокардит — дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлений СН или болевого синдрома ("маска" острого коронарного синдрома (ОКС)). Анализ гистологической картины эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ, биопсия миокарда) сердца позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется выраженное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определиться с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для хронической СН (ХСН). Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с полями выраженного фиброза. При ЭхоКГ определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической

картине доминирует ХСН II-III функционального класса (ФК). Часто происходит переход в ДКМП. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца (патолого-анатомического исследования биопсionного (операционного) материала) позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное существование таких изменений. При ЭхоКГ определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения фракции выброса (ФВ) ЛЖ не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит — дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной недостаточности кровообращения с доминированием в последующем прогрессирующей рефрактерной СН. Вторая особенность клинической картины — устойчивые желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения — трансплантация сердца. Анализ гистологической картины биоптатов миокарда (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала тканей миокарда) позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки — результат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ЭхоКГ определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит — дебют болезни острый. Доминируют проявления недостаточности кровообращения. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаний на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удается предположить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов (Сульфаниламиды и триметоприм), антиконвульсантов (противоэpileптические препараты) и психотропных препаратов (Психолептики).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до СН, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В реальной практике этиологическая причина развития миокардита в абсолютном большинстве случаев остается на уровне наиболее вероятного врачебного предположения (табл. 1).

Вирусная причина

Внедрение молекулярных технологий в клиническую практику — метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией — позволяет не только выявить присутствие вирусного генома, но и определить клинический порог, позволяющий дифференцировать активную вирусную инфекцию от латентной. Частота выявления геномов различных вирусов разнится в географических регионах мира. В Marburg Registry [1], крупнейшем анализе биопсийного материала за последнее десятилетие, наиболее частой причиной развития миокардита в Европе и Северной Америке является **вирусная инфекция**. В ЭМБ идентифицировался геном энтеровирусов, адено-вирусов, вирусов гриппа, вируса герпеса человека 6 типа (HHV-6), вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса гепатита С, парвовируса. Частота выявления геномов различных вирусов разнится в географических регионах мира. В европейской популяции самым частым вирусным геномом был парвовирус B19 и вирус герпеса человека 6 типа, а частота встречаемости цитомегаловируса, вируса простого герпеса и вируса Эпштейна-Барр как причины развития миокардита снизилась. Важно, что на этом фоне возросла частота выявления геномов двух и более вирусов. Ассоциация вирусов встречалась в 25% случаев [2-9].

Возможность развития миокардита в острый период новой коронавирусной инфекции (COVID-19) доказана как аутопсийными исследованиями [1-3], так и с помощью прижизненной ЭМБ [4, 5]. В большинстве случаев острый коронавирусный миокардит поставлен без морфологической верификации диагноза, а нередко и без данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, только на основании клини-

ческой картины, данных электрокардиографии (ЭКГ) и ЭхоКГ.

Бактериальная причина

Бактериальная причина развития миокардита в современном мире встречается намного реже, чем в первой половине XXв. Однако и сегодня любой бактериальный агент может вызвать развитие миокардита. Чаще всего выявляются различные виды *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*. Особенностью бактериального миокардита является то, что он является только одним из проявлений заболевания, т.е. его "вторичность", развитие специфической для миокардита клиники на фоне основного заболевания [10].

Прямое токсическое действие на миокард лекарственными препаратами

Реакция гиперчувствительности к некоторым препаратам (гидрохлоротиазид** (C03AA03), фуроsemид**, пенициллинам широкого спектра действия (J01CA), ампициллин**, азитромицин**, сульфаниламиды, тетрациклин, метилдопа**, аминофиллин**, фенитоин**, производные бензодиазепина (анксиолитики N05B)) реализуется в эозинофильный миокардит. Частота таких миокардитов невысокая. Дебют болезни начинается в первые часы/дни после начала терапии, но может быть и отсроченным (описано для препарата Клозапин). Вакцинации против столбняка и оспы приводят к развитию миокардита в 6 случаях на 10^4 вакцинаций. Для лекарственных миокардитов характерен быстрый рост уровня эозинофилов, сочетающийся с картиной поражения миокарда.

В современной клинике внутренних болезней описано большое количество случаев кардиологических осложнений (с токсическим повреждением миокарда или развитием миокардита), развивающихся на фоне введения антрациклиновых антибиотиков (Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения L01D) доксорубицина** (в т.ч. с активным веществом доксорубицина гидрохлорид пегилированного липосомального), даунорубицина** и идарубицина** (дозозависимое побочное действие противоопухолевых препаратов из группы антрациклины и родственные соединения), что связано с их широким применением в различных схемах химиотерапевтического лечения, учитывая высокую противоопухолевую активность [11]. Считается, что причиной поражения миокарда является связывание препарата с кардиолипином и другими мембранными молекулами, в результате которого повреждается клеточная мембрана кардиомиоцитов. Ключевым медиатором индуцированной антрациклином (L01D Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения) кардиотоксичности является топоизомераза 2b.

Топоизомераза второго типа осуществляет раскручивание цепочек ДНК в период ее репликации,

транскрипции или рекомбинации. У человека имеется 2 вида изомеразы 2 типа: топоизомераза 2a (Top2a) и топоизомераза 2b (Top2b). Считается, что Top2a находится преимущественно в пролиферирующих клетках, участвует в репликации ДНК и является основной молекулярной целью противоопухолевой активности антрациклина (L01D Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения). Top2b находится в покоящихся клетках, в т.ч. в кардиомицитах. Ингибиция топоизомеразы 2 антрациклином приводит к разрывам в обеих цепочках ДНК, что и приводит к гибели клеток миокарда и, нередко, развитию воспаления. Воздействие антрациклина (L01D Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения) на Top2b является ключевым фактором развития кардиотоксичности.

Для антрациклической кардиотоксичности принято разделение по срокам ее возникновения на острую, подострую, хроническую и позднюю хроническую. В рекомендациях ESMO 2012г (Европейское общество медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology)) представлена следующая классификация кардиотоксичности, возникающей при лечении антрациклическими антибиотиками (L01D Противоопухолевые антибиотики и родственные соединения):

- острая — возникает менее чем у 1% пациентов сразу после введения препарата, обратима;
- остро начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;
- поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая — возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;
- отдаленная (поздно возникающая) — возникает через 20-30 лет после окончания химиотерапии [12].

Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубицина** и других препаратов из группы антрациклинов и родственные соединения, дозозависима: при применении суммарной дозы доксорубицина**, равной 300 мг/м², вероятность развития ХСН — 1,7%, при дозе до 400 мг/м² — 4,7%, при дозе 500 мг/м² — 15,7%, при дозе 650 мг/м² — 48% [13].

К числу **неинфекционных** причин развития миокардита относятся:

- **миокардиты при системных заболеваниях соединительной ткани с иммунными нарушениями и системных васкулитах** (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз (системная склеродермия), ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангидитом (гранулематоз Вегенера) и др.) [14];
- **гиперэозинофильный синдром**, глистная инвазия, паразитарные инфекции, приводящие к развитию эозинофильного миокардита.

К числу редких аутоиммунных и идиопатических миокардитов относятся:

- **некротизирующий эозинофильный миокардит**, причиной развития которого может быть синдром гиперчувствительности и системный васкулит Чарга-Страсса. Нельзя исключить роль вирусной инфекции, вызванной герпесвирусом 6 типа, как причины фульминантного течения заболевания с быстрым нарастанием симптомов СН и высокой ранней смертностью;

- **идиопатический гигантоклеточный миокардит**, характеризующийся крайне тяжелым прогнозом. Чаще всего заболевают подростки. 20% пациентов с верифицированным гигантоклеточным миокардитом имеют еще какое-либо аутоиммунное заболевание и аллергические реакции, в т.ч. на лекарственные препараты;

- **саркоидоз сердца** (один из видов гранулематозного миокардита) может развиваться в рамках идиопатического системного заболевания, а может носить изолированный характер. В качестве изолированного варианта в реальной практике встречается крайне редко. Однако ремоделирование миокарда с развитием клиники СН — вторая по значимости причина смерти при системном саркоидозе (25%). Редкие случаи изолированного саркоидоза сердца требуют проведения дифференциального диагноза с аритмогенной кардиомиопатией или первичными кардиомиопатиями, протекающими с дилатационным или гипертрофическим фенотипами. Встречается также инфарктоподобное течение саркоидоза сердца, а также вовлечение в процесс перикарда.

Патогенез миокардитов

Современные представления о патогенезе развития миокардита схематически можно представить в виде трехфазной модели [15], сформированной в ходе экспериментальных работ, выполненных на лабораторных мышах, зараженных вирусом Коксаки В [16]. В организм человека вирус Коксаки В проникает через желудочно-кишечный тракт или дыхательную систему. Пусковым механизмом развития воспалительного процесса является прикрепление вируса к эндотелиальному рецептору (CAR-рецептор — химерный антигенный рецептор) [17]. Для проникновения в клетку вирусы используют различные биологические факторы, в т.ч. и молекулы адгезии вирусного агента к клеточной мембране кардиомицита, ускоряющие повреждение клеточных мембран и способствующие проникновению вирусов в клетку. Проникнув в кардиомиоциты, вирусы реплицируются и вызывают миоцитолиз и активизацию синтеза микро-РНК, что в свою очередь приводит к апоптозу и некрозу. Эти процессы в миокарде принято описывать как **первую фазу** развития миокардита [15]. Измененные кардиомиоциты запускают иммунные реакции, приводящие к развитию воспаления в миокарде и формированию воспалительной клеточной инфильтрации. Анализ воспалительного инфильтрата показал, что он состоит на 70% из мононуклеаров: моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Первая фаза заболевания может завершиться либо элимина-

Таблица 1

Основные этиологические факторы развития миокардитов/воспалительных кардиомиопатий

Этиология миокардита	Возбудитель
Бактериальные	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Pneumococcus, Meningococcus, Gonococcus, Salmonella, Corynebacterium diphtheriae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium (tuberculosis), Mycoplasma pneumoniae, Brucella</i>
Спирохетозные	<i>Borrelia</i> (Lyme disease), <i>Leptospira</i> (Weil disease)
Грибковые	<i>Aspergillus, Actinomycetes, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, Mucormycoses, Nocardia, Sporothrix</i>
Протозойные	<i>Trypanosoma cruzi, Toxoplasma gondii, Entamoeba, Leishmania</i>
Паразитарные	<i>Trichinella spiralis, Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>
Риккетсиозные	<i>Coxiella burnetii</i> (Q fever), <i>R. rickettsii</i> (Rocky Mountain spotted fever), <i>R. tsutsugamushi</i>
Вирусные	РНК (рибонуклеиновая кислота)-вирусы: Coxsackie viruses A and B, echoviruses, polioviruses, influenza A and B viruses, respiratory syncytial virus, mumps virus, measles virus, rubella virus, hepatitis C virus, dengue virus, yellow fever virus, Chikungunya virus, Junin virus, Lassa fever virus, rabies virus, human immunodeficiency virus-1 ДНК-вирусы: adenoviruses, parvovirus B19, cytomegalovirus, human herpes virus-6, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, herpes simplex virus, variola virus, vaccinia virus SARS-CoV-2
Аллергические	Вакцины АДС** (анатоксин дифтерийно-столбнячный**), иммунные сыворотки Лекарственные средства: пенициллины широкого спектра действия (J01CA), безвременника осеннего семян экстракт ¹ , фуросемид**, изониазид**, лизокайн**, тетрациклин, сульфаниламиды, фенитоин**, фенилбутазон, метилдопа**, тиазидные диуретики, амитриptyлин**
Аллоантогенные	Реакция отторжения трансплантата после трансплантации сердца
Автоантогенные	Гигантоклеточный миокардит Синдром Чарга-Страсса Неспецифический язвенный колит Гигантоклеточный миокардит Сахарный диабет 1 типа Болезнь Кавасаки Рассеянный склероз Системная склеродермия Системная красная волчанка Болезнь Грейва Гранулематоз Вегенера Болезнь Такаясу Дерматополимиозит Ревматоидный артрит
Лекарственные препараты	Амфетамин и его производные (Симпатомиметики центрального действия N06BA), антрациклины и родственные соединения, кокаин, циклофосфамид**, этанол**, фторурацил**, лития карбонат (N05AN препараты лития), катехоламины (Адренергические и дофаминергические средства C01CA), интерлейкин-2, трастузумаб**, клозапин
Тяжелые металлы	Медь, железо, свинец (редко)
Яды	Укусы скорпиона, змеи, паука, пчел Воздействие окиси углерода, фосфора, мышьяка, азота натрия
Гормоны	Феохромоцитома
Витамины	Болезнь бери-бери
Физические агенты	Радиация, поражение электрическим током

Примечание: ¹ — Безвременника осеннего семян экстракт — источник алкалоида колхицина.

цией вирусов при адекватном иммунном ответе, либо переходом во вторую фазу — вторичное аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов [15]. Аутоиммунный процесс, характеризующийся выработкой антител к мембранным кардиомиоцитам, приобретает ведущую роль на втором этапе болезни [15].

Таким образом, роль вируса, внедрившегося в клетку, очевидна: репликация — повреждение кардиомиоцита, его гибель и запуск аутоиммунной реакции.

Вторая фаза аутоиммунного миокардиального повреждения сопровождается развитием аутоиммунных ре-

акций. Этот процесс реализуется через ряд механизмов: 1) выделение аутоантогенных белков вследствие некроза клеток; 2) поликлональную активацию лимфоцитов; 3) активацию Т-лимфоцитов вследствие действия ряда факторов, в т.ч. цитокинов; 4) феномен молекулярной мимикрии [18, 19]. Реализация аутоиммунного процесса происходит также при участии ряда гуморальных факторов, а именно иммуноглобулинов, компонентов комплекса и аутореактивных антител [20].

Для третьей фазы характерно развитие ремоделирования миокарда. Такое деление условно, четко разде-

лить процесс на 3 фазы не представляется возможным, т.к. описанные процессы могут проходить синхронно.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Современные представления об эпидемиологии миокардита носят разрозненный характер и не позволяют сформировать целостную картину. Вариабельность клинических проявлений в дебюте болезни, множество стертых форм, остающихся не замеченными врачом и пациентом [2], большая частота спонтанного выздоровления (в среднем составляет 57%) [21] делают учет этого заболевания в реальной клинической практике трудновыполнимой задачей [22-24]. Крайне редкое применение на практике "золотого стандарта диагностики" [22] — ЭМБ — также затрудняет верификацию диагноза.

Известно, что в ходе анализа патолого-анатомического исследования биопсийного материалов пациентов, исходно наблюдавшихся по поводу ДКМП, только в 9-16% случаев у взрослых пациентов и в 46% случаев у детей не были выявлены морфологические признаки миокардита [24-26].

Несмотря на разрозненность анализируемых групп, главным явлением современного этапа изучения проблемы стал бесспорный рост числа новых случаев заболевания. Частота миокардитов составляет от 20 до 30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [27].

В крупном популяционном исследовании, выполненном в период с 1990г по 2013гг в 188 странах, анализ 301 нозологической единицы позволил определить, что встречаемость миокардита составляет примерно 22 случая на 100 тыс. населения в год [28]. Что позволяет предположить, что в мире в год диагностируется примерно $1,5 \times 10^6$ случаев острого миокардита.

В популяции спортсменов-профессионалов внезапная сердечная смерть регистрируется с частотой примерно 1 случай на 80-200 тыс. спортсменов, при этом миокардит встречается в каждом третьем случае [29].

20-летнее наблюдение за призывающими в армию, в котором суммарно проанализировано >670 тыс. мужчин, имевших признаки возможного миокардита, позволило выявить 98 случаев острого миокардита, 1 случай внезапной сердечной смерти и 9 случаев дебюта ДКМП [30].

По данным Павловского регистра [31], миокардит как причина декомпенсации кровообращения, потребовавшая госпитализации, отмечен в 3 случаях из 1001 госпитализации/год.

В таком же по продолжительности исследовании аутопсийного материала в Японии определено, что миокардит встречается с частотой 0,11% от всех вскрытий вне зависимости от основного заболевания — первоначальной причины смерти [32].

По данным патологоанатомических вскрытий в Европе воспалительное поражение миокарда опре-

деляется в 3-5% случаев [22], причем у лиц, умерших в возрасте до 35 лет внезапной сердечной смертью, миокардит при вскрытии выявляют примерно в 42% случаев.

Анализ результатов посмертных исследований позволил выявить значимую клиническую проблему — прижизненную гиподиагностику миокардитов. Из 17162 вскрытий в 91 случае выявлен не диагностированный при жизни миокардит, причем чаще всего в возрастной группе от 20 до 39 лет [33]. Гиподиагностика миокардитов во многом объясняется многогранностью клинического дебюта и последующих проявлений миокардитов. Анализ клинической картины у 3055 пациентов с подозрением на миокардит, включенных в исследование European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease, показал, что в 72% случаев доминирующей жалобой была одышка, в 32% случаев — разлитая загрудинная боль, в 18% случаев — перебои в работе сердца. Такой манифест болезни в реальной клинической практике существенно затруднял диагностику миокардитов [34], поскольку врачом, в абсолютном большинстве случаев, клиническая картина объяснялась проявлением ИБС. Таким образом, распространенность миокардита серьезно недооценивается из-за неспецифических симптомов его дебюта и часто бессимптомного течения заболевания.

Распространенность миокардита среди мужчин и женщин изучалась среди госпитализированных пациентов в стационар по поводу верифицированного миокардита. Из 3274 госпитализированных пациентов миокардит достоверно чаще встречался у мужчин, а более тяжелое течение болезни было характерно для женщин [36, 37].

Мужчины молодого возраста заболевают миокардитом чаще, чем женщины, что объясняется влиянием половых гормонов на выраженность иммунного ответа у женщин [9, 38].

У детей, в т.ч. и новорожденных, чаще встречается молниеносная форма миокардита вирусного генеза [37]. Анализ патолого-анатомического исследования биопсийного материала показал, что в европейской популяции чаще всего обнаруживается парвовирус B19 [38], в США — адено-вирус 9 [19], в Японии — вирус гепатита С [20]. Такая динамика для европейской популяции стойко прослеживается в последние 20 лет. О достоверно большей частоте, достигающей 60-80%, идентификации парвовируса B19 в биоптатах миокарда больных миокардитом сообщается в работах [38-42].

С другой стороны, исходя из того, что парвовирус B19 довольно часто обнаруживается в биоптатах миокарда пациентов с неизмененной ФВ ЛЖ, диагностическое значение этого факта стало предметом дискуссии [43]. Нельзя не согласиться с тем, что кроме факта присутствия вируса в ткани миокарда имеет значение вирусная нагрузка, выраженность процесса

репликации, исходный статус пациента [44], а эпидемиологические данные, ориентированные только на частоту нахождения вирусов в миокарде, не позволяют сформировать истинные эпидемиологические представления. Однако анализ данных Марбургского регистра [45] (12500 пациентов) показал, что PV B19 в 2 раза чаще обнаруживается в ткани миокарда у пациентов с признаками воспаления миокарда и сниженной ФВ ЛЖ, нежели у пациентов без признаков воспаления миокарда и сниженной ФВ ЛЖ (33,3% по сравнению с 17,6%, соответственно) [1].

В связи со сложностями верификации диагноза истинная частота острого коронавирусного миокардита не известна и по данным разных авторов варьирует от 0,011 до 0,2% случаев от всех ПЦР позитивных пациентов [46], а по данным аутопсии до 14% [6]. На основании анализа данных почти 57 тыс. госпитализированных с COVID-19 пациентов миокардит диагностирован (по данным биопсии у 17 больных, у остальных — на основании данных МРТ и повышения уровня тропонина) у 112 больных, что составило <1%, летальность среди пациентов с миокардитом на протяжении 120 дней достигла 6,6%, [47].

Таким образом, анализ эпидемиологических исследований позволяет предполагать, что количество острых миокардитов в реальной клинической практике гораздо больше, чем уровень диагностируемых случаев.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) (в русскоязычных версиях как 1996, так и 2019гг) миокардитам соответствуют рубрики I40, I41* и I51.4.

I40 Острый миокардит.

I40.0 Инфекционный миокардит.

Включено: септический миокардит. При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительные коды B95-B98 (примечание: в Российской Федерации (РФ) при летальных исходах, оформление диагноза и медицинского свидетельства о смерти, такие вторые дополнительные коды не используются).

I40.1 Изолированный миокардит.

I40.8 Другие виды острого миокардита.

I40.9 Острый миокардит неуточненный.

I41* Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках
(примечание: МКБ-10 для специальных разработок, но не оформления диагноза и медицинского свидетельства о смерти, допускает двойное кодирование некоторых состояний, в частности с использованием знаков крестик (†) и звездочка (*). В РФ в диагнозах

и медицинских свидетельствах о смерти использование подрубрик [кодов] со звездочкой (*) как самостоятельный категорически запрещается).

I41.0* Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Миокардит:

- дифтерийный (A36.8†)
- гонококковый (A54.8†)
- менингококковый (A39.5†)
- сифилитический (A52.0†)
- туберкулезный (A18.8†)

I41.1* Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Гриппозный миокардит (острый):

- сезонный вирус идентифицирован (J10.8†)
- вирус не идентифицирован (J11.8†)
- зоонозный или пандемический вирус идентифицирован (J09†)
- паротитный миокардит (B26.8†)

I41.2* Миокардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

Миокардит при:

- болезни Шагаса хронической (B57.2†)
- болезни Шагаса острой (B57.0†)
- токсоплазмозе (B58.8†)

I41.8* Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

- ревматоидный миокардит (M05.3†)
- саркоидный миокардит (D86.8†)

I51.4 Миокардит неуточненный.

Включено: фиброз миокарда, миокардит (без дополнительных указаний) хронический (интерстициальный).

В этой связи возможно применение любой доступной для лечебного учреждения классификации параллельно с МКБ-10. Однако при оформлении диагноза или медицинского свидетельства о смерти и кодировании миокардита требуется применять термины и коды МКБ-10 (в диагнозе — с последующей расшифровкой, согласно применяемой классификации).

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара следует отдать предпочтение классификации Mayo clinic.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

В клинико-морфологической классификации Е. В. Lieberman (1991г), наряду с Далласскими морфологическими критериями, учитываются особенности течения воспалительных заболеваний миокарда. В авторском варианте классификации выделены следующие клинические варианты миокардитов: фульминантный (молниеносный), подострый, хронический активный и хронический персистирующий миокардит (табл. ПА3-1, Приложение А3).

В последующие варианты этой классификации, дополненные другими экспертами, были внесены 2 дополнительных клинических варианта: **гигантоклеточный и эозинофильный миокардиты**. В современной клинической практике эта классификация используется чаще, чем другие.

Молниеносный (фульминантный) миокардит — тяжелая форма воспалительного поражения миокарда, развивающаяся стремительно в виде острой СН, кардиогенного шока или жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. Дебют болезни всегда внезапный. Характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения, лихорадка с температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$. При расспросе пациента удается установить четкую временную связь с перенесенным простудным заболеванием/острой вирусной инфекцией, имевшей место примерно за 2 нед. до манифеста миокардита. При ЭхоКГ определяется выраженное снижение сократительной способности, отсутствие выраженной дилатации камер сердца, отек миокарда. Анализ патологического-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей миокарда позволяет выявить множественные очаги воспалительной инфильтрации, возможно наличие очагов некроза. В течение 2 нед. эта форма миокардита может завершиться либо полным выздоровлением и восстановлением функции ЛЖ, либо (значительно реже) быстрым прогрессированием СН, стойкой гипотонией и летальным исходом. При таком варианте течения заболевания требуется максимально раннее применение вспомогательного кровообращения в условиях реанимационных отделений.

Подострый миокардит — дебют болезни, как правило, стерт. Пациент затрудняется с хронологией начала заболевания и связью с предшествующим острым инфекционным (респираторным или кишечным) заболеванием, но всегда четко сообщает о манифесте болезни с проявлениями СН или болевого синдрома ("маска" ОКС). Анализ патологического-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей миокарда позволяет выявить умеренно выраженные воспалительные инфильтраты. При ЭхоКГ определяется выраженное расширение полостей сердца и снижение сократительной способности миокарда. Переход в ДКМП характерен для подострой формы миокардита.

Хронический активный миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, даже тщательный расспрос пациента не позволяет определиться с продолжительностью заболевания. Доминируют жалобы, типичные для ХСН. Анализ гистологической картины ЭМБ сердца позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с полями выраженного фиброза. При ЭхоКГ определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. В клинической картине до-

минирует ХСН II-III ФК. Часто происходит переход в ДКМП. Для типичной клинической картины характерны рецидивы миокардита.

Хронический персистирующий миокардит — дебют болезни остается не замеченным пациентом, о продолжительности заболевания высказаться трудно. В клинической картине доминирует длительный болевой синдром или клинические проявления ремоделирования миокарда с дилатационным или рестриктивным фенотипом. Анализ патологического-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей миокарда позволяет выявить сочетание воспалительных инфильтратов различной степени выраженности с некротическими изменениями и полями фиброза. Типично длительное существование таких изменений. При ЭхоКГ определяется умеренное снижение сократительной способности миокарда. Значимой дилатации полостей сердца, снижения ФВ ЛЖ не отмечается. Исход заболевания благоприятный.

Гигантоклеточный миокардит — дебют болезни острый. Типично быстрое развитие выраженной недостаточности кровообращения с доминированием в последующем прогрессирующющей рефрактерной СН. Вторая особенность клинической картины — устойчивые желудочковые нарушения ритма и нарушения проводимости сердца. При сборе анамнеза необходимо обратить особое внимание на выявление аутоиммунных заболеваний. Прогноз заболевания крайне тяжелый. Наиболее эффективный метод лечения — трансплантация сердца. Анализ патологического-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей миокарда позволяет выявить в воспалительном инфильтрате гигантские многоядерные клетки — результат трансформации макрофагов, содержащие фагоцитированные фрагменты разрушенных кардиомиоцитов. Определяются зоны воспалительных инфильтратов с признаками активного воспаления и очаги некроза кардиомиоцитов. Характерно обнаружение рубцовой ткани. При ЭхоКГ определяется выраженное снижение сократительной способности миокарда.

Эозинофильный миокардит — дебют болезни острый. Доминируют проявления недостаточности кровообращения. При сборе анамнеза необходимо уделить особое внимание анализу аллергоанамнеза, лекарственной терапии, указаниям на вакцинацию, глистную инвазию, в ряде ситуаций удается предложить связь с приемом нового препарата или продукта питания. Чаще всего острые эозинофильные аллергические миокардиты развиваются на фоне приема сульфаниламидных препаратов (Сульфаниламиды и триметоприм), антиконвульсантов (противоэpileптические препараты) и психотропных препаратов (Психолептики) [48].

При ЭхоКГ выявляются незначительное снижение сократительной способности сердца и пристеночные тромбы в полостях сердца. Таким образом, для

Таблица 2

Абсолютные показания для проведения ЭМБ [49]

Клинический фенотип

Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой сердечной недостаточности <2 нед. с нормальным или дилатированным ЛЖ

Пациенты с клиникой впервые возникшей сердечной недостаточности продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, AV-блокадами (атриовентрикулярная блокада) II, III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, AV — атриовентрикулярный.

эозинофильного миокардита характерно образование тромбов, приводящих к тромбоэмболическим осложнениям. Анализ патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала тканей миокарда позволяет выявить наряду с очагами некроза эозинофильное доминирование в воспалительном инфильтрате и вовлечение в патологический процесс эндокарда, что приводит к формированию пристеночных тромбов. В общем (клиническом) анализе крови может быть выявлена эозинофилия. В редких случаях финалом болезни может быть формирование эндомиокардиального фиброза, приводящего к тяжелой, рефрактерной ХСН.

Основной критерий клинико-морфологической классификации Lieberman — это гистологическая картина биоптата миокарда. Важно помнить, что класс доказанности I для проведения биопсии миокарда (рекомендации ACC/AHA и ESHF) имеют только пациенты, имеющие следующие клинические фенотипы.

Во всех остальных ситуациях ЭМБ может только обсуждаться, в т.ч. и при дифференциальному диагнозе причин СН, развившейся >3 мес. назад при обоснованном подозрении на гранулематозный процесс (табл. 2).

Попытки применения на практике клинико-морфологических классификаций упираются в необходимость иметь в наличии инструментарий, высококвалифицированных специалистов для проведения ЭМБ, квалифицированных врачей-патологоанатомов для оценки гистологического материала, а также проведения и оценки результатов иммуногистохимического исследования (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов), молекулярно-биологическую лабораторию для выявления вирусного генома, что делает маловероятным применение этих классификаций на практике (в случае невозможности выполнения ЭМБ в конкретном стационаре пациент должен направляться в стационар более высокого уровня). Неясным остается вопрос применения ЭМБ у пациентов с субклиническим течением заболевания, когда риск развития ДКМП очень высок, а сам переход в эту клиническую форму остается незамеченным.

Поэтому, в интересах реальной клинической практики, наравне с морфологической и клинико-морфо-

логической классификациями продолжают разрабатываться клинические классификации, основанные на этиопатогенетическом принципе.

В 2016г была предложена простая и удобная классификация миокардитов, основанная на оценке исходного состояния пациентов, — классификация клиники Мэйо (Mayo clinic classification) [39], позволяющая определиться с прогнозом и выбором тактики лечения. На основе трех ведущих симптомов: боли в грудной клетке, аритмии, проявления СН различают пациентов высокого риска, умеренного риска и низкого риска (табл. ПА3-2, Приложение А3).

- **Пациенты низкого риска:** прогноз у таких пациентов благоприятный. Болезнь начинается с типичных болей в грудной клетке и суправентрикулярных аритмий. Сократительная функция ЛЖ сохранена. Типичен быстрый ответ на проводимую терапию и нормализация ЭКГ и ЭхоКГ в течение 1-4 нед.

- **Пациенты высокого риска:** прогноз тяжелый, но во многом зависит от раннего ответа на проводимую терапию, динамики клинических симптомов (симптомы недостаточности кровообращения, жизнеугрожающие аритмии, атриовентрикулярные блокады, синкопальные состояния) и параметров ЭхоКГ (ФВ ЛЖ).

- **Промежуточный риск:** прогноз неопределенный. У пациентов отмечаются умеренно выраженные структурные и функциональные изменения, определяемые при расшифровке, описании и интерпретации ЭКГ (Расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ-данных) и ЭхоКГ. Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются. Синкопальных состояний нет. Характерны нестойкие желудочковые аритмии. Типична регистрация позднего накопления гадолиния в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца и выраженного снижения сократительной способности ЛЖ.

Для удобства формулирования диагноза в условиях терапевтического, кардиологического и иного неспециализированного стационара классификация клиники Мэйо представляется наиболее удобной и простой (табл. ПА3-2, Приложение А3).

Миокардиты по этиологическому фактору могут быть классифицируемы на инфекционные и неинфекционные.

Таблица 3

Диагностически значимые критерии при предполагаемом миокардите

Клинические признаки
<ul style="list-style-type: none"> 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 смерть (успешная реанимация) Кардиогенный шок, причина развития которого неясна*

Примечание: * — отсутствие поражения коронарных артерий и других сердечно-сосудистых и экстракардиальных заболеваний (пороки сердца, артериальная гипертония), которые могли вызвать данное состояние).

К инфекционным миокардитам относятся:

- **вирусные** (энтровирусы, вирусы Коксаки, ЕCHO-вирусы (эховирусы), вирусы гриппа, парвовирус В-19, герпесвирусы, адено-вирусы, вирусы краснухи, кори, гепатита В и С, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ);
- **бактериальные** (*Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheria*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*);
- миокардиты, вызванные:
 - грибами (*Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*);
 - глистной инвазией (*Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*);
 - простейшими (*Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* — болезнь Шагаса);
 - риккетсиями (*Coxiella burnetti*, *Rickettsia typhi*);
 - спирохетами (*Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*).

К неинфекционным миокардитам относятся:

- миокардиты при системных болезнях соединительной ткани с иммунными нарушениями (системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системный склероз (системная склеродермия), ревматоидный артрит);
- миокардиты при системных заболеваниях (саркоидоз, гранулематоз с полиангитом (гранулематоз Вегенера), болезнь Кавасаки, болезнь Крона, язвенный колит, узелковый периартерит);
- миокардиты, вызванные гиперчувствительностью к некоторым препаратам (пенициллины широкого спектра действия (J01CA), сульфаниламиды (Сульфаниламиды и триметоприм), тетрациклин, метилдопа**);
- миокардиты, вызванные применением средств, обладающих кардиотоксическим действием (амфетамин и его производные, катехоламины (адренергические и дофаминергические средства), кокаин, стрептомицин**, противоопухолевые препараты);
- миокардиты, вызванные воздействием различных ядов (мышьяк, железо, свинец, кобальт, талий);
- миокардиты на фоне тиреотоксикоза, курсов лучевой терапии, ионизирующего облучения.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Анализ клинической картины и первое клиническое предположение о дебюте миокардита формируется врачом-терапевтом или врачом общей практики (семейный врач) на уровне первичного звена медицинской помощи. От правильности интерпретации жалоб и трактовки симптомов зависит своевременное начало лечения и определение объема необходимой специализированной помощи.

Миокардит поражает в основном лица молодого и среднего возраста.

Исход острого миокардита во многом определяется этиологией заболевания, выраженностью недостаточности кровообращения и скорости прогрессии симптомов [2, 50, 51]. Дебют болезни с бивентрикулярной недостаточности всегда прогностически неблагоприятен и свидетельствует о высоком риске летального исхода [2, 22, 24, 25, 50, 52, 53].

Клиническая картина манифеста болезни варьируется в широком диапазоне: от легкого недомогания, незначительных болей в грудной клетке, невыраженного чувства нехватки воздуха — до молниеносного течения болезни, завершающегося острой СН и летальным исходом. Первым проявлением миокардита может быть внезапная смерть, обусловленная желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочек вследствие очагового воспалительного поражения миокарда (табл. 3).

Нередко миокардит может дебютировать тромбоэмболиями в малый (чаще) и (реже) в большой круги кровообращения.

Дебют болезни с быстрого прогрессирования СН всегда обусловлен тяжелым диффузным миокардитом и указывает на высокий риск летального исхода.

В ряде случаев, на начальных стадиях, клиническая манифестация полностью отсутствует, диагноз устанавливается ретроспективно. Ухудшение состояния, вызванное дебютом миокардита, у пациентов, исходно имеющих сердечно-сосудистые заболевания и проявления ХСН, ошибочно трактуется как декомпенсация основного заболевания.

Анализируя дебют болезни, важно помнить, что первые клинические проявления миокардита — жа-

Таблица 4

Диагностически значимые критерии дебюта миокардита под маской ОКС

Клинический сценарий	Типичная клиническая картина
Миокардит под маской ОКС	<p>Острая боль в груди:</p> <ul style="list-style-type: none"> — часто начинается через 1-4 нед. после возникновения респираторной или кишечной инфекции — часто ассоциируется с выраженным и рецидивирующими симптомами миокардита — отсутствует ангиографическое подтверждение КБС <p>Изменение интервала ST и зубца Т на ЭКГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> — подъем или депрессия сегмента ST — инверсия зубца Т <p>Изменение на ЭхоКГ или МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> — с/без нарушения глобальной или очаговой сократимости или дисфункцией левого/правого желудочка по данным ЭхоКГ или МРТ <p>Изменение уровня тропонинов Т и I в крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> — с/без повышения уровня тропонинов Т и I в крови — повышение уровня тропонинов Т и I может быть как временным (как при остром инфаркте миокарда), так и длительным, в течение нескольких недель или месяцев

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

лобы на ощущение сердцебиения и перебои в работе сердца, одышку при небольшой физической нагрузке и в покое — пациенты начинают предъявлять либо на фоне, либо через 1-2 нед. после начала острой респираторной вирусной инфекции.

Практически у всех пациентов появляются длительные разлитые боли в левой половине грудной клетки, в области сердца, тупого, ноющего, колющего характера, не связанные с физической нагрузкой и не купирующиеся приемом органических нитратов. Чаще всего боли в сердце обусловлены сопутствующим перикардитом, реже — ишемией миокарда, обусловленной прямым поражением кардиомиоцитов инфекционным или токсическим агентом, а также эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий.

Характерны миалгии — проявление миозитов, вызванных миотропными вирусами Коксаки А.

Картину дебюта миокардита дополняют лихорадка, слабость, быстрая утомляемость (выраженность которых не меняется, несмотря на уменьшение объема нагрузок), артраптит, гастроэнтерит.

Данные наблюдательных и эпидемиологических исследований [35, 54] позволили установить, что в дебюте болезни чувство нехватки воздуха испытывает 68,6% пациентов, боли в области сердца — 34,1%, сердцебиение — 32,8%, лихорадку — 29,8%, нарушения ритма — 16,4%, кровохарканье — 11,9%, кашель — 8,9%, приступы удушья — 5,97%, головокружение — 2,9%, синкопальные состояния — 1,5%, артраптит — 1,5% пациентов.

Интерпретация вновь возникших симптомов, характерных для дебюта миокардита, требует тщательного расспроса пациента о предшествующих заболеваниям событиях — острая респираторная вирусная инфекция, вакцинации, начале приема нового препарата, любом токсическом воздействии.

Тяжесть клинического течения миокардитов зависит от выраженности воспалительного процесса и вовлечения в воспалительный процесс преимущественно левого, преимущественно правого или одновременно обоих желудочков сердца.

На этапе полномасштабного манифеста болезни клиническая картина миокардитов характеризуется в первую очередь проявлениями СН, либо возникшей впервые, либо усилением/декомпенсацией имевшейся ранее. Для этого периода типично сочетание симптомов СН с нарушениями ритма и проводимости, чаще всего на фоне синусовой тахикардии.

Период выздоровления характеризуется ослаблением симптомов недостаточности кровообращения. В большинстве случаев они исчезают полностью. При миокардитах средней тяжести полное выздоровление может наступить в интервале 1-6 мес. от начала болезни. В трети случаев симптомы недостаточности кровообращения сохраняются и имеют тенденцию к прогрессированию и последующему доминированию.

В период выздоровления для всех пациентов характерна астения разной степени выраженности.

Клинические сценарии дебюта миокардита

Дебют миокардита под маской ОКС

Дифференциальный диагноз ОКС и острого миокардита относится к трудным вопросам внутренней медицины. Трудность принятия диагностического решения обусловлена тем, что подъем сегмента ST в 2 последовательных отведениях регистрируется в 54% случаев; отрицательный зубец Т — в 27% случаев; депрессия сегмента ST — в 18% случаев; патологический зубец Q — в 27% случаев [55, 56], а повышение уровня тропонина в той или иной степени — в абсолютном большинстве случаев (табл. 4). В ситуациях, когда сегмент ST находится выше изолинии, пациен-

Таблица 5

Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской дебюта или прогрессирования СН при отсутствии коронарной болезни сердца или иных причин развития недостаточности кровообращения (сроки проявления – от 2 нед. до 3 мес.)

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
Дебют или прогрессирование сердечной недостаточности (у пациента отсутствует КБС или иные причины развития недостаточности кровообращения)	<p>Начало или прогрессирование СН от 2 нед. до 3 мес.: одышка, периферические отеки, неприятные ощущения в грудной клетке, утомляемость, нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭхоКГ или МРТ</p> <p>Возможное появление симптомов после: респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности</p> <p>Неспецифические ЭКГ-признаки: блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковые аритмии</p>

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

ту стандартно выполняется коронарография или МРТ с контрастированием и по результатам исследования принимается диагностическое решение [57–59]. При отсутствии коронарной патологии резко возрастает вероятность наличия миокардита, перикардита или, с учетом продолжительности, выраженности и локализации болевого синдрома — расслаивающей аневризмы аорты [60, 61].

В случае диагностики острого миокардита важно помнить, что клиническая картина с доминирующим болевым синдромом типична для парвовируса В19. Для этого вириуса характерно поражение клеток эндотелия коронарных артерий, приводящее к спазму коронарных артерий и ишемии миокарда. Клинической особенностью таких миокардитов является отсутствие параллелизма между выраженностю болевого синдрома и выраженностью недостаточности кровообращения [62, 63].

Следует признать, что при различных сочетаниях выраженного болевого синдрома, различной степени повышения уровня тропонина, наличия или отсутствия нарушений локальной сократимости на ЭхоКГ и отсутствия подъёма сегмента ST диагноз "миокардит" может рассматриваться в дифференциальному ряду только как один из вероятных. Максимально раннее проведение коронарографии или МРТ, бесспорно, решит эту проблему.

При невозможности выполнения этих диагностических процедур ряд авторов [60] предлагает оценивать динамику снижения уровня тропонина. В большинстве случаев для миокардитов, в отличие от ОКС, характерно замедленное снижение уровня тропонина, что позволяет ретроспективно высказаться о вероятности миокардита. В сложных ситуациях предметом обсуждения является ЭМБ.

Дебют миокардита под маской СН

Самым частым клиническим симптомом в дебюте миокардита является недостаточность кровообращения. В ситуациях, когда у пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные при-

чины развития СН, миокардит выходит на первые позиции в дифференциально-диагностическом ряду. С целью упростить диагностический поиск принято выделять 2 клинические ситуации:

- 1) дебют или прогрессирование СН в период от 2 нед. до 3 мес. от момента начала заболевания;
- 2) проявление ХСН в сроки более 3 мес. от момента начала заболевания.

Для первой ситуации важен углубленный анализ анамнеза пациента, т.к. возможное появление симптомов после респираторной или желудочно-кишечной инфекции, либо во время беременности имеет решающее диагностическое значение. Следует помнить, что клиническая картина может развиваться на фоне нарушения систолической функции ЛЖ и/или правого желудочка с/без утолщения стенок, с/без развития дилатации желудочков на ЭхоКГ, а также на фоне неспецифических изменений на ЭКГ. Отсутствие ответа на проводимую рекомендованную терапию миокардита в течение короткого периода, рецидивирующие желудочковые аритмии, атриовентрикулярной (AV)-блокады II–III ст. позволяют поставить на повестку дня вопрос о проведении повторного анализа коронарограммы пациента и забора ЭМБ (табл. 5).

Во второй ситуации (табл. 6) важно обратить внимание на то, что у амбулаторного пациента на протяжении более 3 мес. на фоне выраженной утомляемости, сердцебиения, одышки, длительной атипичной боли в грудной клетке, аритмий отмечаются частые эпизоды декомпенсации кровообращения и повторные госпитализации на фоне традиционной терапии ХСН. И в этой ситуации диагностическое предположение требует морфологического подтверждения.

При всей условности такого деления следует признать, что этот подход позволяет интернисту обратить внимание на два диагностически важных момента: причинно-следственную связь миокардита с предшествующей инфекцией и факт отсутствия эффекта от проводимого рекомендованного лечения.

Таблица 6

**Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской ХСН
в отсутствие коронарной недостаточности и других известных причин СН (сроки проявления – >3 мес.) [38]**

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
Хроническая СН более 3 мес. (у пациента отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН)	Симптомы СН (с рецидивирующими обострениями) на протяжении более 3 мес.: утомляемость, сердцебиение, одышка, атипичная боль в грудной клетке, аритмия у амбулаторных пациентов Нарушение систолической функции левого и/или правого желудочка на ЭхоКГ или МРТ, позволяющее предположить ДКМП или другую неишемическую кардиомиопатию Неспецифические ЭКГ-признаки: блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада и/или желудочковая аритмия

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 7

Диагностически значимые клинические признаки дебюта миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости [38]

Клинический сценарий (клинический фенотип)	Типичная клиническая картина
Опасные для жизни состояния У пациента отсутствует коронарная недостаточность И/или другие известные причины развития сердечной недостаточности	Жизнеугрожающие аритмии или внезапная сердчная смерть Кардиогенный шок Тяжелые нарушения функции левого желудочка

Дебют миокардита под маской жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости

Для вирусного миокардита характерно наличие аритмий, что объясняется прямым повреждающим действием вируса на кардиомиоциты и клетки проводящей системы, развитием отека миокарда, воспалительной инфильтрацией миокарда. Эти процессы приводят к неоднородности реполяризации, нестабильности трансмембранных потенциала и формируют очаги патологического автоматизма, что клинически проявляется желудочковыми тахиаритмиями. В редких случаях тахиаритмии приводят к внезапным смертям. Дебют миокардита с пирамидной тахиаритмии является клинической редкостью. Ключевым для клинициста является факт развития аритмий без предшествующих ишемических изменений миокарда и наличия очевидной коронарной болезни сердца (табл. 7).

Фибрилляция предсердий — устойчивая форма или пароксизмы при отсутствии верифицированной коронарной болезни сердца, патологии клапанного аппарата и щитовидной железы — позволяет с высокой вероятностью предполагать миокардит. К числу редких проявлений дебюта миокардита относится кардиогенный шок.

Дебют миокардита при дифтерии

Миокардит в той или иной степени тяжести развивается у каждого десятого пациента, заболевшего дифтерией [64, 65]. Характерно одновременное развитие поражения зева и миокарда. Миокардит развивается либо в первые дни болезни, либо через несколько недель. Миокардит у пациентов с дифтерией возникает вследствие влияния экзотоксина *Corynebacterium*

diphtheriae, обладающего высокой тропностью к проводящей системе сердца. У пациентов с дифтерийными миокардитами довольно часто встречаются различные нарушения проводимости. Клинически и прогностически неблагоприятными считаются бифасцикулярная блокада и полная AV-блокада, которые требуют постановки пациенту временного электрокардиостимулятора*** (ЭКС), хотя влияние этой процедуры на отдалённый прогноз не изучалось [65, 66]. Помимо нарушений проводимости развивается клинически значимая недостаточность кровообращения. Высокий уровень смертности характерен для невакцинированных детей. Снижение уровня охвата вакцинацией в декретированные сроки привело к росту числа новых случаев заболеваний. Только охват 95% детского населения иммунизацией против дифтерии предупреждает эпидемическое распространение дифтерии. В случаях развивающегося заболевания у взрослых ЭКГ-мониторинг (регистрация электрокардиограммы) является обязательной процедурой на фоне лечения основного заболевания.

Дебют миокардита при стрептококковой инфекции

Стрептококковый токсин обладает высоким тропизмом к мембранам кардиомиоцитов, приводит к развитию некроза, болевого синдрома и играет ключевую роль в клиническом манифесте болезни. Важно отметить клиническую особенность этой болезни — одновременность развития тонзиллита и миокардита. Другой особенностью является несоответствие выраженных жалоб благоприятному течению болезни. Ключевой особенностью этого миокардита является быстрое и полное выздоровление.

Ревматический миокардит

Главная особенность течения этого миокардита — вовлечение в патологический процесс эндокарда, миокарда и перикарда. Ревматический миокардит — составная часть ревматического кардита, который развивается в реальной практике редко и преимущественно у молодых. При анализе результатов ЭМБ выявляют воспалительные инфильтраты и ашофф-талалаевские гранулы. Выраженные некрозы, как правило, отсутствуют. Поражение клапанного аппарата присутствует практически в каждом клиническом случае, что позволяет считать изолированную дисфункцию миокарда без поражения клапанного аппарата нехарактерной для этого процесса.

Типичные клинические фенотипы дебюта миокардита

- Остро возникшие разлитые, длительные (идентичные по характеристикам болям при перикардитах), различной интенсивности боли в грудной клетке, часто загрудинной локализации, сопровождающиеся лихорадкой (субфебрильная/фебрильная), нарушениями ритма, одышкой, тахикардией и аритмиями, преимущественно у молодых людей без очевидных признаков коронарной патологии. В этой ситуации исключение коронарной патологии — неотложное мероприятие.

- Одышка, утомляемость, разлитые, длительные боли в грудной клетке, аритмии или иные признаки недостаточности кровообращения, присутствующие у пациента в интервале дни — месяц после перенесенной, или наличия анамнестических указаний на перенесенную респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекции, либо указаний на эпизоды ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания, либо беременность.

- Впервые выявленная (от нескольких дней до 3 мес. от начала болезни) одышка в покое или при нагрузке, и/или утомляемость, с/без признаков лево- и/или правожелудочковой недостаточности в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития СН.

- Усиление существовавшей ранее одышки в покое или нагрузке, или хроническое (>3 мес.) наличие одышки, и/или усиление утомляемости, или хроническое (>3 мес.) наличие отеков и других признаков ХСН, в ситуации, когда отсутствует декомпенсация коронарной недостаточности и/или других известных причин прогрессии СН.

- Постоянная тахикардия и/или аритмии неясного генеза, и/или синкопальные состояния, и/или успешная сердечно-легочная реанимация в сроки от нескольких дней до 3 мес. от начала болезни, в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность.

- Кардиогенный шок в ситуации, когда отсутствует коронарная недостаточность и/или другие известные причины развития острой ЛЖ недостаточности.

- В дифференциально-диагностическом ряду вероятность развития миокардита должна анализиро-

ваться во всех ситуациях, когда в анамнезе есть указания на бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, ДКМП, перенесенный ранее миокардит, воздействие токсических, в т.ч. лекарственных, агентов.

Миокардит у больных с острой COVID-19

Характерными особенностями коронавирусного миокардита являются его сочетания с перикардитом, развитием коронариита и эндотелиита с тромбозом микрососудов и вторичным ишемическим повреждением кардиомиоцитов, пристеночным тромбозом эндокарда. По данным гистологического исследования (патолого-анатомического исследования биопсийного материала) выявляется преимущественно лимфоцитарная инфильтрация в мио-, эндо- и перикарде, а также повышение экспрессии маркеров врожденного противовирусного иммунитета (toll-like рецепторов 4 и 9 типов), что подтверждает вирусно-иммунную природу воспаления [67, 68]. Типичным считают также обнаружение макрофагов [69], увеличение соотношения CD4/CD8.

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с иными вариантами повреждения миокарда: синдромом такоцубо [70], острой ишемией миокарда вследствие микроваскулярных тромбозов [71], инфарктом миокарда 2 типа. Острый коронавирусный миокардит, который протекает чаще всего в инфарктоподобной форме (с ангинозными болями, ишемическими изменениями на ЭКГ и значительным повышением уровня тропонина), может сопровождаться тяжелой систолической дисфункцией, угрожающими жизни нарушениями ритма и проводимости и становиться одной из причин смерти [72-74]. Описаны фульминантные формы [75-77]. Возможно развитие коронавирусного миокардита у больных без пневмонии [78, 79], а также с отрицательными результатами ПЦР-исследования назофарингеальных смывов (Определение РНК коронавирусов 229E, OC43, NL63, HKU1 (Human Coronavirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР) [68].

Постковидный миокардит

К июню 2021г в VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) зарегистрировано 1226 случаев подозрения на вакциноассоциированный перикардит и миокардит, при этом 40% случаев приходилось на лиц в возрасте до 30 лет (VAERS — Guide to Interpreting VAERS Data). Из них 323 сообщения были подтверждены Центрами по контролю и профилактике заболеваний. Предполагаемая частота развития миокардита/перикардита у лиц в возрасте <30 лет после получения второй дозы мРНК-вакцины (вакцины) составила примерно 40 случаев на миллион среди мужчин и 4,2 случая на миллион среди женщин. При рассмотрении возрастной группы ≥30 лет эти показатели были значительно ниже: 2,4 и 1,0 на миллион у мужчин и женщин, соответственно [80]. Истинная

частота миокардита, связанного с вакцинацией, неизвестна, поскольку имеющиеся сообщения относятся только к пациентам с симптомами. Сообщения о миокардите после вакцинации против SARS-CoV-2 неоднородны из-за разных критериев включения в исследования, разных характеристик (возраст, пол и т.д.) субъектов, разных критериев диагностики постvakцинального миокардита, разных типов и доз вакцин, а также различных периодов наблюдения после вакцинации. По мнению ряда авторов, постvakцинальный миокардит является достаточно редким явлением: 0,58 на 100 тыс. человек, вакцинированных второй дозой [81]. У большинства субъектов миокардит возник после введения второй дозы, со средним интервалом от введения последней дозы до появления симптомов — 3 дня. Эти результаты позволяют предположить наличие иммуноопосредованной реакции на введение вакцины. В качестве предлагаемых механизмов, с помощью которых вакцина для профилактики COVID-19** может вызывать миокардит, прежде всего следует назвать активацию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа против гликопротеина спайка SARS-CoV-2, а также распознавание самой мРНК как антигена иммунной системой. Как и другие вирусные миокардиты, постvakцинальный миокардит встречается преимущественно у генетически предрасположенных молодых мужчин, что указывает на возможную роль половых гормонов [82-84].

Постvakцинальный миокардит (индуцированный вакцинами против SARS-CoV-2)

Первое описание постvakцинального миокардита появилось в апреле 2021 г. Вскоре описаны случаи перикардита после вакцинации [85]. Миокардит называют среди 4 основных причин смерти после вакцинации, наряду с тромботической тромбоцитопенией, инфарктом миокарда и рабдомиолизом [86]. Есть сообщения о применении вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца по поводу фульминантного постvakцинального миокардита [87, 88]. В объединенный регистр Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS, США, Европа и Великобритания) вошло 18204 случаев мио- и перикардита, 40% больных были старше 40 лет [89]. В целом частоту постvakцинального миокардита расценивают на уровне 7,64/миллион доз вакцины, для перикардита — 5,32/миллион; летальность — на уровне 0,102/миллион доз вакцины и 0,017/миллион, соответственно [90].

Большинство случаев постvakцинального миокардита развилось после применения мРНК-содержащих вакцин (Pfizer-BioNTech and Moderna). Однако возможен миокардит и после введения векторных вакцин [91], к которым относятся и созданные в РФ препараты. Механизм постvakцинального миокардита может быть связан с активным компонентом вакцины, последовательностью мРНК, кодирующей

Spike-белок SARS-CoV-2, или с иммунным ответом, который следует за вакцинацией. Заболевание регистрируется чаще у мужчин, после введения второй дозы вакцины. Факторами риска являются аутоиммунные заболевания в анамнезе (например, бронхиальная астма).

Диагностика постvakцинального миокардита в большинстве случаев проводится без применения биопсии миокарда. При использовании биопсии миокарда у больных с подозрением на постvakцинальный миокардит острый лимфоцитарный миокардит (через 1-6 дней после вакцинации) выявлен в 10% случаев, хронический — в 24% [92]. Биопсия миокарда показывает высокую частоту эозинофильных форм [93, 94], наличие белков коронавируса в миокарде, повышение соотношения CD4/CD8 лимфоцитов [95]. Характерно сходство ковидного, постковидного и постvakцинального миокардитов — от спектра клинических проявлений, осложнений, причин смерти до специфических морфологических признаков.

Случаи развития постvakцинального миокардита (аритмического, декомпенсированного) как в первые часы, так и спустя 2-4 нед. после введения отечественных вакцин нам также известны; чаще такая реакция на вакцину развивалась у больных, ранее перенесших COVID-19, что подтверждается данными литературы [96-98]. Тяжелый постковидный миокардит требует назначения кортикостероидов (кортикостероиды системного действия) по схемам, аналогичным лечению острого ковидного или постковидного миокардита. Повторная вакцинация подобным больным противопоказана.

COVID-19 у больных с хроническим миокардитом иной этиологии

Инфекция SARS-CoV-2 может оказывать влияние на течение хронического нековидного миокардита, которое зависит от объема базисной терапии миокардита. Поддерживающая иммуносупрессивная терапия в определенной степени позволяет избежать SARS-CoV-2-индуцированных обострений, однако на период инфекции необходима отмена цитостатика (противоопухолевого препарата). Отсутствие базисной терапии является фактором риска обострения миокардита, для купирования которого следует в первую очередь использовать кортикостероиды системного действия.

Базисная иммуносупрессивная терапия существенно не меняет серологический ответ на коронавирусную инфекцию/вакцинацию; статистики относительно безопасности вакцинации у больных с хроническим миокардитом на сегодняшний день нет. Отсутствуют также доказательства целесообразности вакцинации против COVID-19 у ранее переболевших ей пациентов с миокардитом. С учетом риска обострения миокардита и недоказанной пользы вакцинации у таких больных лучше от нее воздержаться.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии постановки диагноза миокардита:

- 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 смерть (успешная реанимация);
- Кардиогенный шок, причина развития которого неясна.

2.1. Жалобы и анамнез

В настоящее время не существует проспективных клинических исследований, доказавших важность и обязательность определённого перечня вопросов при первичном осмотре. Тем не менее многолетний клинический опыт [15, 35, 54, 67, 68] позволил выделить обязательные вопросы, имеющие диагностическую ценность.

С учетом того, что миокардит следует подозревать во всех случаях необъясненной (рутинные методы кардиологического обследования не выявляют причину) недостаточности кровообращения, необъясненной тахикардии и аритмий, особенно желудочковых, необходимо обратить внимание на наличие у пациента [15, 35, 54, 67, 68]:

- жалоб на одышку, сердцебиение, эпизоды потери сознания, повышенную утомляемость, пароксизмальную ночную одышку;
- анамнестических указаний на перенесённую респираторную инфекцию или гастроинтестинальную инфекцию;
- эпизодов ознобов, головной боли, мышечных болей, общего недомогания (следует помнить, что, как правило, симптомы миокардита развиваются спустя 1-2 нед. от дебюта вирусного заболевания);
- беременности.

Ряд состояний увеличивает вероятность развития миокардита [101].

При сборе анамнеза необходимо уточнить, есть ли указания на:

- бронхиальную астму или иные аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания;
- ДКМП;
- перенесенный ранее миокардит;
- воздействие токсических, в т.ч. лекарственных, агентов.

При осмотре пациента необходимо установить:

- положение пациента в кровати (ортопноэ);
- наличие отеков нижних конечностей;
- наличие акроцианоза, набухания шейных вен.

2.2. Физикальное обследование

Ключевым при проведении физикального осмотра является поиск признаков недостаточности кровообращения. Специфичных для миокардита признаков не существует, в ряде ситуаций данные физикального обследования не выявляют никаких патологических отклонений, в ряде ситуаций выявленные изменения имеют минимальный уровень. Примерно у трети пациентов проявления заболевания носят очевидный характер.

- Измерение температуры тела: может регистрироваться лихорадка различной степени выраженности, но чаще всего субфебрильная.
- Для миокардита нехарактерно повышение температуры. Лихорадка фебрильная или субфебрильная — это проявление инфекционного заболевания, в рамках которого развиваются миокардит или его осложнения — например, тромбоэмболия легочной артерии, острая пневмония.
- Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС): типична постоянная тахикардия, выраженность которой не коррелирует с повышением температуры тела. При развитии нарушений проводимости может быть брадикардия или брадиаритмии.
- Измерение артериального давления (АД) (на периферических артериях): артериальная гипотензия расценивается как абсолютное показание для госпитализации в реанимационное отделение [100]. В дебюте болезни встречается редко, является признаком тяжелого прогноза.
- Для правильной интерпретации полученных данных необходимо выяснить, принимает ли пациент лекарственные препараты, которые влияют на эти гемодинамические параметры.
- Пальпация и перкуссия сердца (перкуссия при патологии сердца и перикарда): положение верхушечного толчка зависит от выраженности ремоделирования камеры ЛЖ сердца. Перкуторно может определяться расширение границ относительной и абсолютной сердечной тупости.
- Пальпация брюшной полости (пальпация при патологии брюшной стенки): гепатомегалия возможна как проявление развивающейся тяжелой СН. Асцит, как правило, присоединяется в тяжелых ситуациях при развитии рефрактерной к лечению СН (это же относится и к развитию гидроторакса).
- Аускультация легких и сердца (аускультация при патологии сердца и перикарда, аускультация при заболеваниях легких и бронхов): тахипноэ — очень частый симптом. В легких могут выслушиваться влажные мелкопузырчатые симметричные хрипы, как проявление застоя в малом круге кровообращения.

- При аусcultации сердца (аускультация при патологии сердца и перикарда) ключевым моментом является определение амплитуды первого тона. Амплитуда первого тона всегда обратно пропорциональна объёму крови в ЛЖ. Следовательно, уменьшение амплитуды первого тона свидетельствует о начавшемся ремоделировании ЛЖ. Появление ритма галопа (III тон) — признак тяжелой недостаточности кровообращения. Систолический шум на верхушке с иррадиацией в аксилярную зону свидетельствует о формировании относительной недостаточности митрального клапана [27, 67, 68].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Неспецифические маркеры воспаления и количество эозинофилов в периферической крови

Ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и рост уровня С-реактивного белка (СРБ) часто регистрируются при остром миокардите. Эти изменения не носят специфический для миокардита характер и свидетельствуют о выраженности системной воспалительной реакции. Ускорение СОЭ и рост уровня СРБ позволяют врачу только заподозрить миокардит, но не могут подтвердить диагноз. Нормализация измененных значений носит индивидуальный характер. Длительное отсутствие положительной динамики может свидетельствовать о хронизации процесса. Уровень циркулирующих цитокинов не носит специфический для миокардита характер и свидетельствует о выраженности системной воспалительной реакции [102]. При остром миокардите диагностически значимо определение уровня эозинофилов в общем (клиническом) анализе крови развернутом. **Высокая исходная эозинофилия** позволяет предполагать эозинофильный миокардит.

- Рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа крови развернутого для оценки количества эозинофилов и воспалительной реакции, исследование СОЭ, уровня СРБ в сыворотке крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [38].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Биомаркеры некроза

Специфичных только для миокардита маркеров некроза нет. При подозрении на острый миокардит целесообразнее определять концентрацию в сыворотке тропонина Т или I в крови (исследование уровня тропонинов I, Т в крови) [38], т.к. эти маркеры более чувствительны к повреждению кардиомиоцитов, чем динамика уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы. Нормальный уровень тропонина Т и I не исключает миокардит. Высокие уровни тропонина Т имеют также и негативное прогностическое значение [71, 72, 105]. В последние годы описаны новые маркеры повреждения миокарда, которые также возможно ис-

пользовать в качестве дополнительных при диагностике миокардита: маркеры, связанные с деградацией экстрацеллюлярного матрикса [106], пентраксин 3, галектин 3, фактор дифференциации роста 15 [107].

- Рекомендовано проведение исследования уровня тропонина Т, I в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [40, 71, 72].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Сывороточные кардиальные аутоантитела

У пациентов с миокардитом выявлено >20 сывороточных кардиальных аутоантител к различным кардиальным и мышечным антигенам [2, 40, 52, 76, 77]: AFA, anti-fibrillary Ab; AHA, organ-specific and partially organ-specific anti-heart aabs; AIDA, anti-intercalated disks-aabs; Anti B-1-AR; Anti B-2-AR; Anti Alpha-MNC; Anti-non-myofibrillar; Anti ANT, adenine nucleotide translocator; AMLA, anti-myolemmal aabs; AR, adrenergic receptor; ASA, anti-sarcolemmal aabs; IFA, anti-interfibrillary aabs; BCKD, branched chain alpha-ketoacid dehydrogenase dihydrolipoyl transacetylase; HSP, heat shock protein.

Повышенный титр кардиальных аутоантител свидетельствует об аутоиммунном характере процесса, однако отсутствие повышенного титра не исключает миокардита, т.к. наличие воспалительного процесса в миокарде может развиваться без формирования аутоантител. Динамика титра аутоантител позволяет оценить эффективность проводимой иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии.

В ситуациях:

- когда по данным ЭМБ присутствуют гистологические и имmunогистохимические критерии миокардита, в ткани биоптата миокарда отсутствует вирусный геном, а в сыворотке крови обнаруживаются кардиальные аутоантитела, можно предположить, что произошла элиминация вируса, но сохраняется аутоиммунный миокардит [2, 52, 78, 79];
- когда у пациента отсутствует инфекционный генез развития миокардита, следует использовать исходный уровень антител класса IgG, высокоспецифичных для миокардитов, в качестве аутоиммунных маркеров прогноза заболевания и эффективности иммуносупрессивной терапии или иммуномодуляции [2, 52, 76, 78, 79];
- при обнаружении кардиодепрессивных антител в сыворотке пациента, страдающего миокардитом, проведение иммunoсорбции позволит добиться стабилизации и улучшения показателей гемодинамики [111].

В современной клинике известны сывороточные кардиальные аутоантитела, которые рассматриваются как предикторы развития миокардита или ДКМП [81, 82]; клиническое значение этих данных уточняется.

В настоящее время в реальной клинической практике нет дешевых и доступных тестов для выявления кардиальных аутоантител. Такие исследования прово-

дятся только в диагностических центрах, контролируемых исследованиях и научных лабораториях [114].

- Рекомендовано определение уровня одного или нескольких сывороточных кардиальных аутоантител (Определение содержания антител к антигенам миокарда в крови), специфичных для ткани миокарда, у всех пациентов с миокардитом при наличии в медицинской организации лабораторной базы и поставленных методик исследования. При невозможности выполнить эту процедуру в лечебном учреждении целесообразно направлять образцы крови в лабораторию, обладающую указанными технологиями [38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Вирусные антитела

Серологические маркеры вирусной инфекции, верифицированные в периферической крови пациента, не являются основанием для диагностического суждения о наличии вирусного миокардита. Диагностическая значимость серологических методов лимитирована из-за высокой распространенности в популяции вирусов, вызывающих миокардит, а реактивация или вирусная реинфекция, или перекрестные реакции с вирусом Эпштейна-Барр/энтеровирусами делают интерпретацию лабораторных данных крайне трудной и неоднозначной. В общей популяции, в т.ч. и у здоровых людей, циркуляция IgG-антител к кардиотропным вирусам встречается часто и не сопровождается манифестом клиники вирусного миокардита.

В реальной практике инфицирование некардиотропными энтеровирусами может вызвать появление антител, лабораторно неотличимых от ответа на кардиотропные вирусы. Следовательно, определение титра вирусных антител имеет ограниченную ценность в диагностике вирусного миокардита [22, 43, 52, 115-118].

Сопоставление результатов анализа ЭМБ с уровнем титра циркулирующих IgG-антител к кардиотропным вирусам не выявило их корреляции [2, 3, 7, 88, 89]. Персистенция вируса в миокарде ассоциировалась с дисфункцией желудочков, элиминация вирусного генома из ткани миокарда — с улучшением сократительной функции сердца и лучшим 10-летним прогнозом [7]. Известны и другие, противоречавшие приведенным выше результаты: так, установлено, что иммуногистохимически верифицированное в биоптате миокарда воспаление, а не факт персистенции вируса в ткани миокарда, было независимым предиктором прогноза относительно жизни [3]. К сожалению, до настоящего времени остается неясным, какой процент спонтанно выздоровевших пациентов имел вирусную этиологию миокардита. Неясны также механизмы, ответственные за реактивацию латентной вирусной инфекции и процессы вирусной репликации при хронических миокардитах [5].

Целесообразность проведения вирусологических исследований высока при подозрении на миокардит

у пациента с гепатитом С, риккетсиозом, болезнью Лайма (только в эндемичных районах) и вирус иммунодефицита человека.

- Не рекомендовано проведение вирусологических исследований в качестве рутинных с целью верификации вирусных миокардитов или дифференциальной этиологической диагностики миокардитов [22, 43, 52, 115-118].

ЕОК ПВ (УУР С, УДД 2)

Маркеры СН

Повышение уровня натрийуретического пептида не носит специфического для миокардита характера, но позволяет врачу оценить выраженность изменений внутрисердечной гемодинамики, степень изменения давления заполнения ЛЖ. Повышение уровня натрийуретического пептида свидетельствует о дебюте СН и позволяет оценить её выраженность у пациентов с миокардитом.

Нормальные значения N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР) не исключают наличия миокардита. Динамика уровня NT-проБНР позволяет высказаться об эффективности лечения и прогнозе пациента. Сохранение высокого уровня позволяет предполагать наличие активного воспаления и хронизацию процесса.

- Рекомендовано всем пациентам с клиническим подозрением на миокардит исследование исходного уровня NT-проБНР в крови и в динамике [6, 102, 184].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам подозрением для диагностики постковидного миокардита определять уровень СРБ, антикардиальных антител (Определение содержания антител к антигенам миокарда в крови) [220].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

ЭКГ

При подозрении на миокардит регистрируемые на ЭКГ изменения имеют низкую чувствительность и специфичность. Чувствительность метода составляет всего 47% [121]. Специфических ЭКГ изменений, характерных только для миокардита, не существует. Самые частые изменения, регистрируемые на ЭКГ — синусовая тахикардия, отрицательный зубец Т, изменения сегмента ST, AV-блокады, блокада левой ножки пучка Гиса. В ряде ситуаций регистрируется инфарктоподобная ЭКГ (элевация или депрессия сегмента ST и патологический зубец Q [73, 91]), что свидетельствует о плохом прогнозе [2, 27]. Таким образом, самым ценным ЭКГ параметром у пациентов, страдающих миокардитом, является ширина комплекса QRS.

- Рекомендовано выполнение рутинной регистрации ЭКГ (12 отведений) и 24-часовое мониторирование ЭКГ данных всем пациентам с подозрением

на миокардит с целью выявления нарушений ритма, проводимости, фибрилляции предсердий и блокад ножек пучка Гиса [40, 73, 90, 91, 227]. Ширина комплекса QRS может использоваться в прогностической оценке [121].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Рентгенография органов грудной клетки

Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки в качестве базового обследования. Результаты рентгенографии сердца и легких у большинства пациентов с миокардитом неспецифичны. В рамках комплексного обследования пациента с миокардитом рентгенография органов грудной клетки может выявить признаки кардиомегалии, венозного застоя в малом круге, перикардиального выпота или гидроторакса при наличии у пациентов выраженных нарушений сократительной функции миокарда [184].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Трансторакальная ЭхоКГ

Метод уже на первом этапе диагностического поиска позволяет определить причины, приведшие к развитию СН, исключив клапанные пороки сердца, гипертрофическую и рестриктивную кардиопатии, наличие выпота в полости перикарда [122]. Обнаружение зоны нарушенной локальной сократимости требует обязательного дифференциального диагноза с ИБС [123]. В 25% случаев у пациентов с миокардитом верифицируются внутриполостные тромбы, что требует оценки риска/пользы от начала терапии прямыми пероральными антикоагулянтами.

Анализ исходного состояния и последующей динамики систолической и диастолической функций желудочков, величины ФВ, размеров ЛЖ и правого желудочка, толщины их стенок, размеров левого предсердия, давления заполнения ЛЖ и давления в легочной артерии позволяет с высокой вероятностью оценить прогноз заболевания и эффект от проводимого лечения [123].

В типичных ситуациях при остром миокардите могут быть минимальная дилатация ЛЖ, утолщение стенок за счет отека миокарда, а также глобальные или региональные нарушения сократительной способности. У пациентов с острым миокардитом дополнительная оценка показателей продольной систолической деформации миокарда ЛЖ с помощью технологии спекл-трекинг ЭхоКГ позволяет выявлять дисфункцию ЛЖ и ее выраженность, особенно у пациентов с сохранной ФВ [124, 125], прогнозировать риск развития неустойчивых желудочковых тахикардий [126] и суправентрикулярных аритмий [127].

Для фульминантной (молниеносной) формы миокардита характерно выраженное снижение ФВ, но нормальные размеры камер сердца. При этом глобальная продольная систолическая деформация ЛЖ при спекл-трекинг ЭхоКГ может быть очень важным индикатором воспаления миокарда, а изначально низ-

кие её значения не свидетельствуют о плохом восстановлении функции миокарда на протяжении госпитализации у пациентов с молниеносной формой миокардита [128].

При хронизации процесса более характерно наличие значительной дилатации камер сердца и снижение ФВ.

У пациентов с подозреваемым миокардитом дополнительным ЭхоКГ показателем дисфункции ЛЖ может быть индекс Тей (Приложение Г1), особенно при нормальных значениях традиционных ЭхоКГ показателей (табл. ПА3-3, Приложение А3) [129, 130].

Проведение ЭхоКГ обязательно перед процедурой ЭМБ.

- Рекомендовано при подозрении на миокардит проведение трансторакальной ЭхоКГ. Оценка параметров ЭхоКГ в динамике обязательна, т.к. позволяет оценить эффект от проводимой терапии [38, 228]. Проведение ЭхоКГ обязательно перед процедурой ЭМБ.

ЕОК IC (УУР А, УДД 5)

Радионуклидная диагностика

Для диагностики воспаления миокарда при миокардитах радионуклидные методы диагностики нецелесообразно использовать для первичного выявления заболевания, т.к. имеют низкую специфичность [40, 92].

Применение методов радионуклидной визуализации может быть оправдано в случае подозрения на саркоидный миокардит (если данные МРТ сердца не позволяют это сделать). При подозрении на миокардит у пациента с саркоидозом может применяться сцинтиграфия миокарда с использованием таллия хлорида ^{99m}Tl и технеция $[^{99m}\text{Tc}]$ сестамиби [94, 95, 133].

Позитронно-эмиссионная томография всего тела с применением флюdezоксиглюкозы $[^{18}\text{F}]$ в редких случаях может применяться для диагностики саркоидоза сердца и системного саркоидоза (в неясных случаях) [134].

- Радионуклидные методы диагностики не рекомендуются для первичной диагностики миокардитов, т.к. обладают низкой специфичностью и меньшей доступностью, в отличие от МРТ сердца [38, 95, 226].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

• Рекомендовано применение метода радионуклидной визуализации в случае диагностики саркоидного миокардита, если в этом есть необходимость [38, 95, 226].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

МРТ

В современной практике метод МРТ парамагнитным контрастным средством (ПМКС) (препараты гадолиния) и картированием миокарда широко применяется в практике и позволяет существенно улучшить диагностику острого миокардита. На сегодняшний день она является самым информативным методом

томографической визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов, а также инструментом дифференциальной диагностики миокардитов от других болезней миокарда.

МРТ сердца с отсроченным контрастированием ПМКС позволяет определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить ЭМБ [55, 98]. Здоровый миокард в отсроченную фазу контрастирования (через 15-20 мин после введения ПМКС) уже не копит контрастное средство и имеет низкоинтенсивный сигнал на специальных МР-программах (импульсных последовательностях), с помощью которых обнуляется МР-сигнал от нормальной сердечной мышцы. Очаги острого воспаления, некроза и фиброза миокарда при миокардитах копят и длительно удерживают ПМКС [136]. В этом случае они видны при МРТ как очаги с высокой интенсивностью сигнала. Важной чертой этих очагов является определенный тип (паттерн) их расположения в миокарде: для них характерна субэпикардиальная, интрамиокардиальная или множественная локализация. При остром миокардите МРТ сердца с контрастированием может также выявлять признаки гиперемии пораженных участков миокарда, их отек или изменение в них величин времен магнитной релаксации T1 и T2, которые могут оцениваться с помощью программ картирования при МРТ.

Для диагностики миокардитов по данным МРТ были предложены специальные критерии "Озера Лейк-Луизы" (Lake-Louise Lake Criteria) [4, 100]. Ими являются:

- Локальный или диффузный отек миокарда, видимый на T2-взвешенных изображениях (интенсивность сигнала считается увеличенной, если соотношение сигнала от миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц $\geq 2,0$) [99, 101, 102].
- Удлинение времени релаксации миокарда T2 (по данным МР-картирования времен релаксации миокарда).
- Раннее контрастирование миокарда, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях после внутривенного введения ПМКС. Оно оценивается на основании соотношения интенсивности сигнала от сегментов миокарда к интенсивности сигнала от скелетных мышц. Его превышение ≥ 4 или усиление сигнала от миокарда более чем на $\geq 45\%$ указывает на гиперемию и отек пораженного участка миокарда в острый период воспаления и свидетельствует о миокардите.
- Как минимум, один очаг отсроченного контрастирования в миокарде, видимый на T1-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от нормально-го миокарда через 15-20 мин введения ПМКС. В типичных случаях при миокардитах очаги отсроченного контрастирования множественные, имеют субэпикардиальную или интрамиокардальную локализацию.

Субэпикардиальные и трансмуральные очаги контрастирования более характерны для острого инфаркта миокарда и рубцовых поражений, они соответствуют бассейнам пораженных коронарных артерий. При миокардитах распределение и протяженность очагов отсроченного контрастирования не соответствуют сосудистым бассейнам коронарных артерий.

- Удлинение времени релаксации миокарда T1 или увеличение параметра рассчитанного внеклеточного объема (ECV), определенных по данным МР-картирования времен релаксации миокарда.

Дополнительными критериями являются признаки дисфункции миокарда и наличие экссудативного перикардита.

При наличии ≥ 2 критериев результаты МРТ свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита.

При наличии 2 положительных критериев чувствительность и специфичность метода составляют 67% и 91%, соответственно.

При наличии только отсроченного контрастирования с ПМКС чувствительность и специфичность метода составляют 59% и 86%, соответственно [98, 100, 103-105].

Чувствительность метода снижается у пациентов с длительным течением заболевания и хроническим миокардитом, в особенности вне обострения [59, 106, 107].

Отсроченное контрастирование миокарда при МРТ обычно не позволяет дифференцировать острую и хроническую фазы воспаления, интерпретация данных в значительной степени будет зависеть от клинического состояния пациента [137]. Однако для острого миокардита характерно наличие признаков отека миокарда и его гиперваскуляризации (см. выше).

МРТ позволяет с высокой точностью количественно оценивать степень дилатации камер сердца, локальную или общую дисфункцию миокарда.

Прямое сравнение результатов ЭМБ и результатов МРТ сердца у 82 пациентов с положительным тропониновым тестом (исследование уровня тропонинов I, T в крови), но отсутствием изменений в коронарных артериях показало, что отсроченное контрастирование миокарда соответствовало гистологически верифицированному активному миокардиту. ЭМБ была более информативна в случаях стертого течения миокардита. Комбинация 2 методов (ЭМБ и МРТ сердца с контрастированием) диагностически более значима, чем каждый из методов в отдельности.

Таким образом, МРТ с ПМКС является высокоинформативным методом визуализации при миокардите [55]. Повторная МРТ сердца с контрастированием имеет смысл в тех случаях, когда клиническая картина соответствует миокардиту, но на первой МРТ патологические изменения либо не выявлены, либо зарегистрирован только один патологический признак.

МРТ также целесообразна для оценки эффективности терапии при миокардите, т.к. позволяет одновременно оценить состояние миокарда, общую и локальную сократимость, и динамику прекардиальной экссудации.

- Рекомендовано проводить МРТ сердца с контрастированием ПМКС всем пациентам с целью подтверждения диагноза миокардита и дифференциальной диагностики [4, 59, 99-101, 104-107].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

Комментарии. *МРТ сердца с контрастированием позволяет оптимизировать диагностику остого миокардита, а также определить участки миокарда, из которых целесообразно осуществить ЭМБ (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [51, 94].*

- Рекомендовано врачам-рентгенологам для верификации диагноза миокардита оценивать полученные при проведении МРТ сердца с контрастированием данные и вероятность миокардита по критериям "Lake-Louise Criteria" [4, 99-101, 104, 105, 107].

ЕОК IC УУР С, УДД 5

- Рекомендовано рассмотреть возможность при тяжелом состоянии пациента (острая СН, жизнеугрожающие аритмии) с целью диагностики миокардита проведение МРТ сердца с участием врача-анестезиолога-реаниматолога [99, 100, 104, 105, 107].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

МРТ сердца с контрастированием не заменяет диагностическую ценность ЭМБ, особенно у пациентов, находящихся в критически тяжелом состоянии. Выполнение МРТ сердца с контрастированием, как правило, должно предшествовать ЭМБ [99, 100, 104, 105, 107].

Компьютерная томография сердца и коронарных артерий

Компьютерная томография (КТ) сердца уступает МРТ в выявлении очагов поражения миокарда при миокардитах. В настоящее время изучаются методики КТ для диагностики воспалительных болезней миокарда (двухэнергетическая КТ, КТ с отсроченным контрастированием миокарда рентгеноконтрастными средствами), однако их применение пока ограничено экспертными центрами, имеющими опыт их проведения и трактовки.

В то же время КТ сердца и коронарных артерий может применяться как альтернатива инвазивной коронарной ангиографии для исключения ИБС и ОКС [94] — при необходимости. КТ сердца и коронарных артерий позволяет оценивать объемы камер сердца, общую и локальную сократимость миокарда.

Коронарография

- Рекомендовано выполнение коронарографии в рамках дифференциальной диагностики у пациента с подозрением на миокардит с целью исключения

ОКС или ИБС как причину развития ХСН (при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения должна быть обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования) [184].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

2.5. Иные диагностические исследования

ЭМБ

ЭМБ миокарда соответствует уровню "золотого стандарта" диагностики миокардита [49]. Внедрение в практику Далласских критериев морфологической диагностики миокардитов позволило стандартизировать диагностические критерии и определить этиологическую причину развития миокардита — в частности, идентифицировать гигантоклеточный и некротизирующий эозинофильный миокардиты [22, 50, 51]. Точность диагностики зависит от количества биоптатов и их размера, однако отсутствие возможности в большинстве случаев осуществлять пристальную биопсию миокарда при исходной мозаичности поражения миокарда снижает чувствительность и ценность этого метода. Чувствительность метода составляет 50% при получении и последующем анализе 4-5 образцов, а при анализе 17 биоптатов — 79% [144]. Рекомендуемый размер биоптатов составляет 1-2 мм. Минимальное количество биоптатов, позволяющее сформулировать диагностическое заключение — 3 [123]. ЭМБ осуществляется доступом через правую или левую яремные вены, подключичную вену, правую или левую бедренные артерии и вены. Место забора ЭМБ из ЛЖ или правого желудочков определяется по данным МРТ, представляющей врачу более точную информацию о локализации патологического процесса, чем решение, основанное на анализе клинической картины, позволяющее предполагать преимущественную локализацию воспалительного процесса по выраженности застоя в кругах кровообращения. Помимо окраски гистологических срезов гемотоксалином и эозином и анализа структуры ткани в световом микроскопе (патолого-анатомического исследования биопсионного материала), обязательно выполнение иммуногистохимического исследования биоптатов миокарда (патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) с использованием антител к маркерам Т-лимфоцитов (CD3), клеткам моноцитарного происхождения (CD68), к HLA-DR (Определение HLA-антигенов) и др. Такой подход позволяет осуществить полноценное определение характеристики воспалительного инфильтрата. Обнаружение экспрессии HLA-DR (Определение HLA-антигенов) является маркером отсутствия инфекционного генеза развития миокардита и позво-

Таблица 8

Показания к проведению ЭМБ

Клинические ситуации
Гемодинамически нестабильные пациенты с клиникой СН <2 нед. с нормальным или дилатированным ЛЖ
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, AV-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью >3 мес. с дилатированным ЛЖ, рецидивирующими желудочковыми аритмиями, AV-блокадами II-III степени или отсутствием ответа на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.
Клиника СН у пациентов с дилатацией полостей сердца, ассоциированная с аллергическими реакциями и/или эозинофилией
Клиника СН у пациентов с указанием в анамнезе на терапию антрациклиновыми препаратами (Антрациклины и родственные соединения)
СН, ассоциированная с неустановленными причинами развития рестриктивной кардиомиопатии
Подозрение на опухоль сердца
Неустановленные причины кардиомиопатии у детей
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с дилатированным ЛЖ, без желудочковых аритмий, без AV-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.
Пациенты с клиникой впервые возникшей СН продолжительностью >3 мес. с дилатированным ЛЖ, без желудочковых аритмий, без AV-блокад II-III степени и имеющие положительную динамику в ответ на проводимую рекомендованную терапию в течение 1-2 нед.
Недостаточность кровообращения, ассоциированная с неустановленными причинами развития гипертрофической кардиомиопатии
Клинически обоснованное предположение о возможной аритмогенной правожелудочковой дисплазии/кардиопатии
Неустановленные причины желудочковых аритмий
Неустановленные причины фибрилляции предсердий

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, AV — атриовентрикулярный.

ляет рассматривать аутоиммунный генез как основной. Эти данные позволяют рассмотреть начало иммunoупрессивной терапии [22, 78]. Выявление отложений фракций комплемента C3d и C4d в биоптатах миокарда используется для идентификации реакции отторжения при трансплантации сердца. В настоящее время это используется для верификации активации иммунной системы у пациентов с воспалительной кардиопатией [52, 108].

Диагностическая ценность ЭМБ ранее основывалась только на морфологических критериях. Далласские морфологические критерии основываются на трех патоморфологических изменениях в ткани миокарда: инфильтрации, миоцитолизе и отеке. В инфильтрате идентифицируются Т-лимфоциты и Т-лимфоциты-хелперы (≥ 7 CD3+ на 1 мм^2 или 2 в поле зрения, CD4+), Т-супрессоры (CD8+), активированные Т-лимфоциты (CD45RO), моноциты и макрофаги (CD68+).

Наличие >14 лимфоцитов и моноцитов/макрофагов на 1 мм^2 свидетельствует об активном воспалительном процессе в миокарде. Миокард считается исключенным, если количество инфильтрирующих миокард клеток <14 на 1 мм^2 . Острый миокард считается верифицированным при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата миокарда в сочетании с признаками некроза и дистрофии кардиомицитов; хронический миокард верифицируется при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата, наличии фиброза, но отсутствии признаков некроза и дистрофии кардиомицитов [141, 142]. Принято выделять 4 степени выраженности фиброза (склероза)

миокарда: 0 — отсутствие фиброза, 1 степень — незначительный, 2 степень — умеренный, 3 степень — выраженный фиброз [141]. Выраженность фиброза — прогностический критерий развития недостаточности кровообращения.

Далласские критерии не требовали проведения иммуногистохимического исследования (патологоанатомического исследования биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) и определения генома вируса. В настоящее время обязательно проведение молекуллярного анализа с извлечением ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота), РНК и ПЦР-амплификацией вирусного генома, количественным определением вирусной нагрузки и темпов репликации вируса, позволяющего определить этиологию миокардита, [2, 5, 22, 52, 108].

Ранее при проведении ЭМБ в 6% случаев возникали осложнения, из них в 0,1-0,5% случаев — перфорация и тампонада сердца [109, 110]. Выполнение процедуры опытными специалистами в настоящее время позволяет снизить этот показатель до уровня 0-0,8% [2, 3, 107, 111].

Определение клинического фенотипа пациента позволяет врачу определиться с показаниями к проведению ЭМБ.

Повторные проведения ЭМБ не являются рутинной практикой. Их целесообразность должна обсуждаться, если возникли обоснованные предположения о несоблюдении требований к ЭМБ, отсутствии единого мнения у врачей-патологоанатомов, отсутствии эффекта от проводимой этиотропной терапии или от-

сутствия эффекта от лечения у пациента с прогрессирующей СН неизвестной этиологии.

Рекомендовано при наличии показаний (табл. 8) проводить ЭМБ с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного материала с обязательным применением иммуногистохимических методов (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) и проведением реакции ПЦР при технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения обсуждена возможность госпитализации пациента в другое медицинское учреждение для выполнения данного исследования [2, 5, 22, 52, 108].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано врачам формировать диагностическое заключение для диагностики миокардита на основании исследования ЭМБ только при наличии не менее 3 образцов размером 1-2 мм [145].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано проведение реакции ПЦР как в образцах ткани миокарда, так и в образцах периферической крови, с целью выявления ДНК вируса. Для проведения ПЦР необходимо обработать образцы ткани жидким азотом и хранить при температуре -80°C [22].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Для диагностики постковидного миокардита следует использовать МРТ сердца с контрастированием и в случаях стойкой систолической дисфункции миокарда — ЭМБ в экспертных центрах.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Проспективные, контролируемые полномасштабные исследования по оценке эффективности лечения миокардитов и влиянию на прогноз не проводились. Существующие рекомендации основаны только на мнении экспертов [40, 112, 113]. Современный основополагающий принцип в лечении миокардитов: "лечение миокардитов должно проводиться в соответствии с текущими рекомендациями по лечению острой и хронической сердечной недостаточности" [146]. Лечение миокардитов направлено на:

- неотложную коррекцию жизнеугрожающих состояний (рефрактерная недостаточность кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца);
- коррекцию хронических проявлений недостаточности кровообращения, обусловленной дисфункцией миокарда и нейрогуморальной активацией;
- специфическое этиопатогенетическое воздействие на вирусную инфекцию и иммунное воспаление.

3.1. Консервативное лечение миокардитов

Лечение миокардита у пациентов с нестабильной гемодинамикой

Госпитализация таких пациентов должна осуществляться в крупные стационары, где есть возможность наблюдения за пациентом в условиях реанимационного отделения, оснащенного аппаратами для сердечно-легочной реанимации (Аппарат для непрямого массажа сердца LUCAS 2 с принадлежностями) и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (Аппарат искусственной вентиляции легких). В дебюте миокардита нестабильная гемодинамика может развиться при любой его форме, но чаще всего резкое ухудшение гемодинамических показателей, развитие кардиогенного шока, несмотря на проводимую симптоматическую медикаментозную терапию, сопровождает молниеносный (фульминантный) миокардит. Правильность принятия решения о месте наблюдения такого пациента (в первую очередь с учетом оснащенности отделения) приобретает жизнеспасающий характер, т.к. подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры экстракорпоральной мембранных оксигенации (ЭКМО) позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения вопросов, связанных с трансплантацией сердца [114, 115].

Смертность при молниеносных миокардитах в различных клинических группах составляет 20-40%. У большинства пациентов, оставшихся в живых после острой фазы молниеносного миокардита, наблюдается восстановление сократительной функции желудочков. Следовательно, комбинация симптоматической медикаментозной терапии и использования устройств для механической поддержки гемодинамики (Аппарат внутриаортальной баллонной контрпульсации) (при неэффективности только медикаментозной терапии) является базовым принципом лечения пациентов в дебюте острого миокардита с нестабильной гемодинамикой или кардиогенным шоком [114, 115].

Организация оказания медицинской помощи пациентам с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями — см. Раздел 6.

Общие принципы и тактика ведения пациентов с острым миокардитом, госпитализированных с нестабильной гемодинамикой

- При верификации у пациентов с острым миокардитом признаков кардиогенного шока/дыхательной недостаточности необходимо немедленно начать мероприятия по гемодинамической или респираторной поддержке. Для стабилизации гемодинамических параметров или обеспечения адекватной вентиляции, что предотвращает дальнейшее ухудшение состояния и развитие осложнений [116, 117].

Дальнейшая тактика лечения и выбор препарата основывается на определении гемодинамическо-

го профиля пациента (классификация J. S. Forrester и L.W. Stevenson) "влажный — холодный"/"сухой — теплый" (Приложение Б) [116, 117].

- Катетеризация магистральных сосудов (Катетеризация подключичной и других центральных вен) и инвазивный контроль параметров гемодинамики показаны пациентам с острым миокардитом только при кардиогенном шоке или рефрактерной к терапии недостаточности кровообращения и невозможности устранения симптомов [116, 117].

Определение уровня натрийуретических пептидов (Исследования уровня NT-проБНР) и анализ последующей динамики обязательны. При уровне NT-проБНР <300 пг/мл недостаточность кровообращения, обусловленная острым миокардитом, практически невероятна. Однако следует помнить, что низкий уровень NT-проБНР может свидетельствовать о крайне тяжелом (терминальном) состоянии пациента с острым миокардитом либо присоединении правожелудочковой недостаточности, например после тромбоэмболии легочной артерии.

- Рекомендована пульсоксиметрия (чрескожное мониторирование насыщения крови кислородом) для контроля состояния пациента [184, 118, 119].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется проводить ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапию) у пациентов с миокардитом при $\text{SpO}_2 < 90\%$ или $\text{PaO}_2 < 60 \text{ мм рт.ст.}$ с целью коррекции гипоксемии [184, 118, 119].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендовано проведение оксигенотерапии всем пациентам рутинно, т.к. приводит к развитию вазоконстрикции и снижению сердечного выброса при отсутствии гипоксемии [184, 118, 119].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано у пациентов с развивающимся респираторным дистресс-синдромом (частота дыхательных движений >25 в минуту, $\text{SpO}_2 < 90\%$) неинвазивную ИВЛ с положительным давлением (СРАП-терапия и BiPAP-терапия) начать в обязательном порядке в максимально ранние сроки от момента госпитализации с целью уменьшения выраженности респираторного дистресса [184]. На фоне проводимой неинвазивной вентиляции возрастает риск развития гипотонии.

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется проводить интубацию трахеи и перевод на ИВЛ у пациентов с миокардитом при дыхательной недостаточности, сопровождающейся гипоксемией ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ мм рт.ст.}$), гиперкарпнией ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ мм рт.ст.}$) и ацидозом ($\text{pH} < 7,35$) [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Принципы назначения диуретической терапии пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

- Рекомендовано начать диуретическую терапию только при очевидных признаках гипергидратации

у пациентов с острым миокардитом при наличии периферических отеков или отеке легких [150-152].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Диуретическая терапия подразумевает выбор одной из двух тактик введения петлевого диуретика: болясного или непрерывного внутривенного капельного введения. В исследовании DOSE [153] сравнивалась эффективность двух тактик при использовании высоких (200 мг) и низких (80 мг) доз петлевых диуретиков. Высокие дозы фуросемида** в сравнении с низкими дозами были более эффективны и позволяли быстрее добиваться увеличения диуреза и уменьшения дыхательной недостаточности, но достоверно чаще вызывали транзиторное повреждение почек. Не найдено клинического различия между тактиками болясного или непрерывного внутривенного капельного введения петлевого диуретика. В исследовании ROSE-AHF (Renal Optimization Strategies Evaluation in Acute Heart Failure) [154] анализ динамики маркеров повреждения канальцев почек (N-ацетил-β-D-глюказамиnidаза; липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой и молекулы повреждения почек 1 типа) у 283 пациентов с декомпенсацией кровообращения в течение 72 ч на фоне высоких доз фуросемида** (медиана доз 560 мг в/в, индивидуальные колебания от 300 до 815 мг) не выявил ухудшения канальцевой фильтрации, хотя ухудшение функции почек произошло у 21,2% пациентов. Это исследование показало, что короткая и агрессивная мочегонная терапия не приводит к необратимым изменениям в канальцах.

Применение торасемида предпочтительней применения фуросемида** у пациентов с декомпенсацией ХСН [124, 125, 155], т.к. на фоне применения торасемида повышение уровня креатинина и снижение фильтрационной функции почек регистрировались достоверно реже. Анализ отдаленных результатов показал, что терапия торасемидом, но не фуросемидом** приводила к снижению риска повторных госпитализаций из-за декомпенсации ХСН [124, 125, 155]. Клинический опыт, полученный в ходе анализа тактик мочегонной терапии [150], данные субанализа исследования ASCEND-HF [151] и оценка долгосрочного прогноза [150] показывают, что "плавная и продолжительная" тактика мочегонной терапии по сравнению с тактикой "интенсивная и короткая" в отдаленном периоде приводят к снижению повторных госпитализаций [167] и меньшему повреждению функции почек.

Развитие рефрактерности к петлевым диуретикам — нередкое явление при старте мочегонной терапии.

- Рекомендовано для преодоления рефрактерности к петлевым диуретикам пациентам с миокардитом использовать следующие тактики [184, 156]:

а) Комбинированное назначение петлевого диуретика и ингибитора карбоангидразы (ацетазоламида**).

Применение ацетазоламида** приводит к:

- смещению рН мочи в кислую сторону. Снижение рН мочи усиливает мочегонный эффект петлевых диуретиков [156];

• снижает реабсорбцию Na^+ в проксимальных канальцах; следовательно, увеличивает концентрацию катионов Na^+ в восходящей зоне петли Генле, что позволяет петлевым диуретикам усилить натрийурез и, соответственно, объём выводимой жидкости [156].

Важно помнить, что увеличение концентрации катионов Na^+ в первичной моче приведет к влиянию на *macula densa* и активации канальцево-клубочкового механизма обратной связи, т.е. уменьшит внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию клубочков. Этот механизм защиты почек важен в период нестабильной гемодинамики пациента.

б) Рекомендовано комбинированное назначение петлевого диуретика и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) у пациентов с признаками задержки жидкости.

ЕОК нет (УУР С, УДД 2)

• Рекомендовано применять высокие дозы АМКР 150–300 мг у пациентов с острым миокардитом для преодоления рефрактерности к диуретикам, хотя это и сопряжено с высоким риском развития гиперкалиемии и требует постоянного мониторинга электролитов крови и уровня креатинина [129, 184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

в) Рекомендовано пациентам с острым миокардитом при неэффективности медикаментозных методов применять ультрафильтрацию крови [184, 160].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Принцип назначения вазодилататоров для лечения заболеваний сердца пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

Венодилатация снижает преднагрузку и давление в малом круге кровообращения, купируя симптомы отека легких. Дилатация артериол снижает постнагрузку. Вазодилататоры для лечения заболеваний сердца (С01D) (далее — вазодилататоры) позволяют осуществить одномоментное воздействие на вены и артериолы, улучшая сократительную функцию пораженного воспалением миокарда.

Следует придерживаться следующих доз и схем введения препаратов:

- Нитроглицерин**: стартовая доза 8–16 мкг/мин с последующим увеличением до 166 мкг/мин;
- Изосорбida динитрат**: стартовая доза 1 мг/ч с последующим увеличением до 10 мг/ч;
- Нитропруссид натрия дигидрат: стартовая доза 0,3 мкг/кг/мин с последующим увеличением до 5 мкг/кг/мин.
- Рекомендуется проводить терапию вазодилататорами (нитроглицерин**, изосорбida динитрат**, нитропруссид натрия дигидрат) у пациентов с ми-

кардитом только при наличии застоя в малом круге кровообращения, отека легких и исходном уровне системического АД >90 мм рт.ст. [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Принцип назначения препаратов с положительным инотропным влиянием пациенту с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой

В реальной клинической практике при нестабильной гемодинамике применяются: адренергические и дофаминергические средства (катехоламины) (С01CA) (допамин** (C01CA04), добутамин** (C01CA07)); инотропные препараты с вазодилатирующим эффектом (левосимендан** (Другие кардиотонические средства)), сердечные гликозиды.

- Рекомендовано начинать инотропную терапию у пациентов с острым миокардитом и нестабильной гемодинамикой при верифицированном низком сердечном выбросе, стойкой гипотонии, явлениях застоя, рефрактерных к терапии вазодилататорами или диуретиками, очевидных признаках гипоперфузии периферических тканей и органов, не купируемых препаратами других классов. Исключение гиповолемии — обязательное условие начала терапии [184, 163].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Продолжительность применения препаратов с положительным инотропным эффектом строго ограничена периодом гипоперфузии и стойкой гипотонии (исключением из правила является препарат дигоксин**), т.к. длительное применение препаратов с положительным инотропным эффектом ухудшает прогноз пациента с недостаточностью кровообращения [139, 140].

- Рекомендуется начинать внутривенное введение негликозидных инотропных препаратов (адренергические и дофаминергические средства С01CA) у пациентов с миокардитом с низких доз, постепенно повышая их под контролем ЧСС, ЭКГ и АД, поскольку развитие тахикардии, аритмий и ишемии миокарда является частым осложнением данной терапии [166].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В отечественной практике чаще других назначаются допамин** и эpineфрин** (Адренергические и дофаминергические средства С01CA), применение эpineфрина** часто обусловлено развитием гипотонии и шоком у пациентов с миокардитом. Стратегия выбора доз допамина** основана на следующем: допамин** в малых дозах (1–3 мкг/кг/мин) оказывает допаминергический эффект и стимулирует диурез, допамин** в больших дозах (>5 мкг/кг/мин) стимулирует бета- и альфа-адренорецепторы, что приводит к развитию тахикардии и вазоконстрикции. Добутамин** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 2–20 мкг/кг/мин. Эpineфрин** имеет те же показания и используется в следующих дозировках: 0,2–1,0 мкг/кг/мин. Назначение эpineфрина** в дозе 1 мг целесообразно в случае реанимационных мероприятий. Повторные

инъекции возможны через 3-5 мин. В обычных ситуациях препарат вводится в дозе 0,05-0,5 мкг/кг/мин.

Анализ отдалённых исходов у пациентов, находившихся на длительной терапии допамином** из-за рефрактерной к терапии гипотонии и гиперволемии, показал, что применение низких доз допамина** не со-пряжено с улучшением функции почек, но не ухудшает отдалённый прогноз у выживших в остром периоде пациентов [142, 143, 167].

В остром периоде вирусного миокардита применение дигоксина** не желательно [50], т.к. терапия дигоксином** увеличивает синтез провоспалительных цитокинов в миокарде и возможно усиление воспаления миокарда (данные получены в эксперименте на мышах) [168].

Терапия инотропным препаратом с вазодилатирующим эффектом левосименданом** (Другие кардиотонические средства) в исследовании SURVIVE [169] не выявила преимуществ по сравнению с добутамином**, а в серии исследований REVIVE I и II клинический эффект препарата, оцененный по влиянию на риск развития летального исхода, не отличался от плацебо. Кроме этого, результаты субанализа выявили рост риска смерти на терапии левосименданом** у пациентов с исходно низким систолическим давлением (<100 мм рт.ст.). Эти данные требуют особо тщательного подхода к выбору препарата для коррекции гипоперфузии у пациента с нестабильной гемодинамикой [170].

Целесообразность применения глюкокортикоидов (ГКС) в остром периоде миокардита при нестабильной гемодинамике

В реальной клинической практике ошибочное назначение ГКС-терапии (ГКС Н02АВ) пациентам с нестабильной гемодинамикой происходит часто и может представлять угрозу их жизни.

Следует различать 2 клинических фенотипа пациентов с острым миокардитом:

- **вирус-негативный** — вирус-негативная воспалительная кардиомиопатия (эозинофильный, гранулематозный, гигантоклеточный миокардит и лимфоцитарный миокардит, ассоциирующийся с системными заболеваниями соединительной ткани, миокардит при реакции отторжения трансплантированного сердца);

- **вирус-позитивный** — вирус-ассоциированная воспалительная кардиомиопатия.

Назначение ГКС (Н02АВ) пациентам с острым миокардитом не показано, за исключением аутоиммунного, эозинофильного, гранулематозного и гигантоклеточного миокардитов.

В рандомизированном проспективном двойном слепом одноцентровом исследовании TIMIC [171] применение преднизолона** и азатиоприна** у пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией привело к увеличению ФВ ЛЖ и умень-

шению конечно-диастолического размера и конечно-sistолического размера (КСР) ЛЖ у 88% пациентов (38 из 43 леченых) по сравнению с ухудшением сократительной функции сердца у 83% пациентов, получавших плацебо (35 из 42 получавших плацебо). Отсутствие эффекта в 100% случаев можно объяснить либо наличием невыявленных вирусов, либо присутствием механизмов повреждения и воспаления, нечувствительных к иммуносупрессии.

Эти данные подтверждаются результатами системного обзора (Cochrane Database of Systematic Reviews 2013) [172]. Применение ГКС у 719 пациентов с вирусным миокардитом (только у 38% верифицировалось наличие вирусной инфекции) не привело к достоверному снижению смертности по сравнению с пациентами, не получавшими это лечение (относительный риск =0,93, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,70-1,24); однако уровень МВ-фракции креатинфосфокиназы был ниже на 10 U/L (MD =10,35 U/L, 95% ДИ: 8,92-11,78). Через 3 мес. ФВ ЛЖ была на 7% выше у получавших лечение ГКС (MD =7,36%, 95% ДИ: 4,94-9,79). ФК недостаточности кровообращения и КСР ЛЖ не различались у пациентов, получавших и не получавших лечение ГКС (Н02АВ). Наибольший эффект от лечения отмечался в детском возрасте.

Приведенные данные показывают трудность принятия решения о начале терапии ГКС (Н02АВ) в период дебюта болезни, когда этиология миокардита неясна.

ГКС (Н02АВ) пациенту в остром периоде миокардита с нестабильной гемодинамикой могут быть назначены при наличии морфологически подтвержденного гигантоклеточного, эозинофильного и гранулематозного миокардита, а также критериально доказанного аутоиммунного миокардита при смешанном заболевании соединительной ткани [172].

Во всех остальных случаях решение о назначении иммуносупрессивной терапии должно приниматься при неэффективности стандартной терапии у пациентов с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

Абсолютными данными могут быть только результаты гистохимического анализа биоптатного материала (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала почки с применением гистохимических методов).

В отсутствие этих данных только консилиум может учесть анамнестические или иные данные (количество эозинофилов, молниеносность развития симптомов и т.д.) для принятия решения о начале ГКС-терапии (Н02АВ).

Тактика коррекции нарушений ритма и проводимости в остром периоде миокардита

Неблагоприятный прогноз у пациентов с миокардитом как в остром, так и в отдаленном периоде болезни во многом обусловлен развитием рефрактерных, злокачественных желудочковых тахикардий (градации III и выше по классификации Lown-Wolf).

Каких-либо специальных исследований по лечению жизнеугрожающих аритмий при миокардитах нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ.

В повседневной клинической практике целесообразно руководствоваться текущими рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по лечению аритмий и профилактике внезапной смерти [173]. Опыт, полученный в реальной клинической практике, позволил выделить следующие прогностически неблагоприятные ситуации, характерные для дебюта миокардита и предшествующие возникновению угрожающих аритмий:

- синусовая брадикардия,
- увеличение продолжительности комплекса QRS,
- увеличение площади зон гипокинеза ЛЖ,
- постоянно повышенный или колеблющийся уровень тропонина [173].

Важно помнить, что улучшение параметров гемодинамики не исключает высокой вероятности развития опасных аритмий из-за сформировавшихся и необратимых зон фиброза в миокарде. Риск развития аритмий у пациента с миокардитом как в остром периоде болезни, так и в последующие периоды остается очень высоким и требует специального лечения.

• Рекомендовано применение антиаритмической терапии только у пациентов с опасными для жизни и симптомными желудочковыми нарушениями ритма сердца [113, 147, 175].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

• Рекомендовано избегать у пациентов с СН назначения антиаритмических препаратов I класса (блокаторов натриевых каналов) (Антиаритмические препараты, класс IC, C01BC) и антиаритмических средств IV класса (блокаторов кальциевых каналов, C08) [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Назначение антиаритмической терапии у пациентов с острым миокардитом имеет ряд существенных отличий и целесообразно в первую очередь пациентам с симптомной неустойчивой желудочковой тахикардией в острой фазе миокардита [91, 145].

Назначение бета-адреноблокаторов, которые являются средством выбора в лечении пациентов с ХСН, пациентам в дебюте острого миокардита с желудочковыми нарушениями сердечного ритма, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [3, 176, 177].

- Не рекомендуется применение бета-адреноблокаторов (C07AB) для лечения пациентов в раннюю fazu fulminantnogo miokardita [176].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется для антиаритмического лечения рассмотреть возможность применения амиодарона** [147, 149, 184], а при его противопоказанности — сotalола**.

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Известно, что амиодарон** — препарат первой линии в лечении жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, приводящий к снижению риска внезапной смерти, в постинфарктном периоде у пациентов с очевидными симптомами недостаточности кровообращения. Анализ эффективности амиодарона** у пациентов в период декомпенсации кровообращения показал, что риск внезапной смерти у пациентов со стойкими желудочковыми аритмиями снизился на 28,4%, а риск сердечно-сосудистой смертности — на 18,2%, при этом амиодарон** не оказал влияния на общую смертность [178]. В аспекте лечения пациентов с острым миокардитом важно помнить, что амиодарон** продемонстрировал свое влияние на снижение риска внезапной смерти только в сочетании с бета-адреноблокаторами [179]. При длительной терапии поддерживающая доза амиодарона** составляет 100-200 мг/сут. рег ос, а контроль длины интервала QT и функции щитовидной железы обязательны. В остром периоде миокардита индивидуальная оценка соотношения "польза/риск" должна предшествовать началу терапии:

- назначение препарата пациенту без жизнеугрожающей аритмии с целью первичной профилактики внезапной смерти бессмысленно;
- при прогрессировании симптомов недостаточности кровообращения амиодарон** может увеличить риск развития летального исхода, что требует непрерывного мониторинга ЭКГ (Суточное прикроватное мониторирование жизненных функций и параметров) пациента, т.е. наблюдения в условиях реанимационного отделения [174].

При непереносимости амиодарона** или невозможности его назначения в качестве альтернативы рассматривается сotalол**. Сotalol** — антиаритмический препарат III класса (Антиаритмические препараты, классы III C01BD), имеющий свойства бета-адреноблокаторов (помнить при начале лечения миокардита) [180], который практически идентичен по клинической эффективности амиодарону**, но обладает большим проаритмогенным эффектом у пациентов со сниженной сократительной функцией миокарда [181]. Старт терапии сotalолом** требует знания скорости клубочковой фильтрации, т.к. препарат противопоказан при клиренсе креатинина <40 мл/мин. Стартовая доза сotalola** — 40 мг 2 раза/сут. Максимальная доза — 160 мг 2 раза/сут. С увеличением дозы препарата и тяжести недостаточности кровообращения возрас-

тает проаритмогенный риск [181]. В настоящее время нет контролируемых проспективных клинических исследований по оценке безопасности и эффективности сotalола** у пациентов с ХСН, что приравнивает рекомендации к уровню "мнение экспертов".

При молниеносных миокардитах не следует использовать постоянные ЭКС***, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы*** (ИКД) и проведение сердечной ресинхронизирующей терапии до разрешения острой ситуации и повторной оценки необходимости этих манипуляций и их применения [173].

- Рекомендуется при молниеносных миокардитах использование временного ЭКС*** и носимых ИКД*** [173].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Использование носимых ИКД*** рекомендуется сохранять либо до полного исчезновения аритмий и восстановления сократительной функции миокарда, либо до имплантации постоянного ИКД*** в период через 1-3 мес. после завершения острого периода миокардита [173].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Имплантация кардиостимулятора постоянного ИКД*** целесообразна только в том случае, когда сохраняются нарушения гемодинамики и устойчивые желудочковые жизнеугрожающие нарушения ритма, а ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года. Важно учесть, что процедура должна сохранить или улучшить качество жизни пациента [173].

- Имплантация кардиостимулятора ИКД*** или ЭКС*** у пациентов с воспалительной кардиомиопатией рекомендуется после разрешения острой стадии миокардита [146].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Прогноз относительно жизни у пациентов с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом сердца из-за высокой вероятности развития рефрактерного электрического шторма с устойчивой желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков всегда тяжелый. Этот факт требует проведения постоянной агрессивной антиаритмической терапии и имплантации кардиостимулятора ИКД*** в максимально ранние сроки [182].

Пациентам с гигантоклеточным миокардитом и саркоидозом, у которых зафиксированы гемодинамически значимые устойчивые желудочковые нарушения ритма сердца или успешная реанимация по поводу остановки кровообращения, имплантация кардиостимулятора ИКД*** возможна в более ранние сроки, если ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года.

При принятии решения об имплантации кардиостимулятора постоянного ИКД*** важно учесть, что у пациента, перенесшего острую фазу миокардита, наличие персистирующих воспалительных инфильтратов в миокарде, выявленных при исследовании ЭМБ, нали-

чие больших зон фиброза, "аномально" расположенных полей фиброза в зонах проводящих путей, выявленных при проведении МРТ, риск развития внезапной смерти остается высоким [183].

Имплантация кардиостимулятора для ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора показана при недостаточности кровообращения >II ФК NYHA с ФВ ЛЖ <35% в сочетании с блокадой левой ножки пучка Гиса и должна проводиться в соответствии с рекомендациями по лечению ХСН [184].

Применение нестероидных противовоспалительных (НПВП) и противоревматических препаратов у пациентов с острым миокардитом

Каких-либо специальных исследований по применению НПВП в лечении миокардитов нет. Мнение экспертов по этой проблеме сформировано на основании экспериментальных работ [185]. Вопрос о применении НПВП становится актуальным только при присоединении перикардита, сопровождающегося болевым симптомом. В такой ситуации, при отсутствии выраженных нарушений сократительной способности миокарда, возможно рассмотреть вопрос о применении минимальных доз максимально коротким курсом.

- Применение НПВП не рекомендовано для лечения миокардита, за исключением случаев острого миокардита в сочетании с сухим/экссудативным перикардитом: в этом случае может быть показано назначение НПВП (ибуuprofen** *per os* 1200 мг/сут. на 2-4 нед.) [185].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Тактика применения антикоагулянтов (Антитромботических средств) в остром периоде миокардита

При остром миокардите из-за дилатации желудочков, вынужденного резкого ограничения объёма нагрузок, обязательного постельного режима, интенсивной дегидратационной терапии развивается стаз крови в полостях сердца, периферических венах и возрастает риск как периферического венозного, так и внутрисердечного тромбоза. Сформировавшиеся тромбы становятся источником многочисленных венозных и артериальных тромбоэмболий. Специальных исследований по изучению частоты развития тромбозов у пациентов с острым миокардитом не проводилось, но известно, что примерно у трети пациентов с выраженной симптоматикой недостаточности кровообращения имеются признаки тромбоза глубоких вен голени, а у каждого двадцатого была эмболия легочной артерии. Опыт повседневной практики позволяет считать справедливым следующее утверждение: чем ниже ФВ и тяжелее недостаточность кровообращения, тем более вероятен тромбоз и эмболии. Следовательно, острый миокардит с нестабильной гемодинамикой должен рассматриваться как состояние, при котором возрастает риск тромбозов и тромбоэмболий, а применение антикоагулянтов (Антитромботических средств)

должно являться обязательным компонентом лечения пациента [158, 159].

Данные исследования MEDINOX позволяют считать, что у пациентов, находящихся на постельном режиме, риск развития тромбозов и эмболий достоверно снижается на фоне терапии низкомолекулярным гепарином — Эноксапарином натрия** (Группа гепарина B01AB) в дозе 40 мг в сут. подкожно в течение 2 нед. [160, 161]. Наблюдение за пациентами в течение 4 мес. показало, что риск тромбозов и эмболий у них был на 60% ниже по сравнению с группой пациентов, не получавших лечение. Положительный эффект, но менее выраженный, чем у Эноксапарина натрия** (B01AB05), описан у далтепарина натрия [160, 162].

Пациентам с острым миокардитом, осложненным недостаточностью кровообращения, и развитием низкой ФВ ЛЖ (<35%), получающим интенсивную диуретическую терапию, целесообразно рассмотреть: возможность соблюдения постельного режима в течение не менее 3 сут., а также терапию группой гепарина (низкомолекулярными гепаринами) (B01AB) в течение 1-2 нед. [160, 162].

- Пациентам с тромбозом глубоких вен голени, развившимся в остром периоде миокардита, рекомендован перевод на терапию варфарином** на срок до 3 мес., а при повторных венозных тромбозах — осуществлять такую терапию неограниченно долго [186].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Из-за высокого риска развития кровотечения в современной клинике вместо схемы "низкомолекулярный гепарин (группа гепарина) с последующим переводом на варфарин***" используются альтернативные схемы, исключающие как низкомолекулярный гепарин (группа гепарина), так и варфарин**. Это терапия одним из ингибиторов Xa фактора (прямые ингибиторы фактора Xa B01AF): либо ривароксабаном** (15 мг 2 раза/сут. в течение 21 дня с переводом на 20 мг 1 раз/сут. до 3 мес.), либо апиксабаном** (10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней с переводом на 5 мг 2 раза/сут. до 3 мес.).

Описанная тактика позволяет достигать такой же клинической эффективности в лечении тромбозов при достоверно меньшем риске развития кровотечения [164, 165, 187].

Каждый пятый пациент с выраженным клиническими проявлениями СН имеет тромбы в полости ЛЖ. Количество пациентов с наличием тромбов в полостях желудочков сердца достоверно возрастает (примерно в 2 раза) при снижении ФВ ЛЖ <40% [186]. Таким пациентам показано применение варфарина**. Хотя эти исследования и выполнены у пациентов с синусовым ритмом, наличием постинфарктного кардиосклероза и аневризмы ЛЖ, они могут быть транслированы на пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца.

- Рекомендовано применение варфарина** у пациентов с острым миокардитом и сформировавшимся тромбом в полости желудочков сердца [186].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Назначение варфарина** с профилактической целью пациентам с синусовым ритмом, симптомами СН и низкой ФВ ЛЖ, но без выявленных внутрисердечных тромбов, является сложным вопросом, который не имеет однозначного ответа относительно эффективности снижения риска развития тромбов в полостях сердца. В исследовании WARCEF [188] варфарин** не имел преимуществ в снижении риска смерти у пациентов с ХСН и синусовым ритмом по сравнению с ацетилсалциловой кислотой**, но приводил к снижению риска развития инсульта на 48% и к такому же росту риска развития тяжелого кровотечения. Анализ эффективности варфарина** в различных возрастных группах показал, что эффект от лечения варфарином** зависит от возраста пациента. В возрастной группе моложе 60 лет варфарин** в сравнении с ацетилсалциловой кислотой** достоверно на 37% снижал риск развития комбинированной первичной точки: риск летального исхода или ишемического инсульта. Эти данные могут быть учтены при принятии решения о целесообразности начала терапии варфарином** у пациентов с острым миокардитом моложе 60 лет с выраженной симптоматикой недостаточности кровообращения и высоким риском образования тромба в полости желудочков [188].*

- Не рекомендовано применение варфарина** у пациентов с синусовым ритмом без признаков наличия тромбов в полости сердца, т.к. он увеличивает риск кровотечений при отсутствии влияния на смертность [188].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Развитие любой формы фибрилляции предсердий у пациента с острым миокардитом — постоянной, персистирующей или пароксизмальной — подразумевает расчет риска тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc (Приложение Г3) и при уровне риска ≥2 баллов автоматическое начало терапии прямыми пероральными антикоагулянтами.*

3.2. Лечение пациента с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой

Базовые препараты в лечении острого миокардита у пациента со стабильной гемодинамикой

Пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, в остром периоде миокардита, целесообразно проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [184].

Базовыми, обязательными препаратами являются: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); antagonists ангиотензина II (АРА) (лозартан**, валсартан, кандесартан) при непереносимости иАПФ; АРА в комбинации с другими средствами (ангиотензиновых рецепторов и неприлизи-

на ингибитор) может рассматриваться как стартовый препарат начальной терапии ХСН, как препарат выбора при переводе с иАПФ при стабилизации состояния пациента с ХСН II-III ФК с систолическим АД >100 мм рт.ст., как препарат, превосходящий клиническую эффективность иАПФ в снижении риска смерти пациента с ХСН; бета-адреноблокаторы сразу же по нормализации маркеров воспаления под контролем уровня ЧСС (Исследование пульса); ивабрадин** при непереносимости бета-адреноблокаторов или синусовом ритме с ЧСС >70 уд./мин у пациента с отитированными, максимально переносимыми дозами бета-адреноблокаторов; АМКР (антагонисты альдостерона).

- Рекомендовано проводить лечение пациентов с острым миокардитом и стабильной гемодинамикой в соответствие с рекомендациями по ХСН [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Объем физической нагрузки у пациента с острым миокардитом

Физическая активность в остром периоде миокардита радикально ограничена. Ограничения действуют до полного излечения или нормализации уровня маркеров воспаления [166, 167]. Увеличение объёма нагрузок должно происходить постепенно в течение длительного времени. Верифицированный миокардит требует категорического отстранения спортсменов от любого вида соревнований как минимум на 6 мес. с последующим постепенным увеличением объёма нагрузок. Вопрос о возобновлении нагрузок решается на основании результатов холтеровского мониторирования (Холтеровское мониторирование сердечного ритма) (исключение аритмий высоких градаций), анализа динамики размеров камер сердца и состояния сократительной функции миокарда [166, 167].

У пациентов со стабильной ХСН, после ранее перенесённого миокардита, возобновление физических нагрузок в режиме умеренных нагрузок, не требующих чрезмерного напряжения, следует рекомендовать в рамках рутинной реабилитационной программы пациента с ХСН.

Целесообразно ограничивать физические нагрузки во время острой фазы миокардита, по крайней мере 6 мес., у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом [166, 167].

Противовирусная терапия в лечении острого миокардита

В настоящий момент нет больших проспективных клинических исследований по оценке влияния антивирусной терапии на жесткие конечные точки. Наше представление о проблеме сформировано небольшими по численности исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании BICC (Betaferon in patients with chronic viral cardiomyopathy; ClinicalTrials.gov identifier: NCT001185250) [189] 143

пациента с выраженной клиникой недостаточности кровообращения и верифицированным ПЦР-реакцией в биоптатах миокарда наличием геномов энтеровирусов, adenovirusов и/или парвовируса B19 были рандомизированы в 3 группы: плацебо — 24 нед. (n=48); терапии интерфероном бета-1b** 4×10^6 IU — 24 нед. (n=49); терапии интерфероном бета-1b** 8×10^6 IU — 24 нед. (n=46). Обе дозы интерферона бета-1b** приводили либо к снижению вирусной нагрузки, либо полной элиминации вирусного генома в сравнении с группой плацебо (отношение шансов =2,33, p=0,048), однако добиться элиминации вирусного генома в 100% случаев не удалось. В основном продолжалась персистенция парвовируса B19. На фоне терапии интерфероном бета-1b** произошло снижение ФК недостаточности кровообращения в течение 12 нед. наблюдения (p=0,013), улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику (Приложение Г2) качества жизни у пациентов с ХСН в течение 24 нед. наблюдения (p=0,032) и улучшение глобальной самооценки (p=0,039). Таким образом, терапия интерферона бета-1b** оказала положительное влияние на течение вирусного миокардита.

Персистенция вируса рассматривается как самостоятельный негативный прогностический фактор, повышающий риск летального исхода. 5-летнее наблюдение [190] за пациентами с персистенцией вируса в миокарде (подтверждённой ПЦР-реакцией эндомиокардиального биоптата) и пациентами со 100% элиминацией вируса из ткани миокарда после острого вирусного миокардита показало, что:

- через 60 мес. наблюдения 92% пациентов со 100% элиминацией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ за 5 лет достоверно возросла (исходный уровень $53 \pm 16\%$, через 60 мес. $58 \pm 1\%$, p=0,001);
- через 60 мес. наблюдения только 69% пациентов с персистенцией вируса были живы, а их ФВ ЛЖ достоверно не изменилась (исходный уровень $39 \pm 18\%$, через 60 мес. у оставшихся в живых $41 \pm 16\%$, p=0,37).

Оценка эффективности длительной терапии интерфероном бета-1b** в элиминации вируса из ткани миокарда была проведена в длительном (120 мес. наблюдения) исследовании. Результаты лечения сравнивали с выживаемостью в группе со 100% элиминацией вируса сразу же после острого периода миокардита. Всего в исследование включено 96 пациентов с верифицированной вирусной инвазией и симптомами недостаточности кровообращения. Через $9,5 \pm 7,6$ мес. после повторной биопсии миокарда персистенция вируса была верифицирована у 49 пациентов. У 28 из них через 4 мес. после повторной биопсии миокарда была начата терапия интерфероном бета-1b** 8×10^6 IU/через день в течение 6 мес. на фоне базовой терапии недостаточности кровообращения. Через $95,8 \pm 36$ мес. 52,5% пациентов с персистенцией вируса в группе контроля, не получавших лечения интерфероном

бета-1b**, умерли, в то время как в группе получивших лечение интерфероном бета-1b** смертность была идентичной смертности в группе со 100% элиминацией вируса. Таким образом, длительная терапия интерфероном бета-1b** достоверно улучшает долгосрочные исходы острого миокардита.

В реальной практике, где получение данных о наличии вирусного генома в миокарде маловероятно, консилиум с врачами-инфекционистами позволит оптимизировать принятие диагностического решения и определиться с целесообразностью начала противовирусной терапии.

- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения интерферона бета-1b** (2×10^6 МЕ подкожно каждые 48 ч в течение недели, в дальнейшем 4×10^6 МЕ подкожно каждые 48 ч в течение 2-24 нед.) у пациентов с миокардитом при подтверждении пролиферации вирусов в биоптатах миокарда с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией [189, 190].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

3.3. Применение иммуноглобулинов и метода иммуносорбции в лечении острого миокардита

Внутривенное применение высоких доз иммуноглобулинов

Вводимые внутривенно иммуноглобулины (J06B) обладают антивирусным и иммуномодулирующим действием, что позволило предположить положительный эффект в лечении острого миокардита при применении иммуноглобулинов [191]. В единственном плацебо-контролируемом исследовании по оценке влияния иммуноглобулинов на течение ХСН 40 пациентам с ДКМП или ишемическим генезом развития ХСН и ФВ ЛЖ <40% в течение 26 нед. осуществляли внутривенное введение иммуноглобулинов [192]. В группе лечения отмечено достоверное повышение уровня IL-10, растворимых рецепторов IL-1 и растворимых рецепторов TNF- α . На фоне выраженного противовоспалительного эффекта в группе лечения отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $26 \pm 2\%$ до $31 \pm 3\%$ и снижение уровня NT-proBNP. Эти данные позволяли надеяться на успех в лечении миокардитов, однако результаты, полученные в клинических исследованиях, были противоречивы.

Так, применение иммуноглобулинов для лечения миокардита у детей в рамках нерандомизированного исследования привело к улучшению сократительной способности миокарда и снижению смертности в течение 12 мес. наблюдения [193]. Напротив, результаты применения иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг веса внутривенно для лечения недостаточности кровообращения у 62 пациентов с ДКМП в возрасте 43 ± 12 лет и ФВ ЛЖ <40% (по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования) не подтвердили предположение о влиянии иммуноглобулинов на исход болезни. Необходимо отметить,

что всем пациентам проводили ЭМБ, но только у 16% из них была выявлена воспалительная инфильтрация миокарда. Сократительная способность ЛЖ в группе активного лечения и группе плацебо не различались. За 12 мес. ФВ ЛЖ возросла в группе лечения на $16 \pm 12\%$, а в группе плацебо — на $15 \pm 0,16\%$. Через 2 года наблюдения не было показаний для трансплантации сердца в группе лечения у 92% и в группе плацебо у 88% пациентов [230].

- Рекомендовано рассмотреть возможность применения высоких доз иммуноглобулинов для лечения острого миокардита у взрослых [194].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Применение метода иммуносорбции

Метод основан на удалении антикардиальных антител, титр которых повышен у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и острым аутоиммунным миокардитом. В настоящее время нет ни одного большого проспективного клинического исследования по оценке влияния этого метода на жесткие конечные точки. В небольших по численности контролируемых исследованиях иммуносорбция приводила к улучшению гемодинамических показателей и выраженности воспалительной реакции у пациентов с ДКМП [172, 173].

60 пациентов с ДКМП, II-III ФК по NYHA, ФВ ЛЖ <45% были включены в одноцентровое исследование, построенное по дизайну "случай-контроль" [195]. 30 пациентам проводили иммуносорбцию с последующей заменой IgG и оценивали влияние этой процедуры на объём выполняемой физической нагрузки на стресс-системе с газоанализом (Стресс-система кардиологическая для проведения нагрузочных тестов ЭКГ) и результаты ЭхоКГ исследования исходно и через 3 мес., сравнивая полученные данные с результатами группы без иммуносорбции. В группе лечения ФВ ЛЖ возросла с $33,0 \pm 1,2\%$ до $40,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$). Продолжительность выполнения нагрузки возросла с 812 ± 29 до 919 ± 30 сек ($p < 0,05$), пиковое потребление кислорода возросло с $17,3 \pm 0,9$ до $21,8 \pm 1,0$ мл/(мин×кг) ($p < 0,01$).

Влияние иммуносорбции кардиотоксичных антител на гемодинамические параметры и активацию Т-клеток исследовали у 10 пациентов с ДКМП, выраженной воспалительной реакцией в миокарде по данным ЭМБ и ФВ ЛЖ <35% в течение 6 мес. наблюдения [196]. Через 6 мес. после иммуносорбции кардиотоксичных антител ФВ ЛЖ возросла с $25,6 \pm 4,9$ до $37,3 \pm 10,1\%$ ($p < 0,05$), конечно-диастолический размер уменьшился с $63,3 \pm 3,1$ до $57,1 \pm 4,1$ мм ($p < 0,05$) и возросла активность Т-клеток CD4(+), CD25(+) и CD127.

Влияние иммуносорбции с последующей заменой IgG (0,5 г/кг поликлонального IgG) на гемодинамические параметры, определяемые инвазивно катетером Swan-Ganz (Катетер медицинский Swan-Ganz), было оценено в небольшом по численности исследовании у 9 пациентов с ДКМП ФК III-IV по

NYHA с ФВ ЛЖ <30% [197]. После первой процедуры иммуносорбции и на протяжении 3 мес. отмечено, что сердечный индекс возрос с $2,1 \pm 0,1$ до $2,8 \pm 0,1$ л/мин/м² ($p < 0,01$); индекс ударного объема возрос с $27,8 \pm 2,3$ до $36,2 \pm 2,5$ мл/м² ($p < 0,01$); общее сосудистое сопротивление снизилось с $1,428 \pm 74$ до 997 ± 55 дин × сек × см⁻⁵ ($p < 0,01$). Иммуносорбция антител к β_1 -рецепторам у 22 пациентов с ДКМП III-IV по NYHA и ФВ ЛЖ <30% [198] не продемонстрировала влияния на гемодинамические параметры. ФВ после проведения иммуносорбции у пациентов с повышенным титром антител к β_1 -рецепторам не отличалась от ФВ ЛЖ у пациентов, исходно не имевших повышенного титра антител к β_1 -рецепторам.

В реальной практике определение циркулирующих аутоантител — трудновыполнимая задача, что предопределяет использование этой технологии только в крупных центрах, имеющих возможность идентифицировать аутоантитела и динамику их уровня. Современный уровень знаний, сформированный в отсутствие крупных проспективных исследований, не позволяет советовать метод иммуносорбции как базовый метод в лечении острого миокардита.

- Не рекомендовано использование иммуносорбции для лечения острого миокардита в качестве обязательного базового метода лечения в настоящий период [195].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Иммуносупрессивная терапия острого миокардита

Известный в настоящее время клинический опыт иммуносупрессивной терапии пациентов с острым миокардитом основан на применении препаратов: ГКС в монорежиме или в комбинации с цитостатиками (противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы) [177]. В настоящих рекомендациях сделан акцент на исследования, использовавшие иммуногистохимические методы исследования эндомиокардиальных биоптатов (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) в верификации этиологии миокардита. Отсутствие методов иммуногистохимической и молекулярно-генетической верификации биоптатного материала (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов) или дизайн исследования, не предполагающий группу контроля (высокая вероятность спонтанного выздоровления пациента с миокардитом), делает интерпретацию результатов неприемлемой для нужд практического здравоохранения. Так, в исследовании Myocarditis Treatment Trial — MTT (111 пациентов с неустановленной этиологией миокардита) оценивалась эффективность влияния иммуносупрессивной терапии (преднизолоном** в комбинации с #азатиоприном** или #циклоспорином** vs плацебо) на смертность пациентов и сокра-

тительную функцию миокарда. Добавление иммуносупрессивной терапии к стандартному лечению через 1 год наблюдения не привело к снижению смертности или улучшению сократительной функции сердца, что объясняется, по-видимому, разнородностью включенных пациентов. Эффект от иммуносупрессивной терапии следовало ожидать только при аутоиммунных миокардитах, а у пациентов с возможным исходным вирусным поражением миокарда на фоне иммуносупрессивной терапии произошло усиление репликации вирусов, что привело к большему повреждению миокарда и ухудшению прогноза.

Эти недостатки в планировании исследования удалось избежать в исследовании TIMIC (Immuno-suppressive Therapy in Patients With Virus Negative Inflammatory Cardiomyopathy) [199], спланированном как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. При включении пациента (включено 85 пациентов) в исследование проводили забор эндомиокардиального биоптата с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием ткани миокарда (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов). Такой подход позволил исключить вирусные миокардиты и сформировать однородную группу пациентов с вирус-негативной воспалительной кардиомиопатией. Все 85 пациентов имели выраженные признаки недостаточности кровообращения в течение 6 мес., которые не удавалось купировать базовой терапией ХСН [171].

В исследовании ESETCID (European Study of Epidemiology and Treatment of Inflammatory Heart Disease) (мультицентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное) были сформированы 3 ветви: лечение преднизолоном** и азатиоприном** вирус-негативной воспалительной кардиомиопатии у пациентов с ФВ ЛЖ <45%; лечение интерфероном альфа-2b** энтеровирусных миокардитов; лечение внутривенно иммуноглобулинами цитомегаловирусного, адено-вирусного и парвовирусного В19 миокардитов. Эффект лечения в каждой группе сравнивался с плацебо и оценивался по способности препарата увеличить исходную ФВ ЛЖ на 5% и повлиять на выраженность воспаления в миокарде. Всего в исследовании проанализировано 3055 эндомиокардиальных биоптатов. Иммуносупрессивная терапия привела к исчезновению через 6 мес. признаков воспаления у 59% пациентов vs 40% в группе плацебо. Данные по изменению ФВ ЛЖ не приведены [200]. Эти данные также подтверждают эффективность адресной иммуносупрессивной терапии.

Персонифицированный подход к лечению миокардитов позволяет выделить особую группу пациентов с доказанными аутоиммунными формами миокардита, где применение иммуносупрессии обязательно:

1. Гигантоклеточный миокардит — использование комбинированной иммunoупрессивной терапии (двойной — #метилпреднизолон** и #циклоспорин**, или тройной — #метилпреднизолон**, #циклоспорин** и #азатиоприн**) имеет доказанное положительное влияние на прогноз относительно жизни [151, 177, 222, 223]. Доза #метилпреднизолона** составляет 1 мг/кг/сут. (при тяжелом состоянии пациента возможно введение до 1000 мг/сут.), с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии на неопределенном долгий временной интервал; доза #азатиоприна** — 2 мг/кг/сут.; доза #циклоспорина** определяется по его концентрации в крови, длительность терапии не определена, но составляет не менее 1 года. Вопрос отмены иммunoупрессивной терапии — сложный вопрос, требующий коллегиального решения. Отмена терапии может привести к рецидиву миокардита, довольно часто в более тяжелой форме и с более тяжелым прогнозом относительно жизни.

2. Саркоидоз сердца — применение высоких доз ГКС сопровождается улучшением сократительной функции сердца. Прогноз относительно жизни всегда тяжелый в течение 5 лет, летальный исход отмечается у каждого 6 пациента. Стартовая доза #преднизолона** варьирует от 30-60 мг/сут., необходимо постепенное ее снижение в течение 8-12 нед. до дозы 10-20 мг/сут., которую пациент принимает не менее 6-12 мес. [177, 222, 223]. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества больших доз ГКС перед умеренными, важным фактором прогноза, несомненно, является длительность иммunoупрессивной терапии. Поэтому для минимизации риска, связанного с назначением ГКС, используются стероид-сберегающие режимы.

3. Эозинофильный миокардит — чаще всего развивается в возрасте 30-40 лет и в 34,1% случаев ассоциируется с реакцией гиперчувствительности, эозинофильным гранулематозом и полиангитом. В 65% случаев удается выявить сочетанные состояния. Идиопатический эозинофильный миокардит развивается в 35,7% случаев. В 77,7% случаев лечение начинается со ГКС (Н02АВ) [201]. Эозинофилез всегда требует проведения диагностического поиска в рамках паранеопластического синдрома. Прогноз эозинофильного миокардита из-за угрожающих желудочковых нарушений ритма и прогрессирующей недостаточности кровообращения всегда тяжелый, риск летального исхода в остром периоде миокардита высокий [201, 202].

Эозинофильный миокардит может быть проявлением гетерогенной группы гематологических заболеваний, объединённой под названием "идиопатический гиперэозинофильный синдром". Это редкое состояние следует подозревать при необъясненном эозинофилезе в периферической крови, превышающем 1500 в 1 мм³ как минимум 6 мес. У каждого 5 па-

циента с таким состоянием развивается эозинофильный миокардит, который в абсолютном большинстве случаев будет сочетаться с поражением кожи, легких и кишечника [203, 204].

Лечение эозинофильного миокардита зависит от этиологической причины. При гиперчувствительности следует в первую очередь исключить вызвавшую её причину, при подозрении на наличие паразитарной инвазии — начать специфическую терапию (Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный обязательно); при миелопролиферативных заболеваниях специфическая терапия (ингибиторы тирозинкиназы (по ATX: L01E ингибиторы протеинкиназы)) определяется врачом-гематологом; у пациентов с синдромом Чарга-Страсса требуется терапия с применением ГКС. Абсолютное большинство пациентов с эозинофильным миокардитом получает иммunoупрессивную терапию. Наше мнение о способах применения такой терапии и её сроках основано на результатах малых по численности исследований или отдельных клинических наблюдений [204]. Стартовая доза #преднизолона** — 1 мг/кг/сут. в течение 4 нед. с последующим постепенным снижением дозы до поддерживающей (5-10 мг) через несколько месяцев терапии [177, 205, 222, 223]. Длительность терапии составляет 6-9 мес. В случаях тяжелого течения заболевания целесообразно применять комбинированную терапию "#преднизолон** плюс #циклоспорин**/#азатиоприн**". Такая терапия приводит к достоверному снижению риска прогрессии СН. Наибольшие перспективы в лечении эозинофильного миокардита связывают с применением препарата #меполизумаба** 300 мг однократно, который ингибирует биоактивность IL-5 на эозинофилах [177, 206, 222-225, 229].

4. Миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями — показана комбинированная иммunoупрессивная терапия по схемам, принятым для лечения основного заболевания.

- Рекомендовано иммunoупрессивную терапию (ГКС (Н02АВ) и/или иммунодепрессантами (LA04)) начинать только после исключения вирусной инфекции в миокарде путем выявления вирусного генома с помощью ПЦР-диагностики ЭМБ [38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Иммunoупрессивная терапия (ГКС (Н02АВ) и/или иммунодепрессантами (LA04)) рекомендуется при доказанных аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита, включая гигантоклеточный, эозинофильный и токсический миокардиты, саркоидоз сердца и миокардиты, ассоциированные с экстракардиальными аутоиммунными заболеваниями, при отсутствии противопоказаний к иммunoупрессии [38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Иммуносупрессивная терапия может рассматриваться у пациентов с умеренной или тяжелой СН, жизнеопасными нарушениями ритма и/или проводимости при неэффективности стандартной терапии только при наличии гистологического и иммуногистохимического подтверждения воспалительного заболевания миокарда, а также при отсутствии вирусного генома в биоптатах миокарда.

- Рекомендуется проводить повторную ЭМБ у пациентов с миокардитом с целью оценки интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии [38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Лечение пациента со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита

В настоящее время проспективных контролируемых исследований по лечению ХСН именно у пациентов, перенесших миокардит, нет.

Пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате перенесенного миокардита, возможно проведение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХСН [184]. Настоящие рекомендации не ставят целью анализ лечения пациентов с сохраненной, промежуточной и сниженной ФВ после перенесенного миокардита. Экспертная группа подчеркивает, что назначение основных препаратов, доказавших способность снижать риски развития летального исхода, повторных госпитализаций и заболеваемости именно при ХСН, обязательно пациентам, перенесшим миокардит и имеющим признаки ХСН.

- Рекомендовано пациентам со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита, с целью уменьшения вероятности прогрессирования заболевания применения терапии с соответствие с рекомендациями по ХСН [184].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Лечение миокардита у больных с острой COVID-19

Всем пациентам с вероятным коронавирусным миокардитом должна быть инициирована или продолжена стандартная терапия СН [76, 207, 208].

Комментарий. Клиническая полеза ГКС у госпитализированных пациентов с COVID-19 в настоящее время показана в ряде исследований, но в конкретном контексте острого миокардита данные отсутствуют [46].

Некоторые иммуносупрессивные препараты, такие как антагонисты интерлейкина-1 (L04AC Ингибиторы интерлейкина) (анакинра** и канакинумаб**) и интерлейкина-6 (L04AC Ингибиторы интерлейкина) (тоцилизумаб**, левилимаб**), продемонстрировали многообещающие результаты у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [76, 207, 208]. Однако ни один из этих препаратов не исследовался специально для лечения миокардита, связанного с COVID-19. Таким образом, ГКС могут рассматриваться в качестве препарата выбора у тяжелых пациентов с миокардитом и COVID-19, независимо от пневмонии и гипоксемии, но их следует избегать при менее тяжелых формах.

Лечение постковидного миокардита

Объем иммуносупрессивной терапии и ее длительность регламентируются в соответствии с доказательной базой при классическом миокардите. Показано достоверное возрастание ФВ, уменьшение размеров камер сердца и улучшение функционального статуса в результате такой терапии в сочетании с комплексным лечением ХСН [209]. В условиях пандемии любая неясная дисфункция миокарда требует проведения серодиагностики COVID-19 (Определение РНК коронавирусов 229E, OC43, NL63, HKU1 (Human Coronavirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР), оценки анамнестической связи симптомов с перенесенной COVID-19. Изолированное (без клинических симптомов) повышение титра антикардиальных антител и/или выявление "поствоспалительных" изменений при МРТ сердца не является основанием для диагностики постковидного миокардита и его лечения. У больных с высокими титрами антикардиальных антител возможно появление симптомов в более поздние сроки, что требует динамического наблюдения.

Хирургическое лечение

Вопрос о трансплантации сердца в остром периоде миокардита у пациента с подключенным оборудованием для механической поддержки гемодинамики (Аппарат внутриаортальной баллонной контрапульсации) или ЭКМО может быть рассмотрен только в той ситуации, когда, несмотря на оптимальную фармакологическую терапию и механическую поддержку, не удается стабилизировать гемодинамические параметры [38].

Важно помнить, что у большинства пациентов, вышедших из острой фазы миокардита, произойдет спонтанное восстановление сократительной функции сердца.

- Рекомендовано: вопрос о необходимости трансплантации сердца рассматривать только после разрешения острой фазы дебюта миокардита [38].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Обезболивание

Пациентам с миокардитом специального обезболивания не требуется.

Диетотерапия

Пациентам с миокардитом специальной диетотерапии не требуется.

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

Методы физической реабилитации у пациентов с миокардитом не разработаны. Острый миокардит является абсолютным противопоказанием для про-

ведения физических тренировок. По-видимому, речь может вестись только о реабилитации пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения, развившейся в результате миокардита. В основу реабилитационных мероприятий положены принципы физической реабилитации пациентов с ХСН.

При манифесте ХСН в поперечно-полосатых мышцах и диафрагме развиваются морфологические и функциональные нарушения, увеличивается количество мышечных волокон II типа, снижается толерантность к физической нагрузке, что делает проведение физических нагрузок трудной задачей в повседневной практике [210]. Особую роль в прогрессии заболевания играет дыхательная мускулатура, что усугубляет быструю утомляемость и одышку [211]. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ аэробные физические тренировки умеренной интенсивности повышают качество жизни и достоверно снижают риск повторных госпитализаций, у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ приводят к уменьшению симптоматики и улучшению ФК ХСН [212, 213].

- Рекомендованы аэробные физические тренировки умеренной интенсивности у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, для повышения качества жизни и снижения риска повторных госпитализаций [212, 213].

ЕОК нет (УУР А, УДД 1)

• Рекомендовано в условиях клиники проведение кардиопульмонального нагрузочного тестирования (ЭКГ с физической нагрузкой), в рамках персонифицированного подхода к проведению реабилитации, для определения исходной толерантности к физической нагрузке — обязательная процедура. При пиковом потреблении кислорода $\text{VO}_2 < 10 \text{ мл/кг/мин}$ пациент расценивается как пациент высокого риска, что требует от врача либо отложить начало проведения тренировок, либо выбрать только упражнения для дыхательной мускулатуры [214]. В условиях поликлиники целесообразно проведение теста с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности (6-мин тест), позволяющего врачу оценить исходный статус пациента перед началом реабилитации [215].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Расстояние $< 150 \text{ м за 6 мин}$ исключает любые нагрузки кроме упражнений для дыхательной мускулатуры [216], расстояние $> 300 \text{ м за 6 мин}$ позволяет назначать ходьбу. Регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни [217].

Методики назначения тренировок, пути улучшения приверженности пациентов, назначение физических тренировок в различных клинических ситуациях и другие аспекты физической реабилитации пациентов с ХСН подробно описаны в документе "Рекомендации по на-

значению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью" [11]. На сегодняшний день наиболее изученными видами нагрузок у пациентов с ХСН являются ходьба и дыхательные упражнения; поиск новых видов (плавание) пока не привел к включению их в рекомендации [218]. Обеспечение безопасного начала тренировок требует от врача знания:

— относительных противопоказаний (увеличение веса $> 1,8 \text{ кг}$ в предыдущие 1-3 дня; снижение систолического АД во время тренировок; IV ФК СН; жалобочные аритмии в покое или появляющиеся во время физических нагрузок; тяжелые сопутствующие заболевания);

— абсолютных противопоказаний (прогрессивное ухудшение переносимости физических нагрузок или одышка в покое в предыдущие несколько дней; ишемия при физической нагрузке низкой интенсивности ($< 2 \text{ MET}$); неконтролируемый сахарный диабет; острое системное заболевание или лихорадка; недавние тромбозы/эмболии; тромбофлебит; острый перикардит или миокардит; аортальный стеноз средней или умеренной степени тяжести; другие пороки, требующие хирургического вмешательства; инфаркт миокарда в предыдущие 3 нед.; недавно возникшая фибрилляция предсердий).

Приведенные выше данные относятся к пациентам, не занимавшимся спортом. Возобновление занятий спортом возможно только через 6 мес., при условии нормализации объема полости ЛЖ и отсутствии угрожающих аритмий при холтеровском мониторировании.

• Рекомендовано в острую fazу миокардита избегать аэробных физических нагрузок. В период стабилизации состояния пациента (с исчезновением лабораторных признаков воспаления или воспалительных инфильтратов при ЭМБ) рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности [214].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение

Медицинская реабилитация включает комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональных возможностей пациентов после перенесенных заболеваний, в т.ч. миокардита. Реабилитационные программы помогают улучшить состояние сердечно-сосудистой системы, снизить риски повторных сердечно-сосудистых событий и повысить качество жизни пациентов. Для этого используются методы физической реабилитации, психосоциальные вмешательства и индивидуально подобранные программы физической активности.

Кардиореабилитация для пациентов с миокардитом представляет собой последовательный процесс, который проводится под наблюдением многопрофильной команды специалистов, включающей кардиологов, врачей физической и реабилитационной медицины,

специалистов по лечебной физкультуре и диетологов. Основной целью кардиореабилитации является безопасное повышение уровня физической активности, улучшение сердечно-сосудистых показателей и общее восстановление физического состояния.

В начале реабилитации, особенно для пациентов с подострым миокардитом или миокардитом в анамнезе, рекомендовано начинать с низкоинтенсивных физических нагрузок (шкала BORG 6-8/20). Это позволяет избежать перенапряжения сердца и постепенно улучшить общую толерантность к физическим нагрузкам. По мере восстановления физическое воздействие увеличивается, а тренировки становятся более структурированными, с переходом на умеренную интенсивность (шкала BORG 10-12/20). Такой подход позволяет эффективно адаптировать сердце к возрастающим нагрузкам, не вызывая избыточного стресса.

Психосоциальные вмешательства являются важным компонентом медицинской реабилитации для пациентов с миокардитом. Когнитивно-поведенческая терапия, управление стрессом и релаксация помогают снизить психологический дистресс, что в свою очередь улучшает общую реакцию организма на лечение. Включение таких методов способствует укреплению психоэмоционального состояния и повышению качества жизни.

Санаторно-курортное лечение является важным этапом восстановления пациентов с миокардитом. Оно рекомендуется пациентам без признаков застойной СН и тяжелых нарушений сердечного ритма, обычно спустя 6 мес. после острого периода. Климатотерапия на приморских и горных курортах, талассотерапия и лечебная ходьба позволяют использовать природные факторы для укрепления сердечно-сосудистой системы. Терренкуры (лечебные прогулки по специально разработанным маршрутам) проводятся в живописных, защищенных от ветра местностях с чистым воздухом, насыщенным природными аэроионами и фитонцидами.

В курортных условиях лечебная ходьба осуществляется в утренние и вечерние часы, в щадящем режиме с индивидуальной дозировкой нагрузки (по дистанции, углу подъема, темпу и продолжительности остановок), что способствует безопасной адаптации сердечно-сосудистой системы к физической активности. Кроме того, санаторно-курортное лечение включает аэроионотерапию, гелиотерапию и терренкурные прогулки в условиях низкогорных, равнинных и приморских курортов.

На кардиологических курортах пациенты с миокардитом могут проходить полноценные программы кардиореабилитации, которые включают консультирование по питанию, управлению весом и составом тела, коррекцию сердечно-сосудистых факторов риска, психосоциальные вмешательства и аэробные трени-

ровки. Это позволяет добиться значительного улучшения клинико-функционального состояния пациентов, стабилизации АД, нормализации липидного и углеводного обмена, а также повышения толерантности к физической нагрузке.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Наблюдение за пациентом, перенесшим острый миокардит. Общие положения.

— Острый миокардит может закончиться либо полным выздоровлением и исчезновением симптомов недостаточности кровообращения, либо формированием стабильной недостаточности кровообращения различных ФК по NYHA, либо прогрессией выраженной недостаточности кровообращения и переходом в ДКМП.

— Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов недостаточности кровообращения не исключают возникновения рецидивов.

— Сохраняющийся повышенный уровень тропонина Т в крови в течение недель/месяцев после нормализации симптомов острого миокардита требует исключения лабораторной ошибки (возможно взаимодействие кардиальных аутоантител с лабораторными наборами; в этой ситуации необходимо определение уровня тропонина I в крови), повторного исследования коронарных артерий (коронарография) и в случае окончательного исключения коронарной болезни решения вопроса о ЭМБ.

— Все пациенты, перенесшие острый миокардит, должны находиться на диспансерном наблюдении. Длительность наблюдения и частота визитов зависят от исхода миокардита. Полное выздоровление после острого миокардита также требует диспансерного наблюдения не менее 1 года.

— Объем обследования в ходе диспансерного визита включает в себя ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование сердечного ритма, тест с многократной физической нагрузкой неменяющейся интенсивности (6-минутный тест), общий (клинический) анализ крови, исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, исследование уровня NT-proBNP. Проведенное обследование должно оценить динамику недостаточности кровообращения и выраженность процесса ремоделирования сердца.

— В случае рецидива пациент должен госпитализироваться. Объем проводимого лечения — как при первом эпизоде острого миокардита. Всегда обсуждается вопрос о проведении ЭМБ.

— Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита обязательна.

— Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций**) обязательна.

6. Организация оказания медицинской помощи

Состояние пациента, страдающего миокардитом в дебюте болезни, независимо от выраженности симптомов, должно оцениваться как тяжелое и нестабильное.

В реальной практике, даже при исходно сохранный систолической функции ЛЖ, может наступить молниеносное и непредсказуемое ухудшение состояния из-за развития жизнеугрожающих аритмий и AV-блокад.

Следовательно, во всех случаях подозрения на острый миокардит вопрос о госпитализации должен решаться положительно. Следует предпочесть много-профильные стационары, обладающие полноценным реанимационным отделением.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию

Абсолютные показания для госпитализации:

- подозрение на миокардит у гемодинамически нестабильного пациента [38];

- подозрение на миокардит у гемодинамически стабильного пациента, имеющего клинические проявления СН на уровне II-IV ФК и документированную систолическую дисфункцию ЛЖ по ЭхоКГ [38, 228].

Показания для госпитализации в отделение реанимации включают: жизнеугрожающую аритмию, тромбоэмболический синдром, признаки гипоперфузии периферических органов, кардиогенный шок и отек легких.

- Больные с СН и подтверждённым/высоким риском COVID-19 требуют госпитализации независимо от тяжести течения инфекционного процесса.

Пациенты с молниеносным (фульминантным) острым миокардитом и нестабильными гемодинамическими показателями должны наблюдаваться в реанимационных отделениях, оснащенных необходимым оборудованием для проведения ИВЛ, ЭКМО, вспомогательного кровообращения и ЭМБ. Оборудование для механической поддержки гемодинамики или ЭКМО необходимо использовать либо до момента стабилизации состояния пациента, либо до момента трансплантации сердца [114, 115]. Подключение аппарата вспомогательного кровообращения или проведение процедуры ЭКМО позволяет спасти жизнь или выиграть время, необходимое для решения вопросов, связанных с трансплантацией сердца [114, 115].

Врачу первичного звена при выявлении пациента с подозрением на наличие миокардита, независимо от выраженности симптоматики, в т.ч. и при отсутствии симптомов миокардита, необходимо направлять пациента на госпитализацию в стационар для динамического наблюдения, мониторирования гемодинамических параметров и проведения диагностических процедур [38].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогноз пациента всегда зависит от ряда факторов: этиологической причины развития миокардита, гистологической картины ЭМБ, результатов гистохимического

исследования ткани биоптата (Патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала с применением иммуногистохимических методов), уровня кардиальных аутоантител, выраженности недостаточности кровообращения, наличия или отсутствия персистенции вируса в ткани миокарда и ряда других параметров.

Как правило, прогноз благоприятен у госпитализированных пациентов при остром молниеносном миокардите.

Прогноз миокардитов, развившихся в рамках инфекционных заболеваний, зависит от ранней диагностики и времени начала патогенетической терапии и мониторинга нарушений ритма и проводимости, особенно при дифтерийном миокардите. При соблюдении этих условий прогноз благоприятный.

Прогноз крайне неблагоприятен при гигантоклеточном миокардите.

Продолжительность жизни при гигантоклеточном миокардите составляет примерно 5,5 мес. с момента появления первых симптомов.

Прогноз всегда тяжелый при эозинофильном миокардите и саркоидозе сердца.

Хронизация воспалительного процесса, персистенция вируса в миокарде делает прогноз неблагоприятным, т.к. у каждого пятого пациента разовьется ДКМП и возрастет риск потребности в трансплантации сердца.

Значимые факторы неблагоприятного прогноза — стойкие угрожающие нарушения ритма, расширение комплекса QRS >120 мс и синкопальные состояния. Синкопальные состояния должны рассматриваться у пациентов с острым миокардитом как предвестники тяжелого прогноза и в первую очередь как фактор риска внезапной смерти. Своевременное выявление этих факторов риска и их коррекция, в т.ч. имплантацией ИКД*** или устройств для ресинхронизирующей терапии, позволяют радикально улучшить прогноз.

В период диспансерного наблюдения за пациентом к факторам неблагоприятного прогноза следует отнести прогрессию симптомов недостаточности кровообращения, стойкое снижение систолического АД, прогрессирующую легочную гипертензию. Эти состояния требуют коррекции базового лечения. Подбор новых доз целесообразно выполнять только в стационаре, и необходимо коллегиальное обсуждение вопроса о целесообразности проведения ЭМБ, т.к. одной из возможных причин быстрой прогрессии недостаточности кровообращения может быть персистенция вируса в миокарде. У пациентов с неблагоприятным прогнозом всегда высокий риск потребности в трансплантации сердца. Следует помнить, что риск отторжения донорского сердца всегда высокий у пациентов с исходным гигантоклеточным миокардитом. У пациентов со стабильной недостаточностью кровообращения прогноз зависит от приверженности к назначенному полноценной базовой терапии ХСН.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при миокардитах (коды по МКБ-10: I40, I41, I51.4)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача-кардиолога со сбором жалоб, анамнеза, проведено физикальное обследование пациента	Да/Нет
2.	Выполнено исследование скорости оседания эритроцитов	Да/Нет
3.	Выполнено определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня тропонина Т или тропонина I в крови	Да/Нет
5.	Выполнено определение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида	Да/Нет
6.	Выполнена трансторакальная эхокардиография или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для проведения исследования	Да/Нет
7.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
8.	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях	Да/Нет
9.	Выполнено 24-ч мониторирование электрокардиограммы	Да/Нет
10.	Выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для выполнения исследования	Да/Нет
11.	Назначена иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами или иммунодепрессантами (при доказанных аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита)	Да/Нет
12.	Выполнена постановка на диспансерное наблюдение при установленном диагнозе "перенесенный острый миокардит" или "подострый миокардит" или "хронический активный миокардит"	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при миокардитах (коды по МКБ-10: I40, I41, I51.4)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача-кардиолога осмотр со сбором жалоб, анамнеза, проведено физикальное обследование пациента	Да/Нет
2.	Выполнено исследование скорости оседания эритроцитов	Да/Нет
3.	Выполнено определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня тропонина Т или тропонина I в крови	Да/Нет
5.	Выполнено определение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида	Да/Нет
6.	Выполнена трансторакальная эхокардиография или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для проведения исследования	Да/Нет
7.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
8.	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях	Да/Нет
9.	Выполнено 24-ч мониторирование электрокардиограммы	Да/Нет
10.	Выполнена коронарография для исключения ишемической болезни сердца или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для выполнения исследования	Да/Нет
11.	Выполнена магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для выполнения исследования	Да/Нет
12.	Выполнена эндомиокардальная биопсия с патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала с применением иммуногистохимических методов и вирусологического метода гемодинамически нестабильному пациенту с симптомами сердечной недостаточности продолжительностью менее 2 нед. с нормальным или расширенным левым желудочком сердца, пациенту с впервые возникшими симптомами сердечной недостаточности продолжительностью от 2 нед. до 3 мес. с расширенным левым желудочком сердца, пациенту с рецидивирующими желудочковыми аритмиями, пациенту с атриовентрикулярной блокадой II-III степени, пациенту с отсутствием эффективности проводимого лечения в течение 1-2 нед. или пациент направлен в специализированную медицинскую организацию для выполнения данного исследования	Да/Нет
13.	Выполнена иммуносупрессивная терапия глюкокортикоидами или иммунодепрессантами (при доказанных аутоиммунных (вирус-негативных) формах миокардита)	Да/Нет

Литература/References

1. Maisch B, Pankuweit S. Current treatment options in (peri)myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Herz*. 2012;37(6):644-56. doi:10.1007/s00059-012-3679-9.
2. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1326-33. doi:10.1093/euroheart/ehm076.
3. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008;118(6):639-48. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
4. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*. 2004;109(10):1250-8. doi:10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81.
5. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1248-9. doi:10.1056/NEJMco0911362.
6. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25. doi:10.1093/eurheartj/ehr165.
7. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005;112(13):1965-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156.
8. Bowles NE, NJ J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466-72. doi:10.1016/s0735-1097(03)00648-x.
9. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr, et al. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J*. 2006;151(2):463-70. doi:10.1016/j.ahj.2005.03.037.
10. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):vii155-66. doi:10.1093/annonc/mds293.
11. Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russ Heart Fail J*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2339.
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90.
13. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/cncr.11407.
14. Zawadowski GM, Klarich KW, Moder KG, et al. A contemporary case series of lupus myocarditis. *Lupus*. 2012;21(13):1378-84. doi:10.1177/0961203312456752.
15. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res*. 2003;60(1):5-10. doi:10.1016/s0008-6363(03)00437-1.
16. Gauntt C, Huber S. Coxsackievirus experimental heart diseases. *Front Biosci*. 2003;8: e23-35. doi:10.2741/928.
17. Engler RJ, Nelson MR, Collins LC Jr, et al. A prospective study of the incidence of myocarditis/pericarditis and new onset cardiac symptoms following smallpox and influenza vaccination. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118283. doi:10.1371/journal.pone.0118283.
18. Pankuweit S, Ruppert V, Maisch B. Inflammation in dilated cardiomyopathy. *Herz*. 2004;29(8):788-93. doi:10.1007/s00059-004-2626-9.
19. Pankuweit S, Portig I, Maisch B. Pathophysiology of cardiac inflammation: molecular mechanisms. *Herz*. 2002;27(7):669-76. doi:10.1007/s00059-002-2421-4.
20. Maisch B, Ristic AD, Hufnagel G, et al. Pathophysiology of viral myocarditis: the role of humoral immune response. *Cardiovasc Pathol*. 2002;11(2):112-22. doi:10.1016/s1054-8807(01)00113-2.
21. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart*. 2001;85(5):499-504. doi:10.1136/heart.85.5.499.
22. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):245-74. doi:10.1016/j.carpath.2011.10.001.
23. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. doi:10.1161/01.cir.93.5.841.
24. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995;333(5):269-75. doi:10.1056/NEJM19950803330501.
25. Felker GM, Hu W, Hare JM, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(4):270-83. doi:10.1097/00005792-199907000-00005.
26. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. doi:10.1001/jama.296.15.1867.
27. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. doi:10.1056/NEJMra0800028.
28. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. doi:10.1016/S0140-6736(15)06092-4.
29. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015;132(22):e273-80. doi:10.1161/CIR.0000000000000239.
30. Karjalainen J, Heikkilä J. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. *Eur Heart J*. 1999;20(15):1120-5. doi:10.1053/euhj.1998.1444.
31. Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with compensated circulation (Pavlovsky register). Message 1. Contemporary clinical characteristics and phenotypes of patients with compensated circulation. *Russ Heart Fail J*. 2014;15(1):23-32. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):23-32.
32. Wakafuji S, Okada R. Twenty year autopsy statistics of myocarditis incidence in Japan. *Jpn Circ J*. 1986;50(12):1288-93. doi:10.1253/jcj.50.1288.
33. Passarino G, Burlo P, Ciccone G, et al. Prevalence of myocarditis at autopsy in Turin, Italy. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(6):619-22.
34. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000;25(3):279-85. doi:10.1007/s000590050021.
35. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. The effects of gender and age on occurrence of clinically suspected myocarditis in adulthood. *Heart*. 2013;99(22):1681-4. doi:10.1136/heartjnl-2013-304449.
36. Fairweather D, Cooper LT Jr, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38(1):7-46. doi:10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
37. Saji T, Matsurra H, Hasegawa K, et al. Comparison of the clinical presentation, treatment, and outcome of fulminant and acute myocarditis in children. *Circ J*. 2012;76(5):1222-8. doi:10.1253/circ.jc.11-1032.
38. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/eht210.
39. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT Jr, et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):1001-9. doi:10.1016/S0025-6196(11)60670-8.
40. Klein RM, Jiang H, Niederacher D, et al. Frequency and quantity of the parovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction. *Z Kardiol*. 2004;93(4):300-9. doi:10.1007/s00392-004-0079-z.
41. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High Prevalence of Viral Genomes and Multiple Viral Infections in the Myocardium of Adults With "Idiopathic" Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-93.
42. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1660-6. doi:10.1086/648074.
43. Stewart GC, Lopez-Molina J, Gottumukkala RV, et al. Myocardial parvovirus B19 persistence: lack of association with clinicopathologic phenotype in adults with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):71-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958249.
44. Lassner D, Rohde M, Siegismund C, et al. Myocarditis — Personalized Medicine by Expanded Endomyocardial Biopsy Diagnostics. *World J. Cardiovasc. Dis.* 2014;04(06):325-40. doi:10.4236/wjcd.2014.46042.
45. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, et al. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003;34(5):497-503. doi:10.1016/s0046-8177(03)00078-9.
46. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, et al. CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among

- Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-306. doi:10.1001/jama.2020.16761.
47. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123-39. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817.
 48. Sabatine M, Poh KK, Mega, Jessica S, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension. *The New England journal of medicine*. 2007;357(21):2167-78. doi:10.1056/NEJMcp079030.
 49. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
 50. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92. doi:10.1016/j.jacc.2011.09.074.
 51. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738-47. doi:10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
 52. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2073-82. doi:10.1093/euroheart/ehn296.
 53. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000;342(10):690-5. doi:10.1056/NEJM200003093421003.
 54. William Dec G. Introduction to Clinical Myocarditis. *Myocarditis: From Bench to Bedside*/ed. Cooper L. T. Totowa, NJ: Humana Press. 2003:257-81.
 55. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30(23):2869-79. doi:10.1093/eurheartj/ehp328.
 56. Frustaci A, Verardo R, Calderaro M, et al. Myocarditis in hypertrophic cardiomyopathy patients presenting acute clinical deterioration. *Eur Heart J*. 2007;28(6):733-40. doi:10.1093/eurheartj/ehl525.
 57. Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):85-9. doi:10.1016/0735-1079(92)90141-9.
 58. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58. doi:10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
 59. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1815-22. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.069.
 60. van Nierop J, Limburg A, van Oefwegen-Hanekamp CEE. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *Neth Heart J*. 2015;23(10):502-4. doi:10.1007/s12471-015-0732-3.
 61. Basman C, Agrawal PR, McRee C, et al. Diagnostic Approach to Myocarditis Mimicking Myocardial Infarction at Initial Presentation. *Cardiol Res*. 2016;7(6):209-13. doi:10.14740/cr485w.
 62. Kühl U, Pauschinger M, Bock T, et al. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108(8):945-50. doi:10.1161/01.CIR.0000085168.02782.2C.
 63. Basic D, Gupta S, Kwong RY. Parvovirus B19-Induced Myocarditis Mimicking Acute Myocardial Infarction: Clarification of Diagnosis by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*. 2010;121(7):e40-2. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d310ea.
 64. Collier RJ. Diphtheria toxin: mode of action and structure. *Bacteriol Rev*. 1975;39(1):54-85. doi:10.1128/brr.39.1.54-85.1975.
 65. Stockins BA, Lanas FT, Saavedra JG, et al. Prognosis in patients with diphtheric myocarditis and bradycardhythmias: assessment of results of ventricular pacing. *Br Heart J*. 1994;72(2):190-1. doi:10.1136/hrt.72.2.190.
 66. Bethell DB, Nguyen MD, Ha TL, et al. Prognostic value of electrocardiographic monitoring of patients with severe diphtheria. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1259-65. doi:10.1093/clinids/20.5.1259.
 67. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2440-7. doi:10.1002/ehf2.12805.
 68. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1661-3. doi:10.1093/cvr/cvaa160.
 69. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827-35. doi:10.1093/eurheartj/ehaa664.
 70. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
 71. Nakatani S, Ohta-Ogo K, Nishio M, et al. Microthrombosis as a cause of fulminant myocarditis-like presentation with COVID-19 proven by endomyocardial biopsy. *Cardiovasc Pathol*. 2022;60:107435. doi:10.1016/j.carpath.2022.107435.
 72. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
 73. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, et al. Miocarditis fulminante por COVID-19 [Fulminant myocarditis due to COVID-19]. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(6):503-4. Spanish. doi:10.1016/j.recesp.2020.04.001.
 74. Rosdy A, Zaher S, Fayed H, et al. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:626975. doi:10.3389/fcvm.2020.626975.
 75. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(3):263-8. doi:10.1080/15513815.2020.1761491.
 76. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325-e331. doi:10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
 77. Yeleti R, Guglin M, Saleem K, et al. Fulminant myocarditis: COVID or not COVID? Reinfestation or co-infection? *Future Cardiol*. 2021;17(8):1307-11. doi:10.2217/fca-2020-0237.
 78. Kim IC, Kim JY, Kim HA, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1859. doi:10.1093/euroheart/ehaa288.
 79. Paul JF, Charles P, Richaud C, et al. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):776. doi:10.1093/eihci/jeaa107.
 80. Sinagra G, Porcari A, Merlo M, et al. Myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination. Expert opinion of the Italian Society of Cardiology. *G. Ital. Cardiol*. 2021;22:894-9. doi:10.1714/3689.36747.
 81. Sinagra G, Porcari A, Merlo M, et al. 2022 Update on myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination. Expert Opinion of the Italian Society of Cardiology. *G. Ital. Cardiol*. (2006) 2022;23:408-13.
 82. Mistrulli R, Ferrera A, Muthukatttil ML, et al. SARS-CoV-2 Related Myocarditis: What We Know So Far. *J Clin Med*. 2023;12(14):4700.
 83. Blagova OV, Kogan EA, Lutokhina YA, et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Kardiologija*. 2021;61(6):11-27. (In Russ.) Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А. и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология. 2021;61(6):11-27. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1659.
 84. Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-CoV-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin Cardiol*. 2022;45(9):952-9. doi:10.1002/clc.23886.
 85. Ramírez-García A, Lozano Jiménez S, Darnaude Ximénez I, et al. Pericarditis tras la administración de la vacuna de ARNm BNT162b2 contra la COVID-19 [Pericarditis after administration of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine]. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(12):1121-3. Spanish. doi:10.1016/j.recesp.2021.06.006.
 86. Maiiese A, Baronti A, Manetti AC, et al. Death after the Administration of COVID-19 Vaccines Approved by EMA: Has a Causal Relationship Been Demonstrated? *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):308. doi:10.3390/vaccines10020308.
 87. Kim SH, Lee SY, Kim Gy, et al. A Case of Heart Transplantation for Fulminant Myocarditis After ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *J Korean Med Sci*. 2022;37(13):e104. doi:10.3346/jkms.2022.37.e104.
 88. Khan MZ, Janus S, Franklin S, et al. COVID-19 Vaccination-Induced Cardiomyopathy Requiring Permanent Left Ventricular Assist Device. *Cureus*. 2022;14(4):e24477. doi:10.7759/cureus.24477.
 89. Lane S, Yeomans A, Shakir S. Reports of myocarditis and pericarditis following mRNA COVID-19 vaccination: a systematic review of spontaneously reported data from the UK, Europe and the USA and of the scientific literature. *BMJ Open*. 2022;12(5):e059223.
 90. Hatziantoniou S, Anastassopoulou C, Lazaros G, et al. Comparative assessment of myocarditis and pericarditis reporting rates related to mRNA COVID-19 vaccines in Europe and the United States. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(11):1691-6. doi:10.1080/14760584.2022.2100765.
 91. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169-93. doi:10.1038/s41569-020-00435-x.
 92. Kiblboeck D, Klingel K, Genger M, et al. Myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination: call for endomyocardial biopsy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1996-2002. doi:10.1002/ehf2.13791.
 93. Kounis NG, Koniar I, Mplani V, et al. Hypersensitivity Myocarditis and the Pathogenetic Conundrum of COVID-19 Vaccine-Related Myocarditis. *Cardiology*. 2022;147(4):413-5. doi:10.1159/000524224.
 94. Frustaci A, Verardo R, Galea N, et al. Hypersensitivity Myocarditis after COVID-19 mRNA Vaccination. *J Clin Med*. 2022;11(6):1660. doi:10.3390/jcm11061660.
 95. Okayama K. Comparison of 18F-FDG PET and 67Ga scintigraphy in patients with cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med*. 2015;56(3):343-8.

96. Horiuchi K, Kosugi S, Abe H, et al. Fulminant myocarditis after the first dose of mRNA-1273 vaccination in a patient with previous COVID-19: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2022;6(7):ytac290. doi:10.1093/ehjcr/ytac290.
97. Ammirati E, Cavalotti C, Milazzo A, et al. Temporal relation between second dose BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine and cardiac involvement in a patient with previous SARS-CoV-2 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;34:100774. doi:10.1016/j.ijcha.2021.100774.
98. Sinitsyn VE, Stukalova OV, Larina OM, et al. New possibilities in diagnosing non-coronary myocardial lesions: the role of magnetic resonance imaging. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2008;(1):66-73. (In Russ.) Синицын В. Е., Стукалова О. В., Ларина О. М. и др. Новые возможности диагностики некоронарных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии. Креативная кардиология. 2008;(1):66-73.
99. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 1999;20(2):93-102. doi:10.1053/euhj.1998.1145.
100. Ferreira V, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *JACC.* 2018;72(24): 3158-76.
101. Brown CA, O'Connell JB. Implications of the Myocarditis Treatment Trial for clinical practice. *Curr. Opin. Cardiol.* 1996;11(3):332-6.
102. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation.* 2001;103(16):2055-9. doi:10.1161/01.cir.103.16.2055.
103. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):11-8. doi:10.1016/s0735-1097(99)00485-4.
104. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. *2007;28(11):1279-80.* doi:10.1093/eurheartj/ehm111.
105. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA.* 2010;304(22):2494-502. doi:10.1001/jama.2010.1708.
106. Deardorff R, Spinale FG. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure. *Biomark Med.* 2009;3(5):513-23. doi:10.2217/bmm.09.60.
107. Emdin M, Vittorini S, Passino C, et al. Old and new biomarkers of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(4):331-5. doi:10.1093/eujhf/hfp035.
108. Zhang L, Hu D, Li J, et al. Autoantibodies against the myocardial beta1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with congestive heart failure. *Chin Med J (Engl).* 2002;115(8):1127-31.
109. Maisch B, Richter A, Sandmöller A, et al. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCM). *Herz.* 2005;30(6):535-44. doi:10.1007/s00059-005-2730-5.
110. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation.* 2003;107(6):857-63. doi:10.1161/01.cir.0000048147.15962.31.
111. Staudt A, Staudt Y, Dörr M, et al. Potential role of humoral immunity in cardiac dysfunction of patients suffering from dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(4):829-36. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.055.
112. Störk S, Boivin V, Horf R, et al. Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2006;152(4):697-704. doi:10.1016/j.ahj.2006.05.004.
113. Warraich RS, Noutsias M, Kazak I, et al. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates. *Am Heart J.* 2002;143(6):1076-84. doi:10.1067/mhj.2002.124406. Erratum in: *Am Heart J.* 2003;145(2):213. Kasac Ilkay [corrected to Kazak Ilkay].
114. Deubner N, Berliner D, Schlipp A, et al. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(7):753-62. doi:10.1093/eurjhf/hfq072.
115. Mahfoud F, Gärther B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J.* 2011;32(7):897-903. doi:10.1093/eurheartj/ehq493.
116. Liu P, Martino T, Opavsky MA, et al. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol.* 1996;12(10):935-43.
117. Klingen K, Hohenadl C, Canu A, et al. Ongoing enterovirus-induced myocarditis is associated with persistent heart muscle infection: quantitative analysis of virus replication, tissue damage, and inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(1):314-8. doi:10.1073/pnas.89.1.314.
118. Baboonian C, Treasure T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart.* 1997;78(6):539-43. doi:10.1136/heart.78.6.539.
119. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006;114(15):1581-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606509.
120. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(18):1604-15. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.007.
121. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(4):398-405. doi:10.1093/eujhf/hfq229.
122. Yilmaz A. Imaging in inflammatory heart disease: from the past to current clinical practice. *Hell. J. Cardiol. HJC Hell. Kardiologike Epitheorese.* 2009;50(6):449-60.
123. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(1):227-32. doi:10.1016/s0735-1097(00)00690-2.
124. Meindl C, Paulus M, Poschenrieder F, et al. Patients with acute myocarditis and preserved systolic left ventricular function: comparison of global and regional longitudinal strain imaging by echocardiography with quantification of late gadolinium enhancement by CMR. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(11):1792-800. doi:10.1007/s00392-021-01885-0.
125. Logstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, et al. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(9):1018-26. doi:10.1093/europ/jev302.
126. Sperlongano S, D'Amato A, Tagliamonte E, et al. Acute myocarditis: prognostic role of speckle tracking echocardiography and comparison with cardiac magnetic resonance features. *Heart Vessels.* 2022;37(1):121-31. doi:10.1007/s00380-021-01893-0.
127. Novo G, Di Lisi D, La Franca E, et al. Usefulness of longitudinal systolic strain and delayed enhancement cardiac magnetic resonance in depicting risk of supraventricular arrhythmias in patients with acute myocarditis and preserved left ventricular function. *Echocardiography.* 2022;39(2):294-301. doi:10.1111/echo.15306.
128. Zuo H, Li H, Li R, et al. Myocardial strain features by 2D-STE during the course of fulminant myocarditis: Correlation with characteristics by CMR and clinical implications. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15):e25050. doi:10.1097/MD.00000000000025050.
129. Yadav DK, Choudhary S, Gupta PK, et al. The Tei index and asymptomatic myocarditis in children with severe dengue. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(6):1307-13. doi:10.1007/s00246-013-0639-y.
130. Mirna M, Schmutzler L, Vogl F, et al. Tei Index Is a Useful Adjunctive Tool in the Diagnostic Workup of Patients with Acute Myocarditis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8):283. doi:10.3390/jcd9080283.
131. Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, et al. Thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and management of myocardial sarcoidosis. *South Med J.* 1990;83(3):339-42. doi:10.1097/00007611-199003000-00022.
132. Le Guludec D, Menad F, Faraggi M, et al. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomosintigraphy. *Chest.* 1994;106(6):1675-82. doi:10.1378/chest.106.6.1675.
133. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation.* 1984;70(1):58-62. doi:10.1161/01.cir.70.1.58.
134. Ohira H, Tsujino I, Yoshinaga K. 18F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38(9):1773-83.
135. Narusov OYu, Alaeva EN, Tereshchenko SN. Diagnostic capabilities of cardiac magnetic resonance imaging in patients with inflammatory cardiomyopathy: comparison of its results with endomyocardial biopsy data and clinical picture. *Ter Arkh.* 2013;85(4):22-8. (In Russ.) Нарусов О.Ю., Алаева Е. Н., Терещенко С. Н. Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии сердца у больных с воспалительной кардиомиопатией: сопоставление результатов с данными эндомиокардиальной биопсии и клинической картиной. Терапевтический архив. 2013;85(4):22-8.
136. Sinitsyn VE, Mershina EA, Korobkova IZ, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of myocarditis and cardiomyopathies. Examination procedure: training and methodological manual. Moscow: KDU; 2024. 65 p. (In Russ.) Синицын В. Е., Мершина Е. А., Коробкова И. З. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике миокардитов и кардиомиопатий. Методика проведения исследования: учебно-методическое пособие. М.: "КДУ", 2024. 65 c. doi:10.31453/kdu.ru.978-5-00247-010-5-2024-65.
137. Voigt A, Elgeti T, Durmus T, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy in adults—towards identification of myocardial inflammation. *Eur Radiol.* 2011;21(5):925-35. doi:10.1007/s00330-010-1985-2.
138. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.007.
139. Kellman P, Wilson JR, Xue H, et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14(1):63. doi:10.1186/1532-429X-14-63.
140. Safiullina AA, Narusov OYu, Shariya MA, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of inflammatory myocardial diseases. *Kardiologicheskii Vestnik.* 2012;7(1):41-6. (In Russ.) Сафиуллина А. А., Нарусов О. Ю., Шария М. А. и др. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике воспалительных заболеваний миокарда. Кардиологический вестник. 2012;7(1):41-6.
141. Luetkens JA, Homsi R, Dabir D, et al. Comprehensive Cardiac Magnetic Resonance for Short-Term Follow-Up in Acute Myocarditis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):e003603. doi:10.1161/JAHAD.116.003603.

142. Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246(2):401-9. doi:10.1148/radiol.2461062179.
143. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122(9):900-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924167.
144. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, et al. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):915-20. doi:10.1016/0735-1097(89)90465-8.
145. Parrillo JE, Aretz HT, Palacios I, et al. The results of transvenous endomyocardial biopsy can frequently be used to diagnose myocardial diseases in patients with idiopathic heart failure. Endomyocardial biopsies in 100 consecutive patients revealed a substantial incidence of myocarditis. *Circulation*. 1984;69(1):93-101. doi:10.1161/01.cir.69.1.93.
146. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
147. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1029-35. doi:10.1097/CCM.0b013e31820ead45.
148. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2011;40(3):682-8. doi:10.1016/j.ejcts.2010.12.050.
149. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *BMJ*. 1976;1(6018):1121-3. doi:10.1136/bmj.1.6018.1121.
150. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017;57(4S):19-30. (In Russ.) Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХЧН, госпитализированных в стационар. Кardiologiya. 2017;57(4S):19-30. doi:10.18087/cardio.2433.
151. Eapen ZJ, Reed SD, Li Y, et al. Do countries or hospitals with longer hospital stays for acute heart failure have lower readmission rates?: Findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):727-32. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000265.
152. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA*. 2010;303(17):1716-22. doi:10.1001/jama.2010.533.
153. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.
154. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*. 2018;137(19):2016-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112.
155. Mareev VYu, Vygodin VA, Belenkov Yu N. Diuretic therapy with effective doses of oral torasemide (Diuver®) and furosemide in patients with exacerbation of chronic heart failure (DUEL-CHF study). *Russ Heart Fail J*. 2011;12(1):3-10. (In Russ.) Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (Диувер®) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХЧН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(1):3-10.
156. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29(3):367-72. doi:10.1097/00005344-199703000-00010.
157. Martens P, Nijst P, Mullens W. Current Approach to Decongestive Therapy in Acute Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2015;12(6):367-78. doi:10.1007/s11897-015-0273-5.
158. van Vliet AA, Donker AJ, Nauta JJ, et al. Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol*. 1993;71(3):21A-28A. doi:10.1016/0002-9149(93)90241-4.
159. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, et al. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial: Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(9):726-35. doi:10.1016/j.jchf.2016.06.003.
160. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
161. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD005151. doi:10.1002/14651858.CD005151.
162. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9100):389-93. doi:10.1016/S0140-6736(97)08417-1.
163. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015;115(5):656-75. doi:10.1093/bja/aev284.
164. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):290-301. doi:10.1007/s00134-010-2073-4.
165. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J*. 2007;153(1):98-104. doi:10.1016/j.ahj.2006.09.005.
166. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
167. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail*. 2010;16(12):922-30. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.246.
168. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*. 1999;63(12):934-40. doi:10.1253/jcj.63.934.
169. Kivikko M, Pollesello P, Tarvasmäki T, et al. Effect of baseline characteristics on mortality in the SURVIVE trial on the effect of levosimendan vs dobutamine in acute heart failure: Sub-analysis of the Finnish patients. *Int J Cardiol*. 2016;215:26-31. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.064.
170. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):103-11. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
171. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi:10.1093/eurheartj/ehp249.
172. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD004471. doi:10.1002/14651858.CD004471.
173. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316.
174. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399.
175. Heart Failure Society Of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2006;12(1):10-38. doi:10.1016/j.cardfail.2005.12.001.
176. Tara S, Yamamoto T, Kanaoka K, et al. Japanese Registry of Fulminant Myocarditis Investigators. Effects of Cardioprotective Drugs on 90-Day Mortality or Heart Transplantation in Patients With Fulminant Myocarditis. *Circ Rep*. 2024;6(8):322-32. doi:10.1253/circrep.CR-24-0059.
177. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. doi:10.1002/ejhf.2333.
178. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30(10):1245-53. doi:10.1093/eurheartj/ehp100.
179. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone Interaction With β-Blockers: Analysis of the Merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) Databases. *Circulation*. 1999;99(17):2268-75. doi:10.1161/01.cir.99.17.2268.
180. Kovoor P, Eipper V, Byth K, et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1999;20(5):364-74. doi:10.1053/euhj.1998.1279.
181. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1993;72(4):44A-50A. doi:10.1016/0002-9149(93)90024-7.
182. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013;6(1):15-22. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261.
183. Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16(1):14. doi:10.1186/1532-429X-16-14.
184. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Russ J Cardiol*. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. (In Russ.) Галявич 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.
185. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Masenko VP, et al. Diagnosis and treatment of myocarditis. *Eurasian Cardiol J*. 2019;(3):4-33. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиро В.П. и др. Диагностика и лечение миокардитов. Евразийский Кардиологический Журнал. -33. doi:10.38109/2225-1685-2019-3-4-33.
186. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolismThe Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

- Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014;35(43):3033-80. doi:10.1093/euroheart/ehu283.
187. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
188. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N. Engl. J. Med. 2012;366(20):1859-69. doi:10.1056/NEJMoa1202299.
189. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc. 2016;105(9):763-73. doi:10.1007/s00392-016-0986-9.
190. Küh U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2012;60(14):1295-6. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.026.
191. Orange JS, Hosny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J. Allergy Clin. Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53. doi:10.1016/j.jaci.2006.01.015.
192. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. Circulation. 2001;103(2):220-5. doi:10.1161/01.cir.103.2.220.
193. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. Circulation. 1994;89(1):252-7. doi:10.1161/01.cir.89.1.252.
194. Maisch B, Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Focus on iv. immunoglobulins. Herz. 2018;43(5):423-30. doi:10.1007/s00059-018-4719-x.
195. Herda LR, Trimpert C, Nauke U, et al. Effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin G substitution on cardiopulmonary exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. Am. Heart J. 2010;159(5):809-16. doi:10.1016/j.ahj.2010.01.012.
196. Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy. Clin. Res. Cardiol. Off. J. Ger. Card. Soc. 2010;99(10):633-8. doi:10.1007/s00392-010-0162-6.
197. Felix SB, Staudt A, Dörffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35(6):1590-8. doi:10.1016/s0735-1097(00)00568-4.
198. Mobini R, Staudt A, Felix SB, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy. J Autoimmun. 2003;20(4):345-50. doi:10.1016/s0896-8411(03)00042-8.
199. Legrand F, Klion A. Biologic Therapies Targeting Eosinophils: Current Status and Future Prospects. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015;3(2):167-74. doi:10.1016/j.jaip.2015.01.013.
200. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options. Front Cardiovasc Med. 2019;6:48. doi:10.3389/fcm.2019.00048.
201. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2017;70(19):2363-75. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.023.
202. Ammirati E, Stucchi M, Brambatti M, et al. Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event. Lancet. 2015;385(9986):2546. doi:10.1016/S0140-6736(15)60903-5. PMID: 26122067.
203. Akuthota P, Weller PF. Spectrum of Eosinophilic End-Organ Manifestations. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2015;35(3):403-11. doi:10.1016/j.iac.2015.04.002.
204. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2009;124(6):1319-25.
205. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33(8):1094-100. doi:10.1002/art.1780330806.
206. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med. 2008;358(12):1215-28. doi:10.1056/NEJMoa070812.
207. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. N Engl J Med. 2021;384:1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433.
208. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA Intern. Med. 2021;181:41-51.
209. Blagova O, Yuliya L, Savina P, et al. Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity. Clin Cardiol. 2023;46(3):352-4. doi:10.1002/clc.23978.
210. Piepoli MF, Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. Exp. Physiol. 2014;99(4):609-15.
211. Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. Rev. Bras. Fisioter. São Carlos São Paulo Braz. 2012;16(4):261-7.
212. Davies EJ, Moxham T, Rees K, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2010;12(7):706-15. doi:10.1093/eurjhq/hfq056.
213. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail. 2015;8(1):33-40. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
214. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):3-15. doi:10.1002/ejhf.979.
215. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness — a systematic review. Physiotherapy. 2012;98(4):277-86. doi:10.1016/j.physio.2011.11.003.
216. Arutyunov GP. Issues of non-pharmacological treatment in patients with heart failure. Russ Heart Fail J. 2001;2(1):35-6. (In Russ.) Арутюнов Г.П. Вопросы немедикаментозного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2001;2(1):35-6.
217. Callegaro CC, Martinez D, Ribeiro PA, et al. Augmented peripheral chemoreflex in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. Respir Physiol Neurobiol. 2010;171(1):31-5. doi:10.1016/j.resp.2010.01.009.
218. Shah P, Pellicori P, Macnamara A, et al. Is Swimming Safe in Heart Failure? A Systematic Review. Cardiol Rev. 2017;25(6):321-5. doi:10.1097/CRD.00000000000000154.
219. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14.
220. Savina PO, Blagova OV, Aynedidina DKh, et al. Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnosis, clinical variants, treatment approaches. Russ J Cardiol. 2024;29(11):6089. (In Russ.) Савина П. О., Благова О. В., Айнедидина Д.Х. и др. Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6089. doi:10.15829/1560-4071-2024-6089. EDN: EYNACD.
221. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure — the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. Heart Fail. 1987;3:198-209.
222. 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.
223. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(6):e69-e92. doi:10.1161/CIR.0000000000000745.
224. Truong K, Kelly S, Bayly A, Smith A. Successful mepolizumab treatment for DRESS-induced refractory eosinophilic myocarditis and concurrent thyroiditis. BMJ Case Rep. 2021;14(7):e242240. doi:10.1136/bcr-2021-242240.
225. Higashitani K, Yoshimi R, Sato Y, et al. Rituximab and mepolizumab combination therapy for glucocorticoid-resistant myocarditis related to eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Mod Rheumatol Case Rep. 2022;6(1):87-92. doi:10.1093/mrcr/rxb022.
226. Chabior A, Tymska A, Pawlik A, et al. Advances in myocarditis management in the light of the latest research and recent guidelines of the European Society of Cardiology. Cardiol J. 2024;31(2):342-51. doi:10.5603/cj.95175.
227. Drozdzov DV, Makarov LM, Barkan VS, et al. Standard 12-lead resting electrocardiogram recording in adults and children, 2023: methodological guidelines. Russ J Cardiol. 2023;28(10):5631. (In Russ.) Дроздов Д. В., Макаров Л. М., Баркан В. С. и др. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведений взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5631. doi:10.15829/1560-4071-2023-5631.
228. Matskeplishvili ST, Saidova MA, Mironenko MYu, et al. Standard transthoracic echocardiography: methodological guidelines 2024. Russ J Cardiol. 2025;30(2):6271. (In Russ.) Мацкеплишвили С. Т., Сайдова М. А., Мироненко М. Ю. и др. Выполнение стандартной трансторакальной эхокардиографии. Методические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2025;30(2):6271. doi:10.15829/1560-4071-2025-6271.
229. Asada AM, Kawwash R, Trovato V. Eosinophilic myocarditis: a concise review. Curr Cardiol Rep. 2025;27(1):38. doi:10.1007/s11886-024-02184-6.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы:

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный терапевт ДЗМ, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова.

Драгунов Д. О. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Жиров И. В. — д.м.н., в.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Рабочая группа:

Моисеева О. М. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России.

Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научно-аналитической работе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Соколова А. В. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Апханова Т. В. — д.м.н., г.н.с. отдела физиотерапии и рефлексотерапии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии" Минздрава России.

Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

Габрусенко С. А. — д.м.н., с.н.с. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ.

Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, зав. отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук".

Гендлин Г. Е. — д.м.н., профессор, профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Гиляревский С. Р. — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО Минздрава России.

Дупляков Д. В. — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части Самарского областного клинического кардиологического диспансера, главный кардиолог Самарской области, профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО СамГМУ.

Зайратьянц О. В. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Каратеев Д. Е. — зам. директора по научной работе, зав. отделом ранних артритов ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой.

Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБУЗ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера" Минздрава России.

Космачева Е. Д. — зав. кафедрой терапии, д.м.н., главный кардиолог Южного федерального округа, главный кардиолог Краснодарского края.

Кочетов А. Г. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН.

Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета.

Мелехов А. В. — д.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Митрофанова Л. Б. — д.м.н., зав. НИЛ патоморфологии ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России.

Нарусов О. Ю. — к.м.н., с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Насонова С. Н. — к.м.н., с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, проректор КрасГМУ.

Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний МГУ им. М. В. Ломоносова Медицинский научно-образовательный центр.

Потешкина Н. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Привалова Е. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского.

Саидова М.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, зав. отделением НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Седов В.П. — д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Синицын В.Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, зав. отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова, президент Российского Общества Рентгенологов и Радиологов.

Ситникова М.Ю. — д.м.н., г.н.с., руководитель НИО сердечной недостаточности, профессор кафедры терапии ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России.

Скворцов А.А. — д.м.н., в.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Скибицкий В.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Стукалова О.В. — к.м.н.с.н.с. НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова.

Тарловская Е.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней НижГМА.

Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, первый зам. генерального директора, зам. генерального директора по научной работе, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России.

Усов В.Ю. — д.м.н., профессор, зав. отделением рентгеновских и томографических методов диагностики Томского НИМЦ НИИ кардиологии.

Фомин И.В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии, главный специалист по терапии приволжского окружного медицинского центра.

Чесникова А.И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский ГМУ".

Шапошник И.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный кардиолог г. Челябинска.

Шостак Н.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России, президент Российского кардиологического общества.

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-терапевт.
3. Врач общей практики (семейный врач).
4. Врач-терапевт участковый.

Вследствие того, что Российское кардиологическое общество (РКО) входит в состав Европейского общества кардиологов (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/A2 и 2/A2).

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 Европейского общества кардиологов, 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/A2 и 4/A2), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (табл. 1/A2, 2/A2, 3/A2, 4/A2).

Таблица 1/A2

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
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/A2

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/A2**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 — уровни достоверности доказательств.

Таблица 4/A2**Шкала оценки УУР для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в т.ч. основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в т.ч. основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств), Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
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)

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 утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

- Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".
- Приказ Минздрава России от 10 мая 2017г № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".
- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Таблица ПАЗ-1

Клинико-морфологическая классификация миокардита Е. В. Lieberman, et al. (1991)

Клиническая характеристика	Клиническая форма миокардита			
	Молниеносные	Подострые	Хронически активные	Хронически персистирующие
Начало заболевания	Четко очерченное начало заболевания в течение 2 нед.	Менее отчетливое начало заболевания по сравнению с молниеносной формой миокардита	Нечетко очерченное начало заболевания	Нечетко очерченное начало заболевания
Данные эндомиокардиальной биопсии	Множественные очаги активного воспаления	У большинства пациентов слабо выраженное воспаление. Активный и пограничный миокардит у 80% и 20% пациентов, соответственно	Активный или пограничный миокардит	Длительное сохранение воспалительной инфильтрации в миокарде в сочетании с некрозом миоцитов
Выраженность дисфункции ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ в отсутствие дилатации ЛЖ	Снижение ФВ ЛЖ и дилатация ЛЖ	Умеренное снижение функции ЛЖ	Отсутствие дисфункции желудочков
Исход	В течение 2 нед. или наступает смерть, или полное выздоровление с восстановлением структуры и функции миокарда	Высокая частота трансформации в ДКМП	Формирование рестриктивной КМП обычно в течение 2-4 лет от начала заболевания	В целом прогноз благоприятный

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Таблица ПАЗ-2

Клинические варианты дебюта миокардита (классификация клиники Mayo)

Миокардит		
Низкий риск	Промежуточный риск ("серая зона")	Высокий риск
Боль в грудной клетке Суправентрикулярные нарушения ритма AV-блокады Сохранённая сократительная функция сердца Быстрый ответ на проводимую терапию (1-4 нед.)	Умеренно выраженные сохраняющиеся структурные и функциональные изменения миокарда Нестойкие желудочковые аритмии Позднее накопление гадolinия в миокарде в отсутствие ремоделирования камер сердца Жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости не регистрируются Синкопальных состояний нет	Стойкая декомпенсация кровообращения Выраженная стойкая дисфункция ЛЖ Жизнеугрожающие аритмии Стойкие AV-блокады на фоне выраженной дисфункции ЛЖ Рецидивирующие синкопальные состояния
Прогноз благоприятный	Прогноз неопределенный	Прогноз неблагоприятный

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, AV-блокада — атриовентрикулярная блокада.

Таблица ПАЗ-3

Клинические варианты дебюта миокардита. Нормальные значения и градации выраженности увеличения размеров и объемов, снижения ФВ ЛЖ [219, 228]

Показатель	Женщины				Мужчины			
	Нормальные значения	Небольшое нарушение	Умеренное нарушение	Выраженное нарушение	Нормальные значения	Небольшое нарушение	Умеренное нарушение	Выраженное нарушение
КДР, см	3,8-5,2	5,3-5,6	5,7-6,1	>6,1	4,2-5,8	5,9-6,3	6,4-6,8	>6,8
КДР/ППТ, см/м ²	2,3-3,1	3,2-3,4	3,5-3,7	>3,7	2,2-3,0	3,1-3,3	3,4-3,6	>3,6
KCP, см	2,2-3,5	3,6-3,8	3,9-4,1	>4,1	2,5-4,0	4,1-4,3	4,4-4,5	>4,5
KCP/ППТ, см/м ²	1,3-2,1	2,2-2,3	2,4-2,6	>2,6	1,3-2,1	2,2-2,3	2,4-2,5	>2,5
КДО, мл	46-106	107-120	121-130	>130	62-150	151-174	175-200	>200
КДО/ППТ, мл/м ²	29-61	62-70	71-80	>80	34-74	75-89	90-100	>100
КСО, мл	14-42	43-55	56-67	>67	21-61	62-73	74-85	>85
КСО/ППТ, мл/м ²	8-24	25-32	33-40	>40	11-31	32-38	39-45	>45
ФВ, %	54-74	41-53	30-40	<30	52-72	41-51	30-40	<30

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм выбора тактики лечения пациента с острым миокардитом на основании исходного гемодинамического профиля



Ситуация (1). У пациента очевидна гиперволемия, но перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "влажный — теплый". Показано назначение диуретиков, вазодилататоров для лечения заболеваний сердца и при их неэффективности — ультрафильтрации крови.

Ситуация (2). У пациента очевидна гиперволемия, но перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "влажный — холодный". При уровне систолического давления <90 мм рт.ст. показаны: препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA), вазопрессоры, диуретики, и при неэффективности — методы механической поддержки кровообращения.

При уровне систолического давления >90 мм рт.ст. показаны: вазодилататоры для лечения заболеваний сердца, диуретики, и при неэффективности мочегонной терапии — препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (3). У пациента нет гиперволемии и перфузия органов неадекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "сухой — холодный". В этой ситуации показаны препараты с положительным инотропным эффектом — адренергические и дофаминергические средства (C01CA).

Ситуация (4). У пациента нет гиперволемии и перфузия органов адекватна, такой фенотип по классификации J.S. Forrester и L.W. Stevenson характеризуется как "сухой — теплый". В этой ситуации показана обычная терапия.

Приложение В. Информация для пациента

Миокардит — это групповое понятие (группа самостоятельных нозологических единиц или проявление других заболеваний), поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической (в т.ч. лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Советы пациенту и его семье

Удовлетворительное самочувствие и отсутствие симптомов недостаточности кровообращения не исключают возникновения рецидивов. В связи с этим необходимо регулярное диспансерное наблюдение у врача (не менее 1 года).

Необходима регулярная профилактика инфекционных заболеваний.

- Вакцинация против кори, краснухи, паротита, гриппа и полиомиелита.
- Вакцинация против пневмококка (с использованием вакцины для профилактики пневмококковых инфекций).

В остром периоде миокардита необходимо избегать интенсивных физических нагрузок.

В период реабилитации показана физическая активность от низкой до умеренной интенсивности, под наблюдением врача-специалиста.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросы и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Индекс Тей (Tei index (Myocardial Performance Index) [129, 130]

Тип: индекс

Индекс Тей эхокардиографический показатель относительной количественной оценки систолической и диастолической функции ЛЖ.

Индекс Тей рассчитывается по следующей формуле:

Индекс Тей = ИВС + ИВР / ПИК,

где: ИВС — время изоволюмического сокращения ЛЖ; ИВР — время изоволюмического расслабления ЛЖ; ПИК — период изgnания крови в аорту.

Ключ (интерпретация): Нормальные значения индекса Тей варьируют, обычно $\leq 0,39$ считается нормой. Повышенные значения индекса ($\geq 0,40$) указывают на нарушение функции миокарда, отражая ухудшение общей производительности сердца.

Пояснения: Индекс Тей позволяет комплексно оценивать сердечную функцию, объединяя показатели систолической и диастолической активности миокарда.

Приложение Г2. Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью

Оригинальное название: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [221].
Тип: вопросник.

№	Вопрос: "Мешала ли вам сердечная недостаточность жить так, как вы хотели, в течение последнего месяца (4 нед.) из-за: — "?	Нет	Незначительно			Очень сильно	Очень сильно
1	Отечности стоп, голеней и т.д.?	0	1	2	3	4	5
2	Необходимости отдыхать сидя или лёжа в течение дня?	0	1	2	3	4	5
3	Трудностей при ходьбе или при подъеме по лестнице?	0	1	2	3	4	5
4	Ограничений во время работы по дому или на дачном участке?	0	1	2	3	4	5
5	Невозможности дальних поездок?	0	1	2	3	4	5
6	Нарушения полноценного сна в ночное время?	0	1	2	3	4	5
7	Трудностей во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями?	0	1	2	3	4	5
8	Ограниченней возможности зарабатывать на жизнь?	0	1	2	3	4	5
9	Невозможности полноценного активного отдыха, занятий спортом?	0	1	2	3	4	5
10	Невозможности полноценной половой жизни?	0	1	2	3	4	5
11	Особенностей питания, ограничивающих количество и разнообразие потребляемых продуктов?	0	1	2	3	4	5
12	Ощущения нехватки воздуха?	0	1	2	3	4	5
13	Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии?	0	1	2	3	4	5
14	Необходимости периодически находиться в больнице?	0	1	2	3	4	5
15	Затрат на лекарства?	0	1	2	3	4	5
16	Побочного действия лекарств?	0	1	2	3	4	5
17	Ощущения, что вы являетесь обузой для семьи?	0	1	2	3	4	5
18	Ощущения беспомощности?	0	1	2	3	4	5
19	Ощущения беспокойства?	0	1	2	3	4	5
20	Неспособность сконцентрироваться и ухудшения памяти?	0	1	2	3	4	5
21	Депрессии?	0	1	2	3	4	5

Ключ (интерпретация): 0 баллов — отличное качество жизни, 105 баллов — максимально плохое качество жизни.

Пояснения: этот опросник предназначен для оценки того, как сердечная недостаточность ограничивала ваши возможности в этом месяце. Представленные ниже вопросы отражают различные выражения влияния сердечной недостаточности на жизнь страдающих ею больных. Если вы уверены, что данного симптома у вас нет, или он не оказывал существенного влияния на вашу жизнь в этом месяце, обведите знак "0" (Нет). Если же указанный симптом имеется и мешает вам жить так, как бы вы хотели, обведите цифру от 1 до 5 в соответствии с тяжестью симптома по возрастающей.

Приложение Г3. Шкала оценки риска тромбоэмбологических осложнений CHA₂DS₂-VASc

Название на русском языке: CHA₂DS₂-VASc. Шкала оценки риска тромбоэмбологических осложнений у пациентов с фибрилляцией/трепетанием предсердий.

Оригинальное название (если есть): CHA₂DS₂-VASc.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342: d124. doi:10.1136/bmj.d124.

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

Назначение: клинический инструмент для прогнозирования риска ишемического инсульта и системного тромбоэмболизма при фибрилляции и трепетании предсердий.

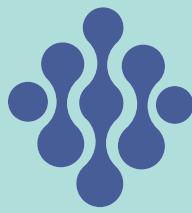
Содержание (шаблон):

Факторы риска	Баллы
C — хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
H — артериальная гипертония	1
A — возраст >75 лет	2
D — диабет	1
S — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

Ключ (интерпретация):

Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Ожидаемая частота инсультов за год
0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	12,5%
9	15,2%

Пояснения: нет.



**ШКОЛА
МОЛОДЫХ
КАРДИОЛОГОВ**



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
российской кардиологии.



Материал предназначен для работников здравоохранения.
Имеются противопоказания.
При назначении ознакомьтесь, пожалуйста, с полной
инструкцией по медицинскому применению
лекарственного препарата/ОХЛП

ООО «АстраЗенека 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

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

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



Отсканируй QR-код – это наш сайт