

Том 12, № 41, март 2024
ISSN: 2311-1623 (Print)
ISSN: 2311-1631 (Online)
<http://www.heart-vdj.com>



Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

International Heart and Vascular Disease Journal

Издание фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»



Миокардит: мнения экспертов
и возможные пути новых
исследований

Гипоответ на терапию
статинами среди пациентов
с нарушениями углеводного
обмена, перенесших
острый коронарный
синдром

Сопоставление
общепринятых
и разработанных
эхокардиографических
критериев тромбоза
легочной артерии

Главный редактор: **Мамедов М. Н.**
Зам. главного редактора: **Канорский С. Г.**
Главные консультанты: **Nathan Wong,**
Richard Williams

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний

Издание Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»
Том 12, № 41, март 2024

«Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

является научно-практическим рецензируемым медицинским журналом для специалистов в области кардиологии. Журнал издается 4 раза в год. Основные рубрики: оригинальные научные статьи, обзоры, клинические руководства и рекомендации, дискуссии, мнения экспертов, письмо редактору. Все публикации находятся в открытом доступе в электронном виде на сайте. Публикация статей в журнале для авторов бесплатная. Правила публикации авторских материалов размещены на сайте www.cardioproggress.ru.

Главный редактор
Мамедов М. Н., Россия

Заместитель главного редактора
Канорский С. Г., Россия

Научные консультанты
Nathan Wong, США
Richard Williams, Великобритания

Консультант по статистике
Деев А. Д., Россия

Редакционная коллегия
Арабидзе Г. Г., Россия
Васюк Ю. А., Россия
Митченко Е. И., Украина
Хирманов В. Н., Россия
Цинамдзвгришвили Б. В., Грузия
Якубова Л. В., Беларусь
Adnan Abaci, Турция
Dayi Hu, Китай
Dusko Vulic, Босния и Герцеговина
Kazuaki Tanabe, Япония
Maciej Banach, Польша
Najeeb Jaha, Саудовская Аравия
Pekka Puska, Финляндия
Pranas Serpytis, Литва
Seth Baum, США
Wilbert Aronow, США

Ответственный переводчик
Гиноян Г., Россия

Ответственный редактор
Савчук Е. А., Россия

Контактная информация:

Адрес редакции:
127106, Россия, Москва,
Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213
Телефон: (+7) 965 236 1600
Официальный вебсайт:
<http://www.heart-vdj.com>
E-mail: editor.ihvdj@gmail.com

Статьи для публикации
отправлять по e-mail:
submissions.ihvdj@gmail.com

Отпечатано в России

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки и КиберЛенинки: www.elibrary.ru, www.cyberleninka.ru

© Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний является официальным изданием фонда «Кардиопрогресс»

International Heart and Vascular Disease Journal

Journal of the Cardioproggress Foundation
Volume 12, Number 41, March 2024

The International Heart and Vascular Disease Journal is a peer-reviewed open access publication printed quarterly. The journal features original research articles, case reports, clinical reviews, editorials, and letters to the Editor. All published articles are freely accessible from the journal's website. The publication of articles within the journal is free of charge for authors. Guidelines for authors on submitting manuscripts are available at: www.cardioproggress.ru

Editor-in-Chief
Mehman Mamedov, Russia

Deputy editor
Sergey Kanorsky, Russia

Senior Consulting Editors
Nathan Wong, USA
Richard Williams, UK

Statistical Consultant
Alexander Deev, Russia

Editorial board
Adnan Abaci, Turkey
Grigory Arabidze, Russia
Berndt Luderitz, Germany
Dayi Hu, China
Dusko Vulic, Bosnia and Herzegovina
Bezhan V. Tsinamdzgvrishvili, Georgia
Elena I. Mitchenko, Ukraine
Ludmila V. Yakubova, Belarus
Kazuaki Tanabe, Japan
Maciej Banach, Poland
Najeeb Jaha, Saudi Arabia
Pekka Puska, Finland
Pranas Serpytis, Lithuania
Seth Baum, USA
Vladimir Khirmanov, Russia
Wilbert S. Aronow, USA
Yuri Vasyuk, Russia

Executive editor
Savchuk E.A., Russia

Executive translator
Ginoyan G., Russia

Contact details:

Editorial Office: Room 213, Building 2,
Prospect Gostinichny 6, Moscow
127106, Russia
Tel.: (+7) 965 236 1600
Official website:
<http://www.heart-vdj.com>
E-mail: editor.ihvdj@gmail.com
Articles for publication should be sent to: submissions.ihvdj@gmail.com

Printed in Russia

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

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

© International Heart and Vascular Disease Journal is an official publication of the Cardioproggress Foundation

Содержание

- Обращение Главного редактора
Обзор зарубежных медицинских новостей

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Канорский С. Г., Мамедов М.Н.

- Миокардит: мнения экспертов
и возможные пути новых исследований**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Друк И.В., Юхина Ю.Е., Кореннова О.Ю.,
Савченко М.В.*

- Гипоответ на терапию статинами среди
пациентов с нарушениями углеводного
обмена, перенесших острый коронарный
синдром**

Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М., Назаров А.А.

- Особенности течения сердечной
недостаточности у больных с хроническим
миокардитом**

Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А.

- Сопоставление общепринятых и
разработанных эхокардиографических
критериев тромбоэмболии легочной артерии**

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Дроздецкий С.И., Кондратьева А.Р., Никитин К.И.

- Сменная работа, синдром обструктивного
апноэ сна и синдром беспокойных ног:
влияние на ночное артериальное давление**

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ratna K.L., Isna N.

- Застойная сердечная недостаточность
у детей с дефектом межпредсердной
перегородки. Клинический случай**

ОТЧЕТЫ

- Основные итоги конгресса Европейского
общества кардиологов 2023 года**

- Правила для авторов**

Contents

- 3 Editor's welcome
4 International medical review
LEADING ARTICLE
Kanorskiy S.G., Mamedov M.N.
5 **Myocarditis: expert opinions and new
research opportunities**

ORIGINAL ARTICLES

*Druk I. V., Yukhina Y. Ye., Korenova O. Yu.,
Savchenko M. V.*

- 17 **Hyporesponse to statin therapy
in patients with carbohydrate
metabolism disorders following acute
coronary syndrome**

*Hodzhakuliev B.G., Akhmedova D.M.,
Nazarov A.A.*

- 26 **Characteristics of heart failure course
in patients with chronic myocarditis**

Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Goncharov M.A.

- 33 **Comparison of conventional and
developed echocardiographic criteria
of pulmonary embolism**

REVIEW ARTICLES

Drozdetsky S.I., Kondratieva A.R., Nikitin K.I.

- 41 **Shift work, obstructive sleep apnea
syndrome and restless legs syndrome:
effects on nocturnal blood pressure**

CLINICAL CASE

Ratna Kumala Luthfi, Isna Nurhayati

- 49 **Congestive Heart Failure in Children
with Atrial Septal Defect: A Case Report**

REPORTS

- 57 **Main results of the European Society of
Cardiology Congress 2023**

- 62 **Guidelines for authors**



Обращение главного редактора

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию очередной, сорок первый номер Международного журнала сердца и сосудистых заболеваний, в котором представлены передовая, оригинальные и обзорные статьи, а также клинический случай.

В разделе «Передовая статья» представлен систематический обзор по различным аспектам этиологии, диагностики и лечения миокардитов. Рассматриваются возможности визуализации сердечно-сосудистой системы и эндомикардиальной биопсии в принятии диагностических решений. Несмотря на то, что определены приоритеты излечения миокардита в виде лечения сердечной недостаточности и нарушений ритма и проводимости, продолжаются исследования по изучению эффективности специфической терапии.

В разделе «Оригинальные статьи» представлены три работы. В первой статье изучена частота гипоответа на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена после острого коронарного синдрома в краткосрочном наблюдении. В исследовании с анализом данных 400 пациентов частота гипоответа на аторвастатин в суточной дозе 40 мг и больше составила 26,75%. Более низкий исходный уровень липопротеидов низкой плотности повышает вероятность гипоответа на статины. Во второй статье изучены особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных хроническим миокардитом на фоне блокады левой ножки пучка Гиса. Согласно полученным результатам, полная блокада левой ножки пучка Гиса у больных хроническим миокардитом приводит к более раннему ремоделированию сердца с выраженным нарушением систолической и диастолической функций миокарда. В третьей статье эксперты провели сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических критериев тяжести течения и прогноза исходов тромбоэмболии легочной артерии с установлением наиболее значимых из них.

В статье из раздела «Обзорные статьи» были рассмотрены актуальные состояния, которые могут приводить к дизрегуляции суточных колебаний: артериальное давление (АД) — сменная работа, синдром obstructive апноэ сна и синдром беспокойных ног. Пациенты нуждаются в постоянном контроле АД, в том числе и в ночное время суток, с целью выявления ночной гипертонии и назначения соответствующей терапии, предотвращающей прогрессирование заболевания и повышение сердечно-сосудистого риска.

В данном номере представлен клинический случай пациента с дефектом межпредсердной перегородки в анамнезе и сердечной недостаточностью. У пациента развилась симптоматическая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$, а также дилатацией правого предсердия и правого желудочка. Наблюдается ответ на лечение в виде уменьшения симптомов и роста качества жизни. По мнению авторов, у пациента развилась сердечная недостаточность из-за несвоевременной диагностики врожденного порока сердца.

Традиционно, в нашем журнале публикуются итоги ежегодного конгресса Европейского общества кардиологов. В мероприятии приняли участие около 31 000 специалистов из 150 стран мира. Рассматривались 5 новых текстов клинических рекомендаций и результаты 29 крупных рандомизированных исследований.

Приглашаем всех авторов к сотрудничеству с нашим изданием. Ждем от вас оригинальные статьи, обзоры литературы, дискуссии, мнения по проблемам, а также рекомендации по лечению и профилактике.

М.Н. Мамедов,
главный редактор журнала,
президент Фонда «Кардиопрогресс»

Обзор зарубежных медицинских новостей

Ученые сравнили эффективность и безопасность апиксабана и аспирина у пациентов с субклинической формой фибрилляции предсердий (ФП).

В течение 3,5 лет наблюдения инсульт или системную эмболию регистрировали с частотой 0,78% на пациенто-год в группе апиксабана и 1,24% на пациенто-год в группе аспирина. Риск этих осложнений снижался на 37% на фоне лечения апиксабаном.

Анализировали данные 4012 пациентов с субклинической ФП продолжительностью от 6 минут до 24 часов. Средний возраст участников составил 77 лет. Всех пациентов распределили на две группы в зависимости от назначенного лечения: апиксабан внутрь в дозе 2,5–5 мг 2 раза в сутки или аспирин в дозе 81 мг в сутки. Средняя продолжительность наблюдения — 3,5 года.

По данным журнала The New England Journal of Medicine

Исследователи оценили риски для здоровья, связанные с длительным сидением на работе, и определили, существует ли порог физической активности, который может их снизить.

Анализ показал, что у людей, которые в основном сидели на работе, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был выше на 34%, а риск смертности от всех причин — на 16% выше по сравнению с участниками, у которых была преимущественно активная не сидячая работа.

Авторы пришли к выводу, что для людей с преимущественно сидячей работой увеличение объема или интенсивности ежедневной физической активности может быть полезно для снижения риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний.

По данным журнала JAMA Network Open

Кардиохирурги Мариинской больницы скомбинировали и модифицировали два известных в мировой клинической практике метода восстановления работы аортального клапана и провели первую операцию. Процедура получила название FLOZ.

Вмешательство потребовалось 76-летней пациентке, у женщины был значительно расширен корень аорты и сужен аортальный клапан, из-за чего сложно подобрать механический или биологический протез подходящего размера.

По данным специалистов, после такого сложнейшего хирургического вмешательства восстановление проходит достаточно быстро, и уже в первый день после операции клапан функционирует как родной.

По материалам пресс-службы Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Разработан новый подход в предсказании прогрессирования аневризм аорты на основе оценки колебаний сосудистой стенки.

Ученые разработали новый метод оценки аневризм аорты с помощью физиомаркера — стабильности колебания стенки сосуда.

Аномальное расширение аорты приводит к появлению нестабильных колебаний стенки сосуда. При этом переход от стабильного тока крови к нестабильным колебаниям зависит от уровня давления, размера аорты, напряжения сдвига потока и жесткости сосудистой стенки.

Анализ показал, что появление нестабильных колебаний стенки сосуда служит физиомаркером прогрессирования аневризмы восходящей части грудной аорты, который с 98% точностью прогнозирует рост аневризмы в течение следующих 3-х лет.

По данным журнала Nature Biomedical Engineering

Специалисты из Университета Глазго оценили, как наличие подагры влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов с подагрой общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был на 58% выше, чем среди участников контрольной группы.

При оценке заболеваемости по возрастным группам наибольшему риску подвергались пациенты с подагрой моложе 45 лет: у них риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался в 2,22 раза.

По данным журнала The Lancet

Ученые из Гарвардской медицинской школы исследовали 24 биомаркера плазмы крови у пациентов с ревматоидным артритом, чтобы определить, как их уровни связаны с воспалением стенки артерий — показателем сердечно-сосудистого риска.

Анализ показал, что изменение уровней шести из 24 маркеров плазмы крови — сывороточного амилоидного белка А, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли рецептора типа 1, адипонектина, остеопротегерина и хитиназа-3-подобного белка 1 (также известного как YKL-40) — было ассоциировано с воспалением артерий.

Авторы пришли к заключению, что шесть новых биомаркеров можно использовать для прогнозирования сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ревматоидным артритом.

По данным журнала JANA

Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований

Канорский С. Г.^{1,2}, Мамедов М.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия.

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Канорский Сергей Григорьевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID: 0000-0003-1510-9204

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Анализ данных современной литературы подтверждает наличие ряда пробелов в диагностике и лечении миокардита. Достаточно точные данные о распространенности миокардита доступны только для отдельных клинических ситуаций, так как эндомикардиальная биопсия и поиски вирусного генома редко проводятся в рутинной клинической практике. При вирусной инфекции окончательно не установлены пути, определяющие переход от воспаления миокарда к хронической дисфункции желудочков. Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета в онкологии, вакцинация, генетическая предрасположенность к развитию миокардита являются предметом активных научных исследований. Визуализация сердечно-сосудистой системы, особенно магнитно-резонансная томография, играет важную роль в принятии диагностических и терапевтических решений. Эндомикардиальная биопсия может быть рассмотрена в индивидуальном порядке в соответствии с вероятностью обнаружения излечимого расстройства. Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с миокардитом, основанные только на мнении экспертов, включают

лечение сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости. Специфическая терапия, в частности иммуносупрессия, продолжает оцениваться в рандомизированных исследованиях. Проводимые клинические исследования будут способствовать разработке стандартных схем лечения больных с острым миокардитом. **Ключевые слова:** миокардит, патогенез, магнитно-резонансная томография, эндомикардиальная биопсия, сердечная недостаточность, лечение.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 28.11.2023

Принята: 26.01.2024



Для цитирования: Канорский С.Г., Мамедов М.Н. Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(41): 5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16

Myocarditis: expert opinions and new research opportunities

Kanorskiy S.G.¹, Mamedov M.N.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

AUTHORS:

Sergey G. Kanorskiy, MD, PhD, Professor, Head of the Therapy department, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID: 0000-0003-1510-9204

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of the Secondary Prevention of Noncommunicable Diseases Department, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7131-8049

Analysis of data from the contemporary literature confirms a number of gaps in the diagnosis and treatment of myocarditis. Sufficiently accurate data on the prevalence of myocarditis are available only for individual clinical situations, as endomyocardial biopsy and viral genome testing are rarely performed in routine clinical practice. In viral infections, the pathways that determine the transition from myocardial inflammation to chronic ventricular dysfunction have not been definitively established. Therapy with immune checkpoint inhibitors in oncology, vaccination, and genetic predisposition to myocarditis are the subject of active research. Cardiovascular imaging, particularly magnetic resonance imaging, plays an important role in diagnostic and therapeutic decisions. Endomyocardial biopsy may be considered on a case-by-case basis depending on the likelihood of finding treatable disease. Current clinical guidelines for the management of patients with myocarditis, based on expert opinion alone, include treatment of heart failure, rhythm and conduction disorders. Specific therapies, particular-

ly immunosuppression, continue to be evaluated in randomized trials. Ongoing clinical trials will contribute to the development of standardized treatment regimens for patients with acute myocarditis.

Keywords: myocarditis, pathogenesis, magnetic resonance imaging, endomyocardial biopsy, heart failure, treatment.

Conflict of interests: none declared.

Received: 28.11.2023

Accepted: 26.01.2024



For citation: Kanorskiy S.G., Mamedov M.N. Myocarditis: expert opinions and new research opportunities. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(41): 5–16. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16

Список сокращений

ЕОК — Европейское общество кардиологов
МРТ — магнитно-резонансная томография
СН — сердечная недостаточность
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
COVID-19 — коронавирусная болезнь

Введение

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, которое традиционно рекомендовалось диагностировать на основании установленных гистологических, иммунологических и иммуногистохимических критериев [1]. Со времени введения в практику Даласских критериев миокардита эндомикардиальная биопсия была стандартным методом диагностики [2]. Однако за последние два десятилетия диагностическая работа изменилась в связи с появлением возможности применения новых средств, в основном определения высокочувствительным методом концентрации сердечных тропо-

нинов в крови и магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) [3]. В рутинной клинической практике комбинации симптомов и признаков, лабораторных анализов и визуализирующих исследований часто достаточно для установления диагноза «миокардит».

В последние годы при миокардите, связанном с коронавирусной болезнью (COVID-19) или с вакцинацией против COVID-19, диагностические критерии были адаптированы из установленных центром по контролю и профилактике заболеваний и сотрудничеством в Брайтоне [4, 5]. В результате определение и методы диагностики миокардита не являются едиными, могут существенно различать-

ся. Отсутствие простых и общедоступных методов диагностики, а также универсального определения миокардита в значительной степени объясняет недостаточную разработку способов его лечения по сравнению с другой кардиологической патологией.

Цель обзорной статьи — анализ данных современной литературы по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, диагностике и лечению миокардита для выявления имеющихся пробелов и противоречий в научных данных, обоснования целесообразности и методологии дальнейших исследований по этой теме.

Принципы поиска литературных источников

В соответствии с принципами работы по составлению систематического обзора PRISMA [6] проведен поиск литературных источников в базах данных eLIBRARY и MEDLINE/PubMed по ключевым словам «myocarditis», «epidemiology», «etiology», «pathogenesis», «clinical presentation», «COVID-19», «diagnostics», «treatment» с выбором типа статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Randomized Controlled Trial», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период с 1 января 2013 г. по 20 июня 2023 г. на английском и русском языках. После скрининга 10626 источников литературы отобрана и проанализирована 1771 наиболее значимая статья, доступная в полнотекстовом формате, в статью вошли 59 из них.

Этиология и патогенез

Миокардит может быть вызван широким спектром инфекционных или неинфекционных причин, таких как вирусы, активация иммунной системы (например, аутоиммунитет при саркоидозе, болезни Шегрена, системной красной волчанке и васкулите, иммунная стимуляция при вакцинации или лечении рака) или воздействие токсинов и лекарственных средств, в том числе эндогенных биохимических соединений, образующихся при амилоидозе и тиреотоксикозе. Среди инфекционных форм миокардита вирусы являются наиболее распространенным этиологическим фактором. У отдельных групп населения сохраняют свою значимость невирусные патогены (например, бактерии *Corynebacterium diphtheriae*, *Borrelia burgdorferi* и паразиты *Trypanosoma cruzi*), а также стрептококковый аутоиммунный ревмокардит [7].

Данные о реальной распространенности вирусного миокардита недоступны, так как эндокардиальная биопсия и поиски вирусного генома редко проводятся в рутинной клинической практике. Кроме того, следует учитывать сезонные, гео-

графические и социально-экономические различия, разное отношение населения к вакцинации. Вирус-опосредованный миокардит может быть вызван кардиотропными вирусами, такими как аденовирусы и энтеровирусы (например, вирус Коксаки), васкулотропными вирусами (например, парвовирус B19 — PVB19), лимфотропными вирусами (например, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра и вирус герпеса 6 — HHV-6), кардиотоксическими вирусами (например, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека и вирус гриппа) и, возможно, кардиотоксическими вирусами, тропными к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (например, коронавирусы, в том числе новый коронавирус SARS-CoV-2) [8]. Эпидемиологический сдвиг от традиционных кардиотропных вирусов к PVB19 и HHV-6 стал очевидным в последние 30 лет. Однако поскольку PVB19 и HHV-6 также обнаруживаются в нормальном сердце или при других заболеваниях, было предложено считать причиной миокардита превышение порога в 500 копий вирусной ДНК на микрограмм ткани, полученной при биопсии [9]. К сожалению, в России отсутствуют валидированные тест-системы, предназначенные для количественной оценки вирусных копий в биоптатах миокарда с целью оценки репликации вируса.

Современное понимание патофизиологии вирусного миокардита в основном исходит из результатов экспериментальных исследований кардиотропных вирусов у мышей с тремя временными фазами: 1) проникновение вируса в кардиомиоциты через трансмембранный рецептор с некрозом, апоптозом и активацией врожденного иммунитета (от 1 до 7 дней) репликация вируса, активация приобретенных иммунных реакций с Т-клеточной инфильтрацией и аутоантителами (от 1 до 4 нед) очищение от вируса, либо эволюция в сторону дилатационной кардиомиопатии (от месяцев до лет) [10]. Представления о том, что неосновные кардиотропные вирусы вызывают прямое повреждение тканей или действуют в качестве триггеров иммуноопосредованного повреждения, по-прежнему вызывают сомнения. Последний механизм, вероятно, возникает при миокардите, ассоциированном с SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами [11]. Однако в настоящее время отсутствует понимание регуляторного переключения между воспалительными и репаративными реакциями в сердце в ответ на вирусную инфекцию. Кроме того, окончательно не установлены пути, определяющие переход от воспаления миокарда к хронической дисфункции желудочков, то есть не-

известно, почему при миокардите некоторые пациенты выздоравливают, а другие нет.

В контексте COVID-19 механизмы поражения сердца могут быть многофакторными и включать не только эндотелиит или миокардит, но и повреждение миокарда из-за несоответствия между потребностью в кислороде и его доставкой, микрососудистый тромбоз, системный гипервоспалительный ответ и ишемию миокарда [12].

Причиной развития миокардита признавалось применение нескольких групп фармакологических средств (нейролептики, цитостатики, салицилаты, средства иммунотерапии, вакцины) [13]. В последнее время миокардит был признан редким осложнением вакцинации от COVID-19 при использовании вакцины на основе мРНК [8]. В таких случаях вакцина не обязательно является единственной причиной и миокардит может быть вызван продвижением, реактивацией или ускорением естественно возникающего миокардита через вирусный или иммуноопосредованный механизмы [14].

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета представляет собой новый способ лечения запущенных форм рака, при котором антитела нацелены на цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4, стимулятор апоптоза клеток 1 или лиганд запрограммированной клеточной смерти 1, используются для усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа против клеток опухоли. Однако системные иммуноопосредованные нежелательные явления, в том числе потенциально угрожающий жизни миокардит, наблюдаются все чаще, особенно при использовании комбинированной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета [15].

Роль генетической предрасположенности как фактора, способствующего развитию миокардита, в настоящее время документирована, и предположительно патогенные варианты в генах, связанных со структурой и функцией кардиомиоцитов, встречаются с частотой до 16% случаев. Согласно гипотезе «двух ударов», генетический субстрат может играть решающую роль в фенотипическом исходе у пациентов, подвергшихся воздействию инфекционных или токсических факторов. Генетическое тестирование может быть рассмотрено при всех семейных формах миокардита, не только при семейной кардиомиопатии [16].

Кишечный микробиом является потенциальным фактором, модифицирующим риск развития миокардита. Миметические пептиды комменсальных кишечных бактерий могут способствовать воспалительной кардиомиопатии у генетически предрасположенных лиц [17].

Клинические проявления

Миокардит имеет разнообразные клинические проявления в зависимости от степени поражения органов [18]. При неосложненной клинической картине (сохраненная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и отсутствие желудочковых аритмий основными симптомами миокардита являются боль в груди, одышка и тахикардия. Возможно появление новой или утяжеление имевшейся сердечной недостаточности (СН), угрожающих жизни нарушений гемодинамики (молниеносный миокардит с кардиогенным шоком и тяжелое нарушение функции ЛЖ) и опасных для жизни аритмий или нарушений проводимости (устойчивые желудочковые аритмии, атриовентрикулярная блокада III степени и внезапная смерть). Нерегулярные, полиморфные желудочковые аритмии типичны для активного миокардита, а регулярные, мономорфные аритмии — для хронического миокардита [19].

В прошлом диагноз миокардита основывался на результатах эндомикардиальной биопсии, которая проводилась в основном у пациентов с умеренным или высоким риском осложнений. Применение новых инструментов, позволяющих проводить неинвазивную диагностику, привело к идентификации более широкой популяции пациентов с клинически подозреваемым миокардитом, в том числе с более благоприятным прогнозом [20].

Анализ данных итальянского регистра случаев острого миокардита показал, что у большинства пациентов заболевание протекало без осложнений, но с болью в груди в 97% и подъемами сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в 62% случаев, без летальных исходов или трансплантации сердца при наблюдении в течение 5 лет [21]. Трансплантация сердца или смерть от кардиальных причин отмечались почти исключительно у пациентов с ФВ ЛЖ < 50%, устойчивыми желудочковыми аритмиями, гемодинамической нестабильностью при поступлении в стационар или сочетанием этих проявлений. При таком осложненном течении миокардита частота смертельного исхода или трансплантации сердца составляла 10,4% через 30 дней и 14,7% через 5 лет [21]. Анализ данных многоцентрового регистра эндомикардиальной биопсии, подтверждавшей острый миокардит, продемонстрировал прогностический эффект систолической дисфункции (ФВ ЛЖ < 50%) и нарушения гемодинамики при госпитализации в отношении уровня смертности или трансплантации сердца — 27,8% в течение 60 дней среди больных с кардиогенным шоком по сравнению с 1,8% при отсутствии шока [22]. Убедительно показано прогности-

ческое значение гистологической характеристики воспаления с самым высоким риском неблагоприятного исхода при подтвержденном гигантоклеточном миокардите [23]. Также сообщалось о неблагоприятном влиянии на отдаленную выживаемость после миокардита женского пола и высокого титра антител к миокарду [24].

Гигантоклеточный миокардит всегда следует подозревать у пациентов с быстро прогрессирующей СН, кардиогенным шоком с нарушениями проводимости или без них, когда отсутствует положительная реакция на обычную терапию. Прогноз в таких случаях неблагоприятный, уровень смертности или трансплантации сердца в ближайшие 3 года составляет около 85% [25]. Однако ранняя диагностика, быстрое начало агрессивной иммуносупрессивной терапии и/или механической поддержки гемодинамики позволяют снизить риск смерти или потребности в трансплантации сердца [26].

Уровень смертности или трансплантации сердца среди больных эозинофильным миокардитом с молниеносным течением составляет более 1/4 случаев за 60 дней наблюдения [23]. Показано, что применение глюкокортикоидов в такой ситуации способно снизить внутрибольничную смертность, но данных, подтверждающих это положение, и самих рандомизированных исследований еще недостаточно [27].

У больных с саркоидозом сердца могут наблюдаться нарушения проводимости и СН. Такие пациенты относятся к группе риска внезапной смерти и им может потребоваться имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор [28].

Миокардит, связанный с COVID-19

Предполагается, что при COVID-19 миокардит встречается сравнительно редко, но почти в 40% случаев, когда он рассматривается как определенный или вероятный диагноз, это заболевание имеет молниеносное течение [11]. Гемодинамическая нестабильность, необходимость временной механической поддержки кровообращения и смертельный исход более вероятны у больных с сопутствующей пневмонией, чем при ее отсутствии [29]. У пациентов, перенесших COVID-19, в течение года после заражения риск обнаружения миокардита повышен более чем в 5 раз [30].

По-видимому, SARS-CoV-2 относится к этиологическим факторам как острого миокардита в начальную (собственно инфекционную) фазу болезни, так и подострого (в сроки от 1 до 3 мес), а также хронического постковидного миокардита, обусловленных не только персистенцией вируса в миокар-

де до 9 мес, но в первую очередь — выраженными аутоиммунными реакциями, что требует определения показаний к иммуносупрессивной терапии, ее объема и длительности [31].

Миокардит, связанный с вакцинами против COVID-19

Анализ ретроспективных данных из больших популяций показал, что после применения мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) миокардит встречался очень редко, чаще всего у мужчин в возрасте 16–29 лет (10,7 случаев на 100 000) через 1–7 дней после введения второй дозы и обычно купировался спонтанно в течение нескольких дней [32]. Согласно данным наблюдений, увеличение риска миокардита после вакцинации против COVID-19 с помощью мРНК-вакцины (например, BNT162b2 или мРНК-1273 [Moderna]) также чаще отмечалось после введения второй дозы у мальчиков-подростков и молодых мужчин. В 87% случаев симптомы миокардита разрешались к моменту выписки из стационара [33].

Миокардит, связанный с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета

Анализ данных наблюдения самой большой серии пациентов с миокардитом, связанным с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета в онкологической практике, показал раннее начало симптомов (средний интервал времени после начала терапии 34 дня) и высокую смертность (50% случаев) [34]. Растущее понимание тяжести этого осложнения, а также увеличение числа пациентов, получающих комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета, привели к рекомендациям регистрировать ЭКГ и определять уровень тропонина исходно и еженедельно в течение первых шести недель лечения, хотя еще нет убедительных доказательств эффективности и ценности такого мониторинга [35].

Диагностика

Учитывая неспецифическую и изменчивую клиническую картину у пациентов с миокардитом, визуализация сердечно-сосудистой системы играет важную роль в принятии диагностических и терапевтических решений. По данным рабочей группы Европейского общества кардиологов (ЕОК) [36] неинвазивные диагностические обследования помогают установить диагноз «клиническое подозрение на миокардит» при наличии клинических проявлений и критериев четырех категорий: 1) лабораторные исследования — электрокардиография, мониторинг ЭКГ по Холтеру и нагрузочное тестирование функцио-

нальная и структурная оценка сердца при визуализирующих исследованиях (эхокардиография (ЭхоКГ), ангиография, МРТ) детальная характеристика тканей с помощью МРТ сердца.

Стандартная трансторакальная ЭхоКГ выступает начальным методом визуализации сердца, играет определенную роль в оценке вероятности миокардита из-за ее доступности и возможности использования в качестве прикроватной техники в условиях неотложной помощи. Тем не менее, в отсутствие нарушений движения стенки, не объяснимых острой ишемией, ЭхоКГ недостаточно чувствительна для выявления воспаления, что снижает ее клиническую пользу. Эта визуализирующая методика может использоваться для динамического контроля структурных и функциональных изменений в сердце. Спекл-трекинг ЭхоКГ (speckle-tracking echocardiography), позволяет оценивать глобальную продольную и радиальную деформацию миокарда, точнее диагностировать дисфункцию ЛЖ, но имеет ограниченное применение из-за высокой стоимости.

Эксперты ЕОК рекомендовали селективную коронарную ангиографию и эндомиокардиальную биопсию всем пациентам, отвечающим диагностическим критериям клинического подозрения на миокардит [36]. Позднее консенсусом экспертов был предложен риск-ориентированный подход к диагностическому обследованию и неотложной помощи при клинически подозреваемом миокардите [37]. Предлагается выполнять эндомиокардиальную биопсию у пациентов с клиническим подозрением на миокардит и следующими признаками: кардиогенный шок или острая СН, требующая инотропной или механической поддержки кровообращения; желудочковые аритмии или атриовентрикулярная блокада второй степени Мобитц II или III степени, особенно при недавно возникших симптомах, с умеренной дилатацией ЛЖ или без нее, эозинофилия в периферической крови или связанное с ней системное воспалительное заболевание; стойкое или повторяющееся высвобождение маркеров некроза, особенно при вероятном аутоиммунном заболевании или желудочковых аритмиях и атриовентрикулярной блокаде высокой степени; СН у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. В других клинических ситуациях следует рассмотреть МРТ сердца в качестве начального диагностического теста для выявления воспаления, а эндомиокардиальная биопсия может быть рассмотрена в индивидуальном порядке в соответствии с вероятностью обнаружения излечимого расстройства [37].

Согласно мнению авторитетных отечественных исследователей, при невозможности выполнения биопсии комплексная неинвазивная диагностика позволяет с различной степенью вероятности ставить диагноз миокардита тяжелого и средне-тяжелого течения, а также проводить эффективную иммуносупрессивную терапию, отказ от которой во многих случаях не является оправданным [38].

МРТ сердца

При клиническом подозрении на миокардит МРТ сердца является ценным диагностическим инструментом и имеет самую высокую чувствительность при проведении в течение 2–3 недель от начала клинических проявлений. МРТ сердца также приносит пользу в качестве средства динамического наблюдения за развитием болезни через 6–12 месяцев. Предложенные в 2009 году МРТ-маркеры диагностики миокардита (Lake Louise Criteria) были обновлены в 2018 году путем добавления методов T2-картирования, что позволило повысить их чувствительность и специфичность для выявления активного воспалительного процесса до 88% и 96% соответственно [39].

Исключение патологии при МРТ у пациента с клинически подозреваемым миокардитом связано с хорошим прогнозом. Напротив, позднее усиление гадолиния в среднем слое межжелудочковой перегородки и низкая ФВ ЛЖ признаны сильными предикторами неблагоприятного исхода. Позднее усиление гадолиния и исчезновение отека при визуализации в динамике являются негативными предикторами по сравнению не только с полным разрешением патологического процесса, но и с одновременным сохранением позднего усиления гадолиния и отека, так как последние данные указывают на сохранение активности процесса с потенциалом для восстановления [40].

Эндомиокардиальная биопсия

Миокардит диагностируется при выявлении воспалительного инфильтрата с некрозом или дегенерацией соседних миоцитов во время гистологического исследования минимум трех образцов ткани размером 1–2 мм, полученных с помощью эндомиокардиальной биопсии. Могут быть идентифицированы такие подтипы, как лимфоцитарный, эозинофильный, гигантоклеточный миокардит и саркоидоз сердца, каждый из которых предполагает специфические прогностические и терапевтические последствия [41].

Количественные критерии воспаления были указаны в рекомендациях ЕОК 2013 г. [36], но они не были подтверждены ни в одной популяции лиц

неевропейского происхождения. Диагностическая польза эндомиокардиальной биопсии максимальна, если она проводится в течение 2-х недель после появления симптомов. Ее чувствительность может повышаться за счет увеличения количества биоптатов и проведения эндомиокардиальной биопсии под контролем визуализации или электроанатомического картирования [41]. Доступность иммуногистохимического окрашивания для характеристики воспалительных клеток приводит к увеличению положительных результатов эндомиокардиальной биопсии.

Кроме гистологической и иммуногистохимической оценки биоптатов рекомендуется анализ полимеразной цепной реакции или гибридизации *in situ* для выявления наличия вирусов, хотя причинно-следственная связь между вирусной инфекцией и повреждением сердца все еще находится в стадии изучения. Необходима стандартизация методов идентификации и количественной оценки вирусного генома [7]. Между тем присутствие вирусного генома при отсутствии воспалительных клеток не является критерием диагностики миокардита.

Другие тесты

В рутинной практике обычно оценивают такие маркеры воспаления миоцитов как скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, хотя они не являются специфическими и не обязательно увеличиваются при миокардите [18, 36]. Сердечный тропонин является более чувствительным маркером, чем креатинкиназа и ее МВ-фракция [36]. Российские эксперты рекомендуют проведение исследования уровня тропонинов I, T в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [42]. Определение уровня тропонина высокочувствительным методом является ценным инструментом, который помогает более точно определить миокардит, чем обычный тест на тропонин. Российские эксперты рекомендуют исследование уровня натрийуретических пептидов, например, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, в крови у всех пациентов с миокардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения [42]. Однако изменения этого показателя не являются специфическими для миокардита, и нормальные значения не исключают миокардит [36].

Рекомендация определять у всех пациентов с миокардитом уровень сывороточных кардиальных аутоантител, специфичных для ткани мио-

карда [42], к сожалению, невыполнима из-за отсутствия в Российской Федерации стандартизированных наборов для такого исследования.

Профилирование микро-РНК в крови и образцах эндомиокардиальной биопсии, поиск биомаркеров заболевания в масштабах всего транскриптома исследовалось с обнадеживающими результатами, но корреляция между показателями в тканях и крови отсутствовала [43]. Показано, что циркулирующая РНК, синтезированная по типу 17 хелперных Т-клеток (hsa-miR-Chr8:96) может использоваться для дифференциации пациентов с миокардитом и инфарктом миокарда [44].

Лечение

Полномасштабные проспективные контролируемые исследования по оценке эффективности лечения миокардитов и его влиянию на прогноз не проводились. Существующие рекомендации основаны только на мнении экспертов [36, 42]. Поэтому терапия миокардита включает неотложную коррекцию жизнеугрожающих состояний (рефрактерная недостаточность кровообращения, нарушения ритма и проводимости сердца), лечение хронической СН в соответствии с действующими рекомендациями [28, 45, 46], а также, при возможности, специфическое этиопатогенетическое воздействие на вирусную инфекцию и иммунное воспаление [18, 42].

Традиционная терапия

Пациентов с СН и сохраняющейся стабильностью гемодинамики рекомендуется лечить диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторами. Дополнительное лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов следует рассмотреть у пациентов с СН, сохраняющейся несмотря на адекватную терапию. Целесообразно ли рано начинать лечение пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ для уменьшения воспаления, ремоделирования и рубцевания миокарда, остается неясным.

Пациентам с СН и гемодинамической нестабильностью требуется применение инотропных средств. Их лечение должно проводиться в реанимационном отделении с возможностью применения респираторной и механической сердечно-легочной поддержки, следует рассмотреть направление таких пациентов в специализированный кардиологический центр. У пациентов с кардиогенным шоком, тяжелой дисфункцией желудочков, рефрактерной к медикаментозной терапии, могут потребоваться механическая поддержка крово-

обращения с помощью вспомогательного механического устройства или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [47].

Основные цели лечения тяжело протекающего миокардита: гемодинамическая разгрузка желудочков, адекватная системная и коронарная перфузия, устранение венозного застоя для предотвращения полиорганной дисфункции и обеспечения условий для выздоровления, трансплантации сердца или использования имплантируемого устройства вспомогательного кровообращения. Должно быть рассмотрено временное применение внутриаортальной баллонной контрпульсации, вено-артериальной ЭКМО, центробежного насоса, а также осевого роторного насоса. Использование устройств, которые уменьшают постнагрузку ЛЖ, например, экстракорпорального левожелудочкового обхода или внутриаортального левожелудочкового обхода с помощью осевого насоса, отдельно или в сочетании с ЭКМО, с большей вероятностью способствует восстановлению миокарда в сравнении с только ЭКМО [48]. В последние годы разгрузка ЛЖ с помощью чрескожно установленного осевого насоса (Impella; Abiomed) находит применение в качестве варианта лечения пациентов с кардиогенным шоком как единственная поддержка ЛЖ при сохраненной функции правого желудочка, так и в сочетании с экстракорпоральной поддержкой гемодинамики или с правосторонней установкой такого насоса. Если пациент не может быть отлучен от механической поддержки кровообращения через 2–3 недели, следует рассмотреть имплантацию устройства механической поддержки ЛЖ или трансплантацию сердца [18].

Нет конкретных рекомендаций по лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с миокардитом. После острой фазы заболевания лечение должно соответствовать действующим рекомендациям по ведению пациентов с аритмиями и применению электронных кардиологических устройств [45, 46]. Поскольку миокардит является потенциально обратимым состоянием, во время острой фазы предлагается поэтапный подход к его терапии. При полной атриовентрикулярной блокаде может потребоваться электрокардиостимуляция. Использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора следует отложить до окончания острой фазы миокардита, как правило, в течение 3–6 мес от начала заболевания при необходимости можно рассматривать применение носимого кардиовертера-дефибриллятора.

У спортсменов, участвующих в соревнованиях, физическая активность должна быть ограничена

в острой фазе миокардита и далее на период от 3 до 6 мес в зависимости от клинической тяжести и продолжительность острой фазы болезни [49]. После разрешения миокардита показана переоценка клинического состояния перед возобновлением участия в соревновательных видах спорта. Последующее наблюдение за перенесшими миокардит следует проводить каждые 6 мес [36, 42].

Специфическая терапия

После устранения таких причин эозинофилии, как влияние лекарств, паразитов ключевой терапией при эозинофильном, гигантоклеточном миокардите и саркоидозе сердца является введение иммунодепрессантов (глюкокортикоидов отдельно или вместе с азатиоприном и/или циклоспорином) [50, 51]. Нет доступной специфической терапии острого лимфоцитарного миокардита, кроме форм, ассоциированных с системными заболеваниями и терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета [36, 52].

Хотя в острой фазе миокардита у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода есть основания для иммуносупрессивной терапии, данные крупных проспективных многоцентровых исследований соответствующей направленности отсутствуют. В единичных небольших одноцентровых исследованиях у пациентов с подтвержденной эндомикардиальной биопсией вирус-негативной хронической воспалительной кардиомиопатией лечение преднизолоном и азатиоприном обеспечивало благоприятные результаты, включая значительное увеличение ФВ ЛЖ [53]. Авторы первого из них недавно сообщили об отдаленных (до 20 лет) клинических исходах у 85 пациентов, первоначально включенных в исследование TIMIC (группа А), которые сравнивали с исходами в контрольной группе пациентов, подобранных путем псевдорандомизации (статистическая методика propensity score matching) и не получавших лечения по протоколу TIMIC (группа В). В группе А иммуносупрессивная терапия снижала риск комбинации неблагоприятных исходов (сердечно-сосудистая смерть, трансплантация сердца) в 6,77 раза на фоне стойкого улучшения ФВ ЛЖ по сравнению с группой В, в которой также чаще проводилась имплантация кардиовертера-дефибриллятора [54]. Потенциальная эффективность недорогой и достаточно безопасной иммуносупрессивной терапии при специфическом применении после оценки морфомолекулярной характеристики ткани миокарда должна быть подтверждена или опровергнута в многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании.

В действующих европейских и российских рекомендациях нет указаний на широкое применение иммуносупрессивной терапии у больных с миокардитом, не показаны нестероидные противовоспалительные препараты (при отсутствии перикардита), глюкокортикоиды (исключение — аутоиммунный, эозинофильный, гранулематозный и гигантоклеточный острый миокардит). Для безопасного использования иммуносупрессивной терапии рекомендуется гистохимический анализ вирусного генома из образцов, полученных при эндомикардиальной биопсии, с целью подтверждения активного вируснегативного миокардита [36, 42]. В документе Американской кардиологической ассоциации по лечению молниеносного миокардита [55] при обоснованном подозрении на иммуноопосредованную форму миокардита рекомендуется немедленное внутривенное введение 1 г метилпреднизолона еще до выполнения эндомикардиальной биопсии или других исследований. Если будет подтвержден диагноз гигантоклеточного миокардита, следует добавить к лечению иммунодепрессанты.

В последнее время предложено эмпирическое лечение внутривенным введением глюкокортикоидов у пациентов с кардиогенным шоком или острым миокардитом, осложненным СН, желудочковыми аритмиями или атриовентрикулярной блокадой высокой степени [18]. Поддерживающая терапия глюкокортикоидами целесообразна у больных с эозинофильным или гигантоклеточным миокардитом, саркоидозом сердца или подтвержденным аутоиммунным расстройством. В редких случаях, когда выявляются энтеровирус, цитомегаловирус или аденовирус, иммуносупрессивная терапия может быть отменена [56]. У пациентов с положительным результатом исследования на PVB19 или HHV-6 поддержание иммуносупрессии зависит от первоначальной реакции на терапию и вирусной нагрузки [9, 18].

Альтернативные методы лечения конкретных состояний у пациентов с вирус-негативной или аутоиммунной воспалительной кардиомиопатией включают удаление аутоантител (иммуноадсорбция) с последующей внутривенной иммуноглобулинотерапией [57]. Такое лечение в настоящее время оценивается в крупном многоцентровом исследовании с участием пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Внутривенная иммуноглобулинотерапия обычно используется в педиатрии, но применение такого лечения у взрослых с лимфоцитарным миокардитом было ограниченным.

Недостаточно данных для поддержки противовирусной терапии острого миокардита. Благоприятные эффекты лечения интерфероном с элиминацией вируса и улучшением функционального класса СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации были показаны только при хронической воспалительной кардиомиопатии, обусловленной аденовирусом, энтеровирусом и PVB19, подтвержденной с помощью эндомикардиальной биопсии [7]. Лечение препаратами против вируса герпеса можно рассмотреть у больных с вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом или инфекции HHV-6 [58]. Может ли использоваться комбинация противовирусной и иммуносупрессивной терапии у некоторых пациентов с вирус-положительной воспалительной кардиомиопатией на определенной стадии заболевания еще предстоит установить.

Продолжающиеся клинические исследования оценивают у пациентов с острым миокардитом, осложненным СН или кардиогенным шоком, роль высоких доз метилпреднизолона (The Myocarditis Therapy with Steroids trial — MYTHS); антагониста рецептора интерлейкина-1 анакинра (The Anakinra versus Placebo for the Treatment of Acute Myocarditis — ARAMIS) при исключении пациентов с нестабильной гемодинамикой; и абатацепта (белок, селективно модулирующий ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов) для лечения миокардита, связанного с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета (Abatacept for the Treatment of Immune-Checkpoint Inhibitors Induced Myocarditis — ACHLYS) [59].

Заключение

Миокардит продолжает оставаться менее изученной патологией по сравнению с другими распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Разнообразие клинических проявлений миокардита, различные критерии его гистологической и визуализирующей диагностики затрудняют определение полезных терапевтических вмешательств.

В настоящее время остро актуальны исследования с целью установления факторов, которые определяют прогрессирование острого вирусного миокардита до аутоиммунной кардиомиопатии. Необходимы стандартизация и интеграция эндомикардиальной биопсии, визуализации, лабораторных и клинических критериев для лучшего понимания фенотипа и оптимизации ведения пациентов с миокардитом. Новые методы диагностики, включая секвенирование отдельных клеток,

связанное с глубоким клиническим фенотипированием, нужны для выявления новых мишеней, потенциально поддающихся терапевтическому воздействию. Необходимы проспективные многоцентровые исследования роли генетики в восприимчивости к миокардиту, чтобы выявить ее влияние на тяжесть заболевания и отдаленные исходы.

Требуется определение показаний к иммуносупрессивной терапии постковидного миокардита, ее объема и длительности. Важное значение для общественного здравоохранения имеет понимание патогенеза миокардита, индуцированного мРНК-вакциной. Настоятельно необходимо лучшее понимание повреждения сердца, связанного с терапией ингибиторами контрольных точек иммунитета

в онкологии, определение предрасположенности к такому миокардиту и выявление биомаркеров для его ранней диагностики.

Необходимы клинические исследования вариантов лечения миокардита, которые объединяют знания генетики, анализ тканей на уровне отдельных клеток и визуализацию сердца с установлением фенотипа пациентов для разработки стандартных схем лечения больных с острым миокардитом, обеспечивающих снижение бремени миокардита для общества.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lampejo T., Durkin S.M., Bhatt N., Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e505–e510. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0121
- Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A., Strumfa I. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2104. DOI: 10.3390/diagnostics12092104
- Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158–3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
- Gargano J.W., Wallace M., Hadler S.C. et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977–982. DOI: 10.15585/mmwr.mm7027e2
- Sexson Tejtel S.K., Munoz F.M., Al-Ammouri I. et al. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2022;40(10):1499–1511. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.11.074
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178–189. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001
- Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(3):169–193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
- Block J.P., Boehmer T.K., Forrest C.B. et al. Cardiac Complications After SARS-CoV-2 Infection and mRNA COVID-19 Vaccination — PCORnet, United States, January 2021–January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(14):517–523. DOI: 10.15585/mmwr.mm7114e1
- Elsanhoury A., Kühl U., Stautner B. et al. The Spontaneous Course of Human Herpesvirus 6 DNA-Associated Myocarditis and the Effect of Immunosuppressive Intervention. *Viruses*. 2022;14(2):299. DOI: 10.3390/v14020299
- Schultheiss H.P., Baumeier C., Aleshcheva G. et al. Viral Myocarditis—From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med*. 2021;10(22):5240. DOI: 10.3390/jcm10225240
- Ammirati E., Lupi L., Palazzini M. et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation*. 2022;145(15):1123–1139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817
- Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020;253:117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723
- Nguyen L.S., Cooper L.T., Kerneis M. et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat Commun*. 2022;13(1):25. DOI: 10.1038/s41467-021-27631-8
- Pillay J., Gaudet L., Wingert A. et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ*. 2022;378:e069445. DOI: 10.1136/bmj-2021-069445
- Nasca V., Barretta F., Corti F. et al. Association of immune-related adverse events with the outcomes of immune checkpoint inhibitors in patients with dMMR/MSI-H metastatic colorectal cancer. *J Immunother Cancer*. 2023;11(1):e005493. DOI: 10.1136/jitc-2022-005493
- Lota A.S., Hazebroek M.R., Theotokis P. et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. *Circulation*. 2022;146(15):1123–1134. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA
- Wang J., Zhang X., Yang X. et al. Revitalizing myocarditis treatment through gut microbiota modulation: unveiling a promising therapeutic avenue. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1191936. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1191936

18. Ammirati E., Moslehi J.J. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*. 2023;329(13):1098–1113. DOI: 10.1001/jama.2023.3371
19. John L.A., Divakaran S., Tedrow U. Phase of Disease Matters: Inflammation, Scar, and Ventricular Arrhythmias in Lymphocytic Myocarditis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(3):327–329. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.11.013
20. Čiháková D., Shi Y., Adhikari B. et al.; Workshop Speakers. Meeting the Challenges of Myocarditis: New Opportunities for Prevention, Detection, and Intervention—A Report from the 2021 National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *J Clin Med*. 2022;11(19):5721. DOI: 10.3390/jcm11195721
21. Ammirati E., Cipriani M., Moro C. et al.; Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation*. 2018;138(11):1088–1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319
22. Greulich S., Seitz A., Müller K.A.L. et al. Predictors of Mortality in Patients With Biopsy-Proven Viral Myocarditis: 10-Year Outcome Data. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e015351. DOI: 10.1161/JAHA.119.015351
23. Ammirati E., Veronese G., Brambatti M. et al. Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):299–311. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.063
24. Baritussio A., Schiavo A., Basso C. et al. Predictors of relapse, death or heart transplantation in myocarditis before the introduction of immunosuppression: negative prognostic impact of female gender, fulminant onset, lower ejection fraction and serum autoantibodies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(6):1033–1044. DOI: 10.1002/ejhf.2496
25. Montero S., Abrams D., Ammirati E. et al. Fulminant myocarditis in adults: a narrative review. *J Geriatr Cardiol*. 2022;19(2):137–151. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2022.02.006
26. Bang V., Ganatra, Shah S.P. et al. Management of Patients With Giant Cell Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(8):1122–1134. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.074
27. Collini V., Burelli M., Favaretto V. et al. Eosinophilic myocarditis: comprehensive update on pathophysiology, diagnosis, prognosis and management. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023 May 10. DOI: 10.23736/S2724-5683.23.06287-7
28. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
29. Bemtgen X., Kaier K., Rilinger J. et al. Myocarditis mortality with and without COVID-19: insights from a national registry. *Clin Res Cardiol*. 2022 Dec 24:1–7. DOI: 10.1007/s00392-022-02141-9
30. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C. et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):839–844. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.12.003
31. Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A. et al. Subacute and chronic post-covid myoendocarditis: clinical presentation, role of coronavirus persistence and autoimmune mechanisms. *Cardiology*. 2021;61(6):11–27. Russian (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
32. Witberg G., Barda N., Hoss S. et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2132–2139. DOI: 10.1056/NEJMoa2110737
33. Wong H.L., Hu M., Zhou C.K. et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. *Lancet*. 2022;399(10342):2191–2199. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00791-7
34. Salem J.E., Manouchehri A., Moey M. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1579–1589. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30608-9
35. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–4126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
36. Caforio A.L., 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):2636–2648,2648a–2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs210
37. Conti N., Ammirati E., Tedeschi A. et al. Recent highlights on myocarditis, cardiovascular complications of COVID-19, and cardiomyopathies from the International Journal of Cardiology: Heart & Vasculature. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101154. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101154
38. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P. et al. Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):2637. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П. и др. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2637). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2637
39. Luetkens J.A., Faron A., Isaak A. et al. Comparison of Original and 2018 Lake Louise Criteria for Diagnosis of Acute Myocarditis: Results of a Validation Cohort. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2019;1(3):e190010. DOI: 10.1148/ryct.2019190010

- 16 Канорский С. Г., Мамедов М.Н.
Миокардит: мнения экспертов и возможные пути новых исследований
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-5-16
-
40. Aquaro G.D., Ghebru Habtemicael Y., Camastra G. et al. "Cardiac Magnetic Resonance" Working Group of the Italian Society of Cardiology. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2439–2448. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1061
41. Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A. et al. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(9):2104. DOI: 10.3390/diagnostics12092104
42. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(11):4790. Russian [Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26 (11):4790]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4790
43. Lewandowski P., Gotawski M., Baron M. et al. A Systematic Review of miRNA and cfDNA as Potential Biomarkers for Liquid Biopsy in Myocarditis and Inflammatory Dilated Cardiomyopathy. *Biomolecules.* 2022;12(10):1476. DOI: 10.3390/biom12101476
44. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H. et al. A Novel Circulating MicroRNA for the Detection of Acute Myocarditis. *N Engl J Med.* 2021;384(21):2014–2027. DOI: 10.1056/NEJMoa2003608
45. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
46. Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021;42(35):3427–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab364
47. Vishram-Nielsen J.K.K., Foroutan F., Rizwan S. et al. Patients with fulminant myocarditis supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis of short-term mortality and impact of risk factors. *Heart Fail Rev.* 2023;28(2):347–357. DOI: 10.1007/s10741-022-10277-z
48. Tschöpe C., Van Linthout S., Klein O. et al. Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *J Cardiovasc Transl Res.* 2019;12(2):116–123. DOI: 10.1007/s12265-018-9820-2
49. PellICCIA A., Solberg E.E., Papadakis M. et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 2019;40(1):19–33. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy730
50. Funaki T., Saji M., Murai T. et al. Combination Immunosuppressive Therapy for Giant Cell Myocarditis. *Intern Med.* 2022;61(19):2895–2898. DOI: 10.2169/internalmedicine.9112-21
51. Rosario K.F., Brezitski K., Arps K. et al. Cardiac Sarcoidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(12):171–182. DOI: 10.1007/s11882-022-01046-x
52. Raschi E., Rossi S., De Giglio A. et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Guide for Clinicians. *Drug Saf.* 2023 Jun 21. DOI: 10.1007/s40264-023-01320-5 Online ahead of print
53. De Luca G., Campochiaro C., Sartorelli S. et al. Therapeutic strategies for virus-negative myocarditis: a comprehensive review. *Eur J Intern Med.* 2020;77:9–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.050
54. Chimenti C., Russo M.A., Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial. *Eur Heart J.* 2022;43(36):3463–3473. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac348
55. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C. 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
56. Veronese G., Ammirati E., Brambatti M. et al. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(7):1277–1280. DOI: 10.1002/ejhf.1738
57. Bian R.T., Wang Z.T., Li W.Y. Immunoabsorption treatment for dilated cardiomyopathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(26):e26475. DOI: 10.1097/MD.00000000000026475
58. Basso C. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2022;387(16):1488–1500. DOI: 10.1056/NEJMra2114478
59. Ammirati E., Bizzi E., Veronese G. et al. Immunomodulating Therapies in Acute Myocarditis and Recurrent/Acute Pericarditis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:838564. DOI: 10.3389/fmed.2022.838564

Гипоответ на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших острый коронарный синдром

Друк И. В.¹, Юхина Ю. Е.^{1,2}, Кореннова О. Ю.^{1,2}, Савченко М. В.^{1,2}

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

² Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Друк Инна Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Юхина Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий дневным стационаром, врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер. Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-9178-2041

Кореннова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; главный врач, Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8047-5521

Савченко Марина Владимировна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий кардиологическим отделением № 1, врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8637-9784

Цель исследования — изучить частоту гипоответа на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена после острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочном наблюдении.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1500 пациентов, поступивших на наблюдение кардиолога после ОКС. В анализ были включены данные пациентов, не получавших статины до развития ОКС (400 пациентов; средний возраст — $63,42 \pm 9,64$ лет, мужчин среди них — 286 (71,5 %)). Нарушения углеводного обмена (НУО), уста-

новленные согласно критериям ВОЗ и Российской ассоциации эндокринологов, имелись в анамнезе у 124 пациентов (сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) — у 71 пациента; преддиабет — у 53 человек). Всем пациентам была назначена высокодозовая терапия статинами, а именно аторвастатин (40 мг и более в сутки). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) оценивался исходно и через 1 месяц терапии. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ЛПНП $<15\%$ от исходного уровня в течение 1 месяца терапии. Субоптимальный ответ определялся

как снижение ЛПНП через 1 месяц терапии менее чем на 50 %.

Результаты. Частота наблюдения гипоответа составила 26,75 % (n=107). В зависимости от анамнеза нарушений углеводного обмена (СД 2 типа, преддиабет) пациенты были распределены на 2 группы: группа 1 (НУО, n=124), группа 2 (без НУО, n=276). Через 1 месяц наблюдения в общей группе частота гипоответа составила 26,75 %. В группе 1 и группе 2 частота гипоответа на терапию статинами составила 25,81 % и 27,54 % соответственно (p=0,719). Частота субоптимального ответа в группе НУО — 56,45 %. Для пациентов с НУО и гипоответом на статины характерен более низкий исходный уровень ЛПНП.

Заключение. Абсолютное большинство пациентов с НУО после ОКС не достигают целевого уровня снижения ЛПНП после высокоинтенсивной терапии статинами в течении 1 месяца. Гипоответ на статины регистрируется в этой группе в четверти случаев. Более низкий

исходный уровень ЛПНП повышает вероятность гипоответа на статины.

Ключевые слова: статины, гипоответ, сахарный диабет 2 типа, преддиабет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 18.11.2023

Принята: 05.02.2024

 BY 4.0



Для цитирования: Друк И. В., Юхина Ю. Е., Кореннова О. Ю., Савченко М. В. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших острый коронарный синдром. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12(41): 17-25. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-17-25

Hyporesponse to statin therapy in patients with carbohydrate metabolism disorders following acute coronary syndrome

Druk I. V.¹, Yukhina Y. Ye.^{1,2}, Korenova O. Yu.^{1,2}, Savchenko M. V.^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

² Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia.

AUTHORS:

Inna V. Druk, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Yulia Ye. Yukhina, Assistant, Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; Head of Day Hospital, cardiologist, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9178-2041

Olga Yu. Korenova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University; Chief Physician, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8047-5521

Marina V. Savchenko, Assistant, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University; Head of Cardiology Department No. 1, cardiologist, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8637-9784

The aim of the study was to investigate the frequency of hyporesponse to statin therapy among patients with impaired carbohydrate metabolism after acute coronary syndrome (ACS) in short-term follow-up.

Methods. A retrospective analysis of the medical records of 1500 patients admitted for cardiologic follow-up after ACS was performed. The data of patients who did not receive statins before the development of ACS (400 patients; mean age — 63.42±9.64 years, including 286 (71.5%) men) were included in the analysis. Carbohydrate metabolism disorders (CMD) according to WHO and Russian Association of Endocrinologists criteria were present in 124 patients (type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) — in 71

patients; prediabetes — in 53 patients). All patients were prescribed high-dose statin therapy, namely atorvastatin (40 mg or more daily). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was assessed at baseline and after 1 month of therapy. Hyporesponse to statins was defined as the percentage reduction in LDL cholesterol of <15% from baseline during 1 month of therapy. Suboptimal response was defined as an LDL reduction of less than 50% after 1 month of therapy.

Results. The frequency of hyporesponse was 26.75% (n=107). Depending on the history of carbohydrate metabolism disorders (type 2 DM, prediabetes), patients were divided into 2 groups: group 1 (CMD, n=124), group

2 (without CMD, n=276). After 1 month of follow-up in the total group, the rate of hyporesponse was 26.75%. In group 1 and group 2, the rate of hyporesponse to statin therapy was 25.81 % and 27.54 %, respectively (p=0.719). The frequency of suboptimal response in the CMD group was 56.45 %. Patients with CMD and hyporesponse to statins were characterized by lower baseline LDL levels.

Conclusion. The absolute majority of patients with CMD after ACS do not achieve the LDL-lowering goal after 1 month of high-intensity statin therapy. Hyporesponse to statins is seen in a quarter of this group. Lower baseline LDL levels increase the likelihood of hyporesponse to statins.

Keywords: statins, hyporesponse, type 2 diabetes mellitus, prediabetes.

Conflict of interests: none declared.

Received: 18.11.2023

Accepted: 05.02.2024

For citation: Druk I.V., Yukhina Y.Ye., Korennova O.Yu., Savchenko M.V. Hyporesponse to statin therapy in patients with carbohydrate metabolism disorders following acute coronary syndrome. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024. 12(41): 17-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-17-25

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия
апоВ	— аполипротеин
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
НУО	— нарушения углеводного обмена
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	— сахарный диабет

СН	— сердечная недостаточность
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ОКС	— острый коронарный синдром
ФВ	— фракция выброса
ФК	— функциональный класс
ФР	— факторы риска
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа растет с угрожающей скоростью во всем мире. СД 2 типа как распространенное и тяжелое заболевание ложится значительным бременем на пациентов, их семьи и систему здравоохранения. СД 2 типа является значительным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность (СН). У пациентов с СД 2 типа риск развития ССЗ в 2–4 раза выше, чем у пациентов без диабета [1]. Преддиабет выступает независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований было установлено, что у пациентов с уровнем гликемии 6,1–7,0 ммоль/л риск развития ИБС выше на 17 %, а у лиц с гликемией 5,6–6,1 ммоль/л на 11 %, чем у пациентов с гликемией <5,6 ммоль/л [3]. Согласно актуальным рекомендациям, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска терапией первого выбора является высокоинтенсивная терапия статинами с достижением целевого уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на ≥ 50 % от исходного уровня с достижением целевых значений < 1,4 ммоль/л [4]. Действительно «нет больше "гипотезы о роли ХС ЛПНП", но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛПНП имеет причинно-следственную связь с ССЗ атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровней ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипротеин В (апоВ), приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности» [4]. Некоторые данные позволяют предполагать, что применение статинов может быть связано с предотвращением СН у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) [5, 6]. Преимущества терапии статинами в плане влияния на прогноз СН остаются спорными. Продолжение изучения роли статинов в профилактике возникновения СН или предотвращение ее прогрессирования тем более вызывают интерес ввиду того, что существует различный гипополипидемический ответ на прием препаратов. Так, в недавнем ретроспективном обсервационном исследовании (период наблюдения — 4,4 года) было показано, что гипо-

ответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) [7]. В этом наблюдении было показано, что гипоответ на статины реже наблюдался у пациентов с дислипидемией и среди пациентов с СД 2 типа. Оценка распространенности гипоответа на терапию статинами среди пациентов нарушениями углеводного обмена после ОКС может быть первым этапом оценки клинического значения этого феномена в отношении развития СН и шагом к оптимизации липидснижающей терапии.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ карт пациентов, перенесших ОКС, поступивших на амбулаторный этап кардиореабилитации. В период с 01.01.2020 по 01.01.2021 г. 1500 пациентов, перенесших ОКС и стентирование коронарных артерий, поступили под наблюдение в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров. Пациентам назначались медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию статинами, бета-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретики. Критерии включения в анализ: перенесенный ОКС давностью не более 1 месяца, отсутствие приема статинов до сердечно-сосудистого события, отсутствие противопоказаний для назначения статинов. Критерии исключения: прием статинов в любых терапевтических дозах до произошедшего сердечно-сосудистого события, неполноценность информации по данным амбулаторных карт. Изучаемые параметры включали: ХС ЛПНП, повторные сердечно-сосудистые события, СН. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике наших учреждений. Прием аторвастатина был начат в течение 24 часов после стентирования коронарных артерий. Выбор дозы аторвастатина осуществлялся лечащим врачом. Уровень ЛПНП измеряли при поступлении и через 1 месяц после начала терапии статинами у всех пациентов. Гипоответ на статины определялся как процентное снижение уровня ХС ЛПНП <15 % от исходного уровня до 1 месяца после начала приема статинов. Статины высокой интенсивности были определены как аторвастатин ≥ 40 мг.

Все анализы проводились с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Russia). При распределении отличном от нормального данные записывались как медиана (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ), при нормальном законе распределения — как среднее в выборке и среднеквадратичное отклонения. При сравнении двух независимых выборок по количественному при-

знаку использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 для независимых выборок. Во всех случаях критический уровень p принимался < 0,05.

Результаты

В соответствии с критериями включения/исключения в ретроспективный анализ были включены данные 400 пациентов (средний возраст — $63,42 \pm 9,64$ лет, мужчины — 286 [71,5 %]). Более 50 % пациентов перенесли ИМ. Практически во всех случаях была выполнена реваскуляризация коронарных артерий. Большинство пациентов имели АГ — 383 человека (95,75 %). Более половине пациентов выставлен диагноз СН — 269 человек (67,25 %), с превалированием сохраненной фракции выброса (ФВ), функциональный класс (ФК) 2 (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика группы

Признак	Параметры
Возраст, лет	63,42±9,64 лет
Мужской пол	286/71,5
ИМ	296/74
Нестабильная стенокардия	104/26
Процедуры реваскуляризации	384/96
Аорто-коронарное шунтирование	35/9
Стентирование	349/91
АГ	383/95,75
Фибрилляция предсердий	40/10
Наджелудочковые нарушения ритма	79/19,75
Желудочковые нарушения ритма	74/18,5
Синдром слабости синусового узла	3/0,75
Нарушение проводимости по типу атриовентрикулярной, синоартериальной блокады	16/4
Нарушение проведения по ножкам пучка Гиса	50/12,5
Хроническая СН (ХСН), всего	269/67,25
ХСН с сохраненной ФВЛЖ	188/69,88
ХСН со сниженной ФВЛЖ	16/5,94
ХСН с промежуточной ФВЛЖ	65/24,16
1 ФК	98/36,43
2 ФК	146/54,27
3 ФК	25/9,29
СД 2 типа	71/17,75
Преддиабет	53/13,25

Примечание. Данные представлены как N (%) или среднее \pm стандартное отклонение.

Всем пациентам назначались антиагрегантная и гиполипидемическая терапия в виде аторвастатина. Большинство пациентов принимали бета-адреноблокаторы (89,75 %), ингибиторы РААС, большая часть из которых были ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

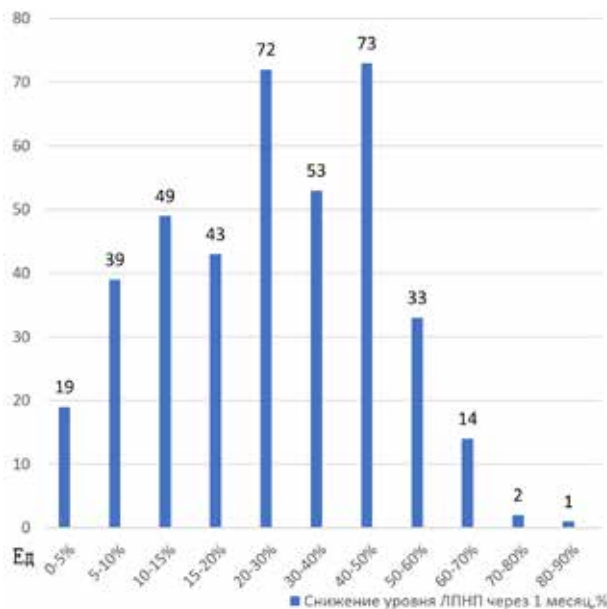


Рис. 1. Распределение процентного изменения уровня ХС ЛПНП у всех испытуемых через 1 месяц

(75,25 %), диуретики получали 18,25 % пациентов. Показатель ХС ЛПНП оценивался на старте терапии на основании медицинской документации, вы-

данной пациентам при выписке из круглосуточных стационаров и повторно через 1 месяц. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛПНП <15 % от исходного уровня в течение 1 месяца после лечения статинами. При анализе ХС ЛПНП в общей группе распространенность гипоответа через 1 месяц терапии составила 26,75 % (107/400) (рис. 1). Большинство составляли мужчины (n=71; 66,35 %). Исходный уровень ХС ЛПНП среди пациентов с гипоответом на статины составлял 2,66 ммоль/л (2,2; 3,3) и был ниже, чем у пациентов с большим снижением ХС ЛПНП (3,3 (2,5; 4,0); p=0,000).

Нарушения углеводного обмена имелись в анамнезе у 124 пациентов (31,00 %; группа 1), нарушения углеводного обмена (НУО) отсутствовали у 276 пациентов (группа 2). Пациенты с НУО были старше и имели больший индекс массы тела (ИМТ) (табл. 2).

Исходный уровень общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) не различался между группами (табл. 3). Через 1 месяц у пациентов в группе 1 наблюдался более высокий уровень ТГ, и чаще

Таблица 2

Клиническая характеристика групп пациентов

Признак	Группа 1, n=124	Группа 2, n=276	p
Возраст, лет	64,99±8,25	62,72±10,14	0,024
ИМТ, кг/м ²	30,05±5,36	28,33±4,86	0,002
Мужской пол	77 (62,1)	209 (75,7)	0,005
ИМ	40 (32,26)	84 (30,44)	0,715
Процедуры реваскуляризации	117/94,35	268 (97,10)	0,181
Аорто-коронарное шунтирование	12/10,25	12 (4,48)	0,038
Стентирование	112/84,67	256 (95,52)	0,407
АГ	121 (97,58)	262 (94,93)	0,224
Фибрилляция предсердий	14 (11,29)	26 (9,42)	0,564
Ожирение/избыточная масса тела	102 (82,26)	215 (77,9)	0,320
ХСН, всего	85/68,54	181 (65,58)	0,561
ХСН с сохраненной ФВЛЖ	60/70,58	140 (77,34)	0,665
ХСН со сниженной ФВЛЖ	1/1,17	11 (6,08)	0,085
ХСН с промежуточной ФВЛЖ	24/28,23	30 (16,57)	0,022
1 ФК	31/36,47	68 (37,57)	0,938
2 ФК	50/58,82	94 (51,93)	0,227
3 ФК	4/4,70	17 (9,39)	0,224
ФВЛЖ (%)	57,5 (50; 64)	57 (51,8; 63)	0,598
Аторвастатин, 40 мг	8 (6,45)	7 (3,26)	0,057
Аторвастатин, 80 мг	116 (93,54)	269 (96,74)	0,057
В-блокатор	117 (94,35)	243 (88,04)	0,052
иАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина	118 (95,16)	257 (93,12)	0,434
Блокатор медленных кальциевых каналов	34 (37,42)	60 (21,74)	0,215
Диуретики	26 (20,97)	47 (17,03)	0,346
ДАРТ, двойная антитромбоцитарная терапия	110 (88,70)	250 (90,58)	0,564
Пероральный антикоагулянт	14 (11,29)	26 (9,42)	0,564
Метформин	66 (53,22)	-	-
Гликлазид	58 (46,77)	-	-
Инсулин	22 (17,74)	-	-

Примечание. Данные представлены как N (%) или среднее ± стандартное отклонение.

Характеристика липидного обмена исходно и ответ на терапию статинами в группах

Признак	Группа 1, n=124	Группа 2, n=276	p
Уровни липидов исходно			
Общий ХС, ммоль/л	4,79 (4,0;5,56)	4,7 (4,0; 5,58)	0,881
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,48; 3,80)	3,15 (2,5; 3,91)	0,639
ТГ, ммоль/л	1,65 (1,1; 2,30)	1,50 (1,09; 2,0)	0,095
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,92; 1,22)	1,10 (0,90; 1,36)	0,096
Гипертриглицеридемия	53 (42,7)	95 (34,4)	0,111
Уровни липидов через 1 месяц			
Общий ХС, ммоль/л	3,78 (3,20;4,50)	3,80 (3,32; 4,21)	0,535
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,10 (1,62; 2,62)	2,20 (1,80; 2,60)	0,226
ТГ, ммоль/л	1,41 (1,10; 1,90)	1,40 (0,99; 1,60)	0,023
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,80; 1,17)	1,03 (0,90; 1,20)	0,069
Гипертриглицеридемия	37 (29,8)	56 (20,3)	0,036
ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л	13 (10,48)	17 (6,16)	0,129
Снижение уровня ХС ЛПНП через 1 месяц терапии			
0-5 %	3 (2,42)	15 (5,43)	0,179
5-10 %	14 (11,29)	25 (9,06)	0,486
10-15 %	15 (12,09)	36 (13,04)	0,793
15-20 %	9 (7,26)	32 (11,59)	0,186
20-30 %	27 (21,77)	47 (17,03)	0,258
30-40 %	17 (13,71)	35 (12,68)	0,777
40-50 %	17 (13,71)	54 (19,56)	0,156
50-60 %	14 (11,29)	21 (7,61)	0,228
60-70 %	8 (6,45)	8 (2,89)	0,093
70-80 %	0	2 (0,72)	0,854
80-90 %	0	1 (0,36)	0,681
≥50 %	22 (17,74)	29 (10,51)	0,045
ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП на ≥50 %	29 (23,39)	45 (16,30)	0,092

Примечание. Данные представлены как N (%) или медиана (интерквартильный размах).

регистровалась гипертриглицеридемия. Через 1 месяц наблюдения уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л был зарегистрирован у меньшинства пациентов обеих групп, достижение цели гиполипидемической терапии (ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП на ≥50 %) в группе 1 и группе 2 было зафиксировано с одинаковой частотой (23 % и 16 % соответственно; $p=0,092$). Гипоответ на статины был зарегистрирован у 32 пациентов группы 1 (25,81 %) и у 76 пациентов группы 2 (27,54 %; $p=0,719$). Субоптимальный ответ (< 50 % снижения ЛПНП) наблюдался у каждого второго пациента с НУО (56,45 %) и в 39,13 % случаев в группе 2 ($p=0,405$).

В группе 1 среди гипореспондеров исходный уровень ХС ЛПНП составил 2,7 (2,1; 3,30) ммоль/л и был достоверно ниже, чем среди ответчиков (3,28 ммоль/л (2,7; 3,9), $p=0,006$). Закономерно, что уровень общего ХС был также ниже (4,1 (3,5; 4,83) и 5,0 (4,2; 5,7) соответственно; $p=0,001$). В группе 1 частота применения аторвастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг/сут не различа-

лась между ответчиками и гипореспондерами. Так, аторвастатин 40 мг применялся у 12,5 % гипореспондеров и у 4,35 % ответчиков ($p=0,230$). В группе 2 среди гипореспондеров исходный уровень ХС ЛПНП составил 2,6 (2,27; 3,19) ммоль/л и был также достоверно ниже, чем у ответчиков (3,4 ммоль/л (2,80; 4,09)), $p=0,000$. В группе 2 среди гипореспондеров чаще применялся аторвастатин 40 мг (7,89 % и 2,0 %, соответственно, $p=0,001$).

Обсуждение

Достижение целевых значений липидного спектра направлено на снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза. Установлено, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) снижают частоту ИБС у пациентов с диагностированными ССЗ и без них [8, 9]. Многочисленные данные позволяют предполагать, что применение статинов может быть связано с предотвращением СН у пациентов после ОКС [10]. Результаты крупного метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ)

($n=132\,568$, средний возраст — 63 года, 29 % женщин) продемонстрировали, что терапия статинами связана со снижением риска госпитализации с СН [11]. Объединенный анализ данных выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, и уменьшение частоты ИМ на фоне приема статинов [12]. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании в группе пациентов с фибрилляцией предсердий показано снижение риска СН, смерти, связанной с СН, и смертности от всех причин независимо от уровня холестерина ЛПНП [13]. В то же время наблюдательное исследование с использованием данных, полученных из шведского общенационального реестра ИМ продемонстрировало, что пациенты с большим снижением уровня ХС ЛПНП (1,85 ммоль/л) по сравнению с меньшим снижением (0,36 ммоль/л) имели более низкие коэффициенты риска для всех оцениваемых исходов и, в частности, для госпитализации по поводу СН (ОР: 0,73; 95% ДИ 0,63–0,85) [14]. Одно РКИ пациентов с ОКС и дислипидемией показало, что госпитализация по поводу СН была существенно снижена в группе интенсивной терапии (питавастатин + эзетимиб) по сравнению с монотерапией питавастатином [15]. Эксперты ESC рекомендуют использовать статины для профилактики СН у лиц высокого риска [16].

Как известно, существует большая вариабельность ответа на статины, а также в % снижения уровня ХС ЛПНП. По данным российского регистра (РЕГИОН-ИМ) пациентов с ИМ достижение ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л на фоне гипоплипидемической терапии было в 23 % случаев. Причем среди получавших монотерапию статинами целевой уровень ХС был достигнут у 21 %, а среди получавших комбинированную терапию статин + эзетимиб — у 44 %. [17]. Кроме того, в другом европейском исследовании, несмотря на применение высокоинтенсивной монотерапии статинами, у более половины пациентов, госпитализированных с ОКС, у 82,9 % из них не были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП [18]. Механизмами, повышающими сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов, могут быть не только более высокие уровни ЛПНП, но и снижение плейотропного эффекта, такого как противовоспалительный [19, 20].

В ретроспективном наблюдательном исследовании (период наблюдения — 4,4 года) было показано, что гипоответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после ИМ [7]. В исследовании Кувата Н. и соавт. было показано, что исходный уровень зрелого PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа) связан с гипореактивностью на статины. Это позволяет предположить, что зрелый PCSK9 может быть потенциа-

льной детерминантой гипореактивности на статины [21]. Опосредованное статинами повышение уровня циркулирующей PCSK9 может способствовать воспалению и ухудшать проницаемость эндотелия, включая выработку оксида азота [22]. Поскольку системное воспаление — известный компонент патогенеза СН, опосредованный повышенной экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и продукцией активных форм кислорода [23], неблагоприятный профиль воспалительной активности может быть еще одним фактором возникновения СН у гипореспондеров к статинам. По некоторым данным циркулирующий уровень PCSK9 является значимым предиктором комбинированной конечной точки, смерти от всех причин и госпитализации пациентов с СН [24].

Возможными детерминантами недостаточного ответа на статины могут быть и другие индивидуальные особенности, включая возраст, пол, массу тела, курение сигарет, воспаление, хроническое заболевание почек, СД, исходные уровни липидов и некие генетические вариации [25–27].

В нашем наблюдении гипоответ (снижение ХС ЛПНП ≤ 15 %) на высокодозовую терапию аторвастатином регистрировался в 28 % случаев среди пациентов после ОКС и реваскуляризации коронарных артерий через 1 месяц терапии. Частота гипоответа, зарегистрированная в нашем наблюдении, была выше, чем в предыдущем исследовании Tsuda К. и соавт. (2020). Согласно результатам японского исследования на фоне терапии статинами в 15,2 % случаев (77/505) наблюдался гипоответ [7]. Так же мы не получили свидетельств большей частоты гипоответа или субоптимального ответа на статины в группе пациентов с НУО. В группе пациентов с НУО и в группе 2 среди гипореспондеров регистрировался значимо более низкий исходный уровень ХС ЛПНП, что согласуется с результатами предыдущих исследований [7, 18].

Заключение

По данным ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении после ОКС и имеющих нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, преддиабет), установлен гипоответ на терапию статинами в 25,81 % случаев, субоптимальный ответ на статины в 56,45 % случаев. Мы не получили свидетельства большей частоты развития гипоответа и субоптимального ответа на терапию статинами в группе пациентов с НУО в сравнении с пациентами без НУО. У гипореспондеров с НУО регистрировался значимо более низкий исходный уровень ЛПНП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 11th is. M., 2023. Russian [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М., 2023]. DOI: 10.14341/DM13042
- Wilson ML. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017 Dec;52 (4):665-677. DOI: 10.1016/j.cnur.2017.07.011
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
- ESC/EAS 2019 Recommendations for the treatment of dyslipidemia: modification of lipids to reduce cardiovascular risk, 2019. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3826. Russian [Рекомендации ESC/EAS 2019 г. по частным дислипидемиям: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3826
- Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K. et al. Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 14;7(6):e007524. DOI: 10.1161/JAHA.117.007524.
- Poloczková H., Krejčí J. Heart Failure Treatment in 2023: Is There a Place for Lipid Lowering Therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2023 Dec;25(12):957-964. DOI: 10.1007/s11883-023-01166-3
- Tsuda K, Kataoka Y, Ogata S, et al. Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(4):705-716. DOI:10.21037/cdt-20-415
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015;385:1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393:407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
- Abovich A, Matasic DS, Cardoso R, et al. The AHA/ACC/HFSA 2022 Heart Failure Guidelines: Changing the Focus to Heart Failure Prevention. *Am J Prev Cardiol.* 2023 Jul 30;15:100527. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100527.
- Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J.* 2015 Jun 21;36(24):1536-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv072
- Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F et al. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open.* 2018 Jul 28;8(7):e021108. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021108
- Huang JY, Chan YH, Tse YK, et al. Statin Therapy Is Associated With a Lower Risk of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e032378. DOI: 10.1161/JAHA.123.032378
- Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42:243-252. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
- Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal.* 2017;38(29):2264-2276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx162
- Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
- Boitsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N. et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute myocardial infarction REGION. *Cardiology* 2022;62(7):2-22 [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология.* 2022;62(7):2-22]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2051
- Allahyari A, Jernberg T, Hagström E et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation



- study. *European Heart Journal* 2020 Oct;41(40):3900-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa034
19. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
20. Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Curr Pharm Des.* 2021;27(2):263-275. DOI: 10.2174/1381612826666200717090334
21. Kuyama N, Kataoka Y, Takegami M et al. Circulating Mature PCSK9 Level Predicts Diminished Response to Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun;10(11):e019525. DOI: 10.1161/JAHA.120.019525
22. Bao X, Liang Y, Chang H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Jan 8;9(1):13. DOI: 10.1038/s41392-023-01690-3
23. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 24;75(11):1324-1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
24. Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, et al. The PCSK9-LDL Receptor Axis and Outcomes in Heart Failure: BIOSTAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2128-36. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.057
25. Theusch E, Ting FY, Qin Y, et al. Participant-derived cell line transcriptomic analyses and mouse studies reveal a role for ZNF335 in plasma cholesterol statin response. *bioRxiv [Preprint].* 2023 Jun 15:2023.06.14.544860. DOI: 10.1101/2023.06.14.544860
26. Paez I, Prado Y, Loren P, et al. Cholesterol-Related lncRNAs as Response Predictors of Atorvastatin Treatment in Chilean Hypercholesterolemic Patients: A Pilot Study. *Biomedicines.* 2023 Mar 1;11(3):742. DOI: 10.3390/biomedicines11030742
27. Gianazza E, Brioschi M, Iezzi A, et al. Pharmacometabolomics for the Study of Lipid-Lowering Therapies: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 7;24(4):3291. DOI: 10.3390/ijms24043291

Особенности течения сердечной недостаточности у больных с хроническим миокардитом

Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М., Назаров А.А.

Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева,
Ашхабад, Туркменистан

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ходжакулиев Байрам Гельдыевич, Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами клинической фармакологии и эндокринологии, Ашхабад, Туркменистан. ORCID: 0000-0003-2849-4236

Ахмедова Джахан Мередовна*, Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева, ассистент кафедры факультетской терапии, Ашхабад, Туркменистан. ORCID: 0009-0008-9226-8720

Назаров Агаюсуп Акмухаммедович, Государственный медицинский университет Туркменистана им. Мырата Гаррыева, студент 6 курса факультета военной медицины, Ашхабад, Туркменистан. ORCID: 0009-0009-3213-7857

Цель работы — изучить особенности течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных хроническим миокардитом на фоне блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

Материал и методы. С целью оценки тяжести ХСН от степени блокады ЛНПГ было проведено обследование 51 больного хроническим миокардитом с признаками ХСН. Больные были распределены в 2 группы. Первую группу составил 21 больной (средний возраст — 36,7±1,1 лет) с блокадой ЛНПГ, а вторую — 30 пациентов (средний возраст — 32,5±1,0 лет) без наличия нарушений проводимости сердца. Всем больным проводили электрокардиографию в покое и трансторакальную эхокардиографию.

Результаты. По мере прогрессирования ХСН, у больных с блокадой ЛНПГ, по сравнению с больными без нарушений проводимости, отмечается статистически значимое увеличение толщины задней стенки левого

желудочка и межжелудочковой перегородки, больший индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и размер левого предсердия (ЛП). При этом конечный диастолический размер и конечный диастолический объем между группами существенно не различались. В 1 группе больных выявлена более выраженное ухудшение систолической функции сердца. Если у больных со II функциональным классом (ФК) ХСН без блокады ЛНПГ фракция выброса ЛЖ сохранялась на нижней границе нормы (58,9±2,3 %), то у больных с блокадой ЛНПГ она оказалась сниженной (47,1±1,0 %). У больных 1 группы уже на ранней стадии ХСН отмечаются более выраженные признаки диастолической дисфункции по сравнению с больными 2 группы. Так, при I ФК ХСН у большинства больных 1 группы диагностируется псевдонормальный тип диастолической дисфункции, а при II–III ФК ХСН она носит преимущественно рестриктивный характер.

Заключение. Таким образом, полная блокада ЛНПГ у больных хроническим миокардитом приводит к более раннему ремоделированию сердца с выраженным нарушением систолической и диастолической функций миокарда.

Ключевые слова: миокардит, сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 25.11.2023

Принята: 19.01.2024



Для цитирования: Ходжакулиев Б.Г., Ахмедова Д.М., Назаров А.А. Течения сердечной недостаточности у больных с хроническим миокардитом. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(41): 26-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-26-32

Characteristics of heart failure course in patients with chronic myocarditis

Hodzhakuliev B.G., Akhmedova D.M., Nazarov A.A.

Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Ashgabat, Turkmenistan.

AUTHORS:

Bairam G. Hodzhakuliev, Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses in Clinical Pharmacology and Endocrinology, Ashgabat, Turkmenistan. ORCID: 0000-0003-2849-4236

Jahan M. Akhmedova, Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Ashgabat, Turkmenistan. ORCID: 0009-0008-9226-8720

Agayusup Akmukhammedovich Nazarov, Myrat Garryev State Medical University of Turkmenistan, 6th year student of the Faculty of Military Medicine, Ashgabat, Turkmenistan. ORCID: 0009-0009-3213-7857

The aim of this study is to investigate the features of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic myocarditis (CM) in the setting of left bundle branch block (LBBB).

Methods. To assess the severity of CHF depending on the degree of LBBB, 51 CM patients with signs of CHF were studied. Patients were divided into 2 groups. The first group consisted of 21 patients (mean age, 36.7±1.1 years) with LBBB and the second group consisted of 30 patients (mean age, 32.5±1.0 years) without conduction disturbances. All patients underwent resting electrocardiography and transthoracic echocardiography.

Results. As CHF progresses, patients with LBBB have statistically significant increases in left ventricular (LV) posterior wall and interventricular septum thickness, left ventricular myocardial mass index (LVMMI), and left atrial (LA) size compared to patients without conduction disturbances. End-diastolic size and end-diastolic volume were not significantly different between groups. A more pronounced deterioration of systolic cardiac function was observed in group 1 patients. In patients with functional class (FC) II CHF without LBBB, LV ejection fraction (EF) remained at the lower limit of normal

[58.9±2.3 %], whereas in patients with LBBB, LV EF decreased [47.1±1.0 %]. Patients in group 1 showed more pronounced signs of diastolic dysfunction at an early stage of CHF compared to patients in group 2. Thus, the pseudonormal type of diastolic dysfunction is diagnosed in the majority of group 1 patients with I FC CHF and the restrictive type in group 1 patients with II-III FC CHF.

Conclusion. Thus, complete block of LBBB in CM patients leads to earlier cardiac remodeling with marked impairment of myocardial systolic and diastolic functions.

Keywords: myocarditis, heart failure, left bundle branch block.

Conflict of interests: none declared.

Received: 25.11.2023

Accepted: 19.01.2024

For citation: Hodzhakuliev B.G., Akhmedova D.M., Nazarov A.A. Characteristics of heart failure course in patients with chronic myocarditis. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(41): 26-32. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-26-32

Список сокращений

ЗСЛЖ	— задняя стенка левого желудочка	ЛЖ	— левый желудочек
ИКДО	— индекс конечного диастолического объема	ЛНПГ	— левая ножка пучка Гиса
ИКСО	— индекс конечного систолического объема	ЛП	— левое предсердие
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	МЖП	— межжелудочковая перегородка
КДР	— конечный диастолический размер	ОТС	— относительная толщина стенки
КСР	— конечный систолический размер	ФВ	— фракция выброса
КДО	— конечный диастолический объем	ХМ	— хронический миокардит
КСО	— конечный систолический объем	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ЛА	— легочная артерия	ФК	— функциональный класс
		ШОКС	— шкала оценки клинического состояния
		ЭКГ	— электрокардиография

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из основных причин ранней инвалидизации и высокой смертности населения во всем мире. Несмотря на то, что ассоциированные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в развитии осложнений, по-прежнему воспалительные заболевания миокарда являются важными факторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–3]. В первичном звене здравоохранения верификация причин, решение вопросов диагностики и тактики лечения воспалительных заболеваний миокарда представляют собой сложные задачи [3–5].

По данным эпидемиологических исследований, наблюдается неуклонный рост как некоронарогенных заболеваний миокарда, так и хронических инфекций у лиц молодого возраста [3, 6]. Позднее их распознавание приводит к хроническому воспалительному поражению миокарда, прогрессированию нарушений ритма и развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5, 7, 8]. Отсутствует общепринятая научная концепция, объясняющая механизмы возникновения и развития воспалительных заболеваний миокарда на фоне хронических инфекций, что негативно влияет на лечебную тактику [1, 4, 5].

Хронический миокардит является ключевой патологией в группе заболеваний, именуемых как «воспалительная кардиомиопатия». Публикации последних лет доказывают, что течение и исход хронического воспалительного поражения миокарда служит основным патогенетическим механизмом развития застойной ХСН у молодых людей [3, 8]. Особое внимание в последние годы уделяется этиологии хронического миокардита (ХМ), поскольку от этого во многом зависит дальнейшее ведение пациента и успешность лечебных мероприятий [2,

4]. Как известно, прогрессирование ХСН нередко приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии с явлением застойной ХСН, резистентной к оптимальной медикаментозной терапии, что служит показанием для трансплантации сердца [7, 8].

Несмотря на свою низкую чувствительность, электрокардиография (ЭКГ) широко используется в качестве скринингового метода. Изменения на ЭКГ у пациентов с миокардитом варьируют от неспецифических изменений зубца Т и сегмента ST до инфарктоподобных элеваций ST [1, 4]. Наряду с развитием ХСН, нарушения ритма и проводимости сердца становятся частыми и серьезными осложнениями ХМ [7, 9]. Известно, что наличие патологического зубца Q и/или блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) у данной категории больных ассоциированы с большей частотой смертельных исходов [9–11].

Влияние нарушений внутрижелудочковой проводимости на течение ХСН и исходы изучались в немногочисленных исследованиях [12, 13], и по данным различных авторов, наблюдаются у 10–37 % больных. При этом наибольшее внимание обращалось на атриовентрикулярную блокаду, и практически не рассматривались полная блокада ЛНПГ, а также взаимосвязь нарушений внутрижелудочковой проводимости с этиологией и тяжестью ХСН и с сократительной и диастолической функцией сердца. Блокада ЛНПГ, по мнению некоторых авторов, является независимым предиктором смерти у больных ХСН [11–14]. Так, показано, что наличие полной блокады ЛНПГ даже при отсутствии структурных заболеваний сердца является самостоятельным фактором риска развития ХСН и прогноза.

Также известна патогенетическая роль межжелудочковой диссинхронии, обусловленной правожелудочковой апикальной электростимуляцией,

напоминающей на ЭКГ морфологию полной блокады ЛНПГ, которая способствует развитию пейсмеркерной кардиомиопатии с явлением ХСН [15]. Естественно, у больных с ХМ риск развития/прогрессирования ХСН и высокая частота летального исхода обусловлена не только наличием блокады ЛНПГ, но и тяжелым морфофункциональными изменениями миокарда [1, 4, 5]. Таким образом, учитывая неблагоприятное прогностическое значение полной блокады ЛНПГ, ассоциированной ХМ, изучение гемодинамических механизмов развития и прогрессирования ХСН представляет актуальность для обоснования выбора тактики терапии, включая использование методов электрокардиотерапии.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка особенностей морфофункционального ремоделирования сердца у больных ХМ в зависимости от наличия блокады ЛНПГ.

Материалы и методы

В открытое клиническое сравнительное исследование был включен 51 больной (32 мужчины и 19 женщин) с диагнозом ХМ, проявляющегося с различной степенью выраженности ХСН. Возраст больных составил от 28 до 37 лет и в среднем — $34,2 \pm 1,4$ лет). В зависимости от наличия блокады ЛНПГ пациенты распределены в две группы: в 1 группу вошло 21 больных с блокадой ЛНПГ и во 2 группу — 30 больных с нормальной продолжительностью комплекса QRS, то есть без блокады ЛНПГ.

Всем больным проводили клинический осмотр (анализ жалоб и данных физикального обследования), регистрацию ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях и доплер-эхокардиографию. Ультразвуковые исследования были выполнены на цветном диагностическом сканере «Aloka SSd-2000» (Hitachi Aloka Medical, Япония) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Вычисляли показатели эхокардиограммы, характеризующие размеры полостей, толщины стенок, систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с помощью трансмитрального диастолического потока, а также верифицировали типы диастолической дисфункции: гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы.

Толерантность к физическим нагрузкам определялась по результатам стандартного 6-минутного теста ходьбы. Качество жизни оценивали в баллах с помощью Миннесотского опросника. Для оценки клинического статуса пациентов с ХСН была использована шкала оценки клинического

состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева. Функциональные классы (ФК) ХСН определяли согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проведен в системе статистического анализа IBM SPSS 20.0. Ввод данных производился в системе Excel пакета MS Office. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Нормальность распределения переменных определяли согласно тесту Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели описаны средним и ошибкой среднего ($M \pm m$). Оценка различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проведена с помощью t-критерия Стьюдента. С целью изучения корреляции использовали метод ранговой корреляции Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно клинической характеристике ХСН, в 1 группе у 6 больных была I ФК, у 9 больных — II ФК и у 6 больных — III ФК, а во 2 группе это составило 10, 12 и 8 больных соответственно (табл. 1). В 1 группе существенно преобладали женщины. Следует отметить, что в группах средний возраст больных достоверно не различался. Однако в 1 группе длительность ширины комплекса QRS была достоверно больше, чем во 2 группе, что объясняется характеристикой этой группы, наличием блокады ЛНПГ. Кроме того, для 1 группы характерно преобладание нарушений сердечного ритма, преимущественно в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии или наличие различной предсердной тахикардий. При этом различие недостоверно, что возможно объясняется малой выборкой контингента, включенного в исследование.

Полученные нами данные при тяжелой ХСН, вероятно обусловлены тем, что у больных с полной

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в сравниваемых группах

Показатели	1 группа (n = 21)	2 группа (n = 30)
Мужчины/женщины, n	18 / 3	14 / 16
Возраст, годы ($M \pm m$)	$36,7 \pm 1,1$	$32,5 \pm 1,0$
I ФК ХСН, n/%	6 [28,6]	10 [33,3]
II ФК ХСН, n/%	9 [42,8]	12 [40,0]
III ФК ХСН, n/%	6 [28,6]	8 [26,7]
Ширина комплекса QRS, м/с ($M \pm m$)	$138,5 \pm 4,7$	$90,2 \pm 2,6$
Нарушения ритма и проводимости, n/%	6 [28,6]	5 [16,7]

блокадой ЛНПГ чаще происходит декомпенсация ХСН, они чаще госпитализируются в стационар или обращаются за амбулаторной помощью, а также в большей степени имеют ограничения в физической активности. Пациенты с ранней стадией ХСН, в клинических проявлениях значимо не отличаются, но при отсутствии блокады ЛНПГ быстрее достигают компенсации и имеют относительно высокие уровни показателей качества жизни. В таблице 2 представлены показатели морфофункционального состояния сердца в зависимости от наличия блокады ЛНПГ, но без учета ФК ХСН. При этом у больных с полной блокадой ЛНПГ размеры полостей ЛЖ были достоверно больше, чем у больных без блокады ЛНПГ. Кроме того, в 1 группе толщина МЖП и задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) превышали таковые во 2 группе, хотя различие было недостоверно. Важно отметить, что средняя величина ФВ ЛЖ в 1 группе составила ниже 40 %, и оказалась достоверно ниже, чем во 2 группе: в среднем на 29,3 % ($p < 0,001$).

По мере прогрессирования ХСН, у больных с блокадой ЛНПГ, по сравнению с больными без нарушений проводимости, отмечается статистически значимое увеличение толщины ЗСЛЖ и межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда ЛЖ и размера ЛП, а также показателей КДР и КДО (табл. 3). Следует отметить, что по мере

Таблица 2

Морфофункциональные показатели внутрисердечной гемодинамики у больных миокардитом в зависимости от наличия блокады ЛНПГ ($M \pm m$)

Показатели	Больные с блокадой ЛНПГ (1 группа)	Больные без блокады ЛНПГ (2 группа)
ЛП, мм	4,5±1,3	4,3±0,9
Индекс объема ЛП, мл/м ²	33,2±6,1	33,0±5,2
КДР, мм	6,8±0,6	5,8±0,5*
КСР, мм	4,7±0,5	3,9±0,7*
КДО, мл	193±9,0	138±11,9*
КСО, мл	120±6,9	69±9,0*
ИКДО, мл/м ²	107±11,3	75,9±10,8*
ИКСО, мл/м ²	63,5±10,2	39,3±9,8*
Толщина МЖП, мм	10,1±0,4	9,2±0,4
Толщина ЗСЛЖ, мм	11,2±0,3	10,2±0,3
ФВ ЛЖ, %	38,3±3,2	54,2±4,1*
ОТС	0,35±0,04	0,35±0,03
Индекс сферичности	0,72±0,14	0,66±0,12
Систолическое давление ЛА, мм рт.ст.	35±2,4	31,8±1,9

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверность различия между группами.

увеличения ФК ХСН наблюдается выраженность гипертрофии ЗСЛЖ и толщина ЗСЛЖ прямо коррелирует с ФК ХСН: $r = 0,49$ ($p = 0,026$).

Кроме того, выявлено закономерное ухудшение показателей систолической и диастолической функций ЛЖ по мере прогрессирования ХСН. Так, при I ФК ХСН у больных 1 группы независимо от наличия блокады ЛНПГ наблюдается физиологическое преобладание систолической функции ЛЖ по сравнению с ПЖ. Кроме того, при исходно сохранной систолической функции ЛЖ (ФВ >50 %) значимого различия в зависимости от наличия или отсутствия блокады ЛНПГ не наблюдалось. Однако при II–III ФК ХСН показатели ФВ ЛЖ оказываются умеренно сниженными или низкими (≤ 40 %), а показатели ФВ ПЖ практически не меняются.

Оценка диастолической функции сердца с учетом ФК ХСН показала, что у больных с блокадой ЛНПГ уже на ранней стадии ХСН отмечаются более выраженные признаки диастолической дисфункции, чем у больных без блокады ЛНПГ. Так, у больных 1 группы уже при I ФК ХСН наблюдается «псевдонормальная» диастолическая дисфункция, а при II ФК ХСН диастолическое нарушение усугубляется и носит рестриктивный характер. Эти выраженные расстройства диастолической функции, связанные с нарушением активной релаксации миокарда или значительного повышения диастолического давления в желудочках, возможно, характеризуют диастолическую сердечную недостаточность [7, 11]. Кроме того, это подтверждает общепринятый тезис о том, что в большинстве случаев патологий сердца диастолическая дисфункция является предвестником или фактором риска развития систолической сердечной недостаточности [4, 12, 13].

При оценке клинического статуса больных по шкале ШОКС существенных различий в зависимости от наличия блокады ЛНПГ не выявлено ($p > 0,05$), хотя по мере прогрессирования гемодинамических расстройств с учетом ФК ХСН отмечено закономерное и достоверное увеличение усредненного балла по шкале ШОКС, особенно у больных с наличием блокады ЛНПГ. Это означает, что у больных 1 группы по сравнению со 2 группой качество жизни снижено, включая переносимость физических нагрузок.

Необходимо отметить, что среди больных с блокадой ЛНПГ выявлены некоторые закономерности в зависимости от длительности комплекса QRS. В 1 группе, из 21 больного с блокадой ЛНПГ у 8 ширина комплекса QRS составила от 120 м/с до 150 м/с и у 13 больных — больше 150 м/с. При этом показано, что величина ФВ ЛЖ обратно коррелирует

Таблица 3

Сравнение структурно-функциональных показателей сердца в зависимости от тяжести ХСН в группах (M ± m)

Показатели	I ФК ХСН		II ФК ХСН		III ФК ХСН	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ЛП, мм	42,6±1,3	44,5±1,1	44,3±1,1	41,8±1,2	47±1,5	40±2,0*
КСР, мм	37,2±1,7	35,0±2,1	43,5±1,9	40,2±1,6	48,0±1,4	45,4±2,1
КДР, мм	48,5±3,9	50,8±3,4	54,6±2,8	52,0±3,3	58,3±3,5	63,0±3,0
КДО ЛЖ, мл	113,5±14,2	113±15,2	173,0±3,2	160±3,41*	192,3±9,1	173,13±8,8*
КСО ЛЖ, мл	52,3±7,9	42,7±5,3	65,2±2,5	61,8±2,2*	91,8±5,7	79,3±4,5*
ЗСЛЖ, мм	10,1±1,0	9,7±0,8	13,7±0,9	12,2±0,8*	16,4±1,5	14,0±0,9*
МЖП, мм	9,1±0,5	9,2±0,7	11,6±0,7	10,1±0,9*	12,9±1,4	11,1±1,12*
ФВ ПЖ, (%)	56,3±2,9	56,1±1,3	52,8±2,8	53,6±1,9	58,9±1,9	53,3±1,9*
ФВ ЛЖ (%)	65,0±3,3	66,2±1,2	47,1±1,0	58,9±2,3*	40,6±0,9	43,2±1,5
ИММЛЖ, (г/м ²)	105,7±4,5	102,4±4,9	132,5±5,9	121,3±4,1*	156,4±3,9	135,1±4,1*
E/A	0,98±0,02	0,51±0,03*	0,96±0,04	0,99±0,02	1,11±0,01	0,98±0,01
IVRT, м/с	112,3±1,3	114,2±2,0	112,2±1,7	112,2±1,5	113,2±1,8	112,2±1,9
DT, м/с	242,0±7,2	228,2±7,0*	255,0±7,2	242,7±7,0	265,0±6,9	245,9±6,6*
ШОКС, баллы	3,9±0,1	3,6±0,3	4,7±1,6	4,1±1,9	6,7±0,5	6,0±0,4

Примечание. * p < 0,05 — достоверные различия между 1 и 2 группами. E/A — отношение скоростей быстрого и медленного кровенаполнения; IVRT — время изоволюмического расслабления; DT — время замедления раннего диастолического наполнения.

лирует с длительностью комплекса QRS: $r = -0,53$ ($p=0,007$). Кроме того, в 1 группе среди больных, имеющих комплекс QRS с длительностью более 150 м/с, преобладают случаи выраженной ХСН: из 15 больных у 12 диагностировалась II–III ФК ХСН.

Полученные авторами данные подтверждают основополагающие патофизиологические механизмы развития и прогрессирования ХСН, вызванные с электромеханической дисперсией за счет полной блокады ЛНПГ, которая приводит к возникновению механической межжелудочковой диссинхронии и глобальной систолической дисфункции. В этой связи важно отметить, что терапевтическая тактика лечения ХСН при наличии блокады ЛНПГ с длительностью комплекса QRS более 150 м/с обосновало внедрение в клиническую практику кардиоресинхронизирующей терапии, как высокоэффективный метод бивентрикулярной электростимуляции у больных с симптомной ХСН, которая позволяет улучшить качество жизни и прогноз [16]. Данный метод способствует восстановлению межжелудочковой синхронизации, улучшению систолидиастолической функции сердца купированию/облегчению признаков ХСН, особенно с низкой ФВ ЛЖ. Следует отметить, что кардиоресинхронизирующая терапия показала особенно высокую эффективность у больных с ХСН неишемического генеза, в том числе в случае постмиокардитического фиброза.

Заключение

Таким образом, выявлены особенности морфофункционального ремоделирования сердца у больных ХМ в зависимости от наличия блокады ЛНПГ, а также клиничко-гемодинамические характеристики течения ХСН, имеющие важное значение для прогнозирования исходов заболевания и выбора адекватных терапевтических стратегий.

Учитывая ведущую роль в развитии ХСН, нарушения проводимости в системе Гиса-Пуркинье, вызванные хроническим миокардитом, наряду с общедоступным методом трансторакальной эхокардиографии целесообразно использовать метод тканевой доплерографии сердца с целью выявления межжелудочковой диссинхронии, которая вызывает нарушения локальной сократимости миокарда и падение сократительной и/или насосной функции ЛЖ. Диффузное воспалительное поражение сердца, вызванное перенесенным миокардитом, особенно в случае возникновения полной блокады ЛНПГ служит патогенетическим механизмом развития дилатационной кардиомиопатии, адекватная терапия которой требует использования широкого арсенала терапевтических мероприятий вплоть до трансплантации сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Uccello G., Bonacchi G., Rossi V.A. et al. Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy, from Acute Inflammation to Chronic Inflammatory Damage: An Update on Pathophysiology and Diagnosis. *J Clin Med.* 2023;13(1):150. DOI: 10.3390/jcm13010150
2. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: Current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18:169-193. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x
3. Pothineni N.V.K., Subramany S., Kuriakose K. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2017; 38(43):3195-3201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx362
4. Lasica R., Djukanovic L., Savic L. et al. Update on Myocarditis: From Etiology and Clinical Picture to Modern Diagnostics and Methods of Treatment. *Diagnostics [Basel].* 2023;13(19):3073. DOI: 10.3390/diagnostics13193073
5. Ammirati E., Moslehi J.J. Diagnosis and treatment of acute myocarditis: a review. *JAMA.* 2023;329(13):1098-1113. DOI: 10.1001/jama.2023.3371
6. Hussain F., Moazez C., Allen K. et al. Myocarditis Presenting as ST-Elevation Myocardial Infarction. *Cureus.* 2023;15(10):e47883. DOI: 10.7759/cureus.47883
7. Singh R., Devabhaktuni S., Ezzeddine F. et al. His-bundle pacing: A novel treatment for left bundle branch block-mediated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(10):2730-2736. DOI: 10.1111/jce.14692
8. Harding D., Chong M.H.A., Lahoti N. et al. Dilated cardiomyopathy and chronic cardiac inflammation: Pathogenesis, diagnosis and therapy. *J Intern Med.* 2023;293(1):23-47. DOI: 10.1111/joim.13556
9. Pérez-Riera A.R., Barbosa-Barros R., de Rezende Barbosa M.P.C. et al. Left bundle branch block: Epidemiology, etiology, anatomic features, electrovectorcardiography, and classification proposal. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2019;24(2): e12572. DOI: 10.1111/anec.12572
10. Ashraf H., Agasthi P., Siegel R.J. et al. Natural history, and clinical significance of isolated complete left bundle branch block without associated structural heart disease. *Anatol J Cardiol.* 2021; 25:170-176. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.10008
11. Huang H-C., Wang J., Yen-Bin Liu Y-B. et al. Clinical Outcomes of Complete Left Bundle Branch Block According to Strict or Conventional Definition Criteria in Patients with Normal Left Ventricular Function. *Acta Cardiol Sin.* 2020; 36(4):335-342. DOI: 10.6515/2FACS.202007_36(4).20191230A
12. Mathew D., Agarwal S., Sherif A. Impact of left bundle branch block on heart failure with preserved ejection fraction. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2023; 46(5):422-424. DOI: 10.1111/pace.14690
13. Wang N.C., Li J.Z., Adelstein E.C. et al. New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and time from diagnosis to cardiac resynchronization therapy: the NEOLITH II study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018; 41:143-154. DOI: 10.1111/pace.13264
14. Sze E., Dunning A., Loring Z. et al. Comparison of incidence of left ventricular systolic dysfunction among patients with left bundle branch block versus those with normal QRS duration. *Am J Cardiol.* 2017; 120(11):1990-1997. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.003
15. Iskenderov B.G., Zaitseva A.V. Pathophysiological aspects and therapeutic effects of permanent cardiac pacing. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2019; 7(24):4-13. (Искендеров Б.Г., Зайцева А.В. Патофизиологические аспекты и терапевтические эффекты постоянной электростимуляции сердца. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2019; 7(24):4-13).
16. Wisnoskey B.J., Varma N. Left ventricular paced activation in cardiac resynchronization therapy patients with left bundle branch block and relationship to its electrical substrate. *Heart Rhythm O2.* 2020; 1(2):85-95. DOI: 10.1016/j.hroo.2020.04.002

Сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических критериев тромбоэмболии легочной артерии

Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А.

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пронин Андрей Геннадьевич, д-р мед. наук, доцент, врач-кардиолог отделения кардиологии с палатой реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-8530-2467

Сивохина Наталья Юрьевна*, канд. мед. наук, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4553-6389

Гончаров Михаил Александрович, врач кардиолог отделения кардиологии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0000-0001-6991-1599

Цель — провести сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических (ЭхоКГ) критериев тяжести течения и прогноза исходов тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) с установлением наиболее значимых из них.

Материал и методы. В исследование были включены 428 больных с ТЭЛА, из которых у 42 наступила смерть, у 51 заболевание носило гемодинамически значимый характер. Остальные пациенты были гемодинамически стабильны. У 193 из них были признаки перегрузки правых отделов сердца при ЭхоКГ, у 142 – этих критериев не было. В исследуемых группах проведена оценка распространенности общепринятых и разработанных ЭхоКГ критериев с последующим их сравнительным анализом и определением значимости каждого параметра.

Результаты. Подтверждена значимость обладавших для установления тяжести течения заболевания и наступления смертельного исхода самыми высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью,

таких общепринятых Эхо-КГ критериев перегрузки правых отделов сердца, как наличие уплощение межжелудочковой перегородки (74,1 % и 82,6 % соответственно) и дискинезии свободной стенки правого желудочка (67,3 % и 88,2 % соответственно).

Доказано, что более информативно оценивать не уровень давления в легочной артерии, а рассчитывать градиент давления на ее клапане. Снижение данного параметра менее 16 мм рт.ст. высоко ($r=0,99$) ассоциировано с гемодинамически значимым течением заболевания, а менее 12 мм рт.ст. — со смертью.

Расчетный объем трикуспидальной регургитации, особенно в соотношении с объемом правого предсердия, более наглядно и информативно, чем степень трикуспидальной регургитации, отражает перегрузку правых отделов сердца и позволяет оценивать его динамику на фоне терапии.

Заключение. Установленные наиболее значимые Эхо-КГ общепринятые и разработанные критерии позво-

ляют оптимизировать стратификацию пациентов по тяжести течения ТЭЛА и прогнозированию ее исходов.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, эхокардиография, диагностические и прогностические критерии, перегрузка правого желудочка объемом и давлением.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 27.11.2023

Принята: 20.01.2024



Для цитирования: Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А. Сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических критериев тромбоэмболии легочной артерии. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12(41): 33-40. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-33-40

Comparison of conventional and developed echocardiographic criteria of pulmonary embolism

Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Goncharov M.A.

Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

AUTHORS

Andrey G. Pronin, MD, PhD, Associate Professor, cardiologist, Department of Cardiology with Intensive Care Unit, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-8530-2467

Natalya Yu. Sivokhina, MD, PhD, Department of Functional Diagnostics, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4553-6389

Mikhail A. Goncharov, cardiologist, Department of Cardiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6991-1599

The aim of the study was to compare the conventional and developed echocardiographic (EchoCG) criteria of severity of the course and prognosis of pulmonary embolism (PE) outcomes and to establish the most significant of them.

Methods. The study included 428 patients with PE, of whom 42 died and 51 had hemodynamically significant course of the disease. The remaining patients were hemodynamically stable. Of these, 193 had evidence of right heart overload on echocardiography and 142 did not. The prevalence of commonly accepted and developed EchoCG criteria was assessed in the study groups with subsequent comparative analysis and determination of the significance of each parameter.

Results. The significance of such common Echo-CG criteria of right heart overload as the presence of interventricular septal flattening (74.1% and 82.6%, respectively) and right ventricular free wall dyskinesia (67.3% and 88.2%, respectively), which have the highest diagnostic sensitivity and specificity for determining the severity of the disease course and fatal outcome, was confirmed. It has been proved that it is more informative to estimate not the level of pressure in the pulmonary artery, but to calculate the pressure gradient on its valve. Decrease of this parameter less than 16 mmHg is highly ($r=0.99$)

associated with hemodynamically significant course of the disease, and less than 12 mmHg — with death. The calculated volume of tricuspid regurgitation, especially in correlation with the right atrial volume, more clearly and informatively reflects the overload of the right heart chambers than the degree of tricuspid regurgitation, and allows to assess its dynamics during therapy.

Conclusion. The determined generally accepted and developed Echo-CG criteria allow to optimize the stratification of patients according to the severity of PE course and prediction of its outcomes.

Keywords: pulmonary embolism, echocardiography, diagnostic and prognostic criteria, right ventricular volume and pressure overload.

Conflict of interests: none declared.

Received: 27.11.2023

Accepted: 20.02.2024

For citation: Pronin A.G., Sivokhina N.Y., Goncharov M.A. Comparison of conventional and developed echocardiographic criteria of pulmonary embolism. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(41): 33-40. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-33-40

Список сокращений

ПЖ — правый желудочек
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ЭхоКГ — эхокардиография
Vтр — объем трикуспидальной регургитации
Vпп — объем правого предсердия
Vтр/Vпп — отношение объемов трикуспидальной регургитации и правого предсердия

Рла — расчетное давление в легочной артерии
Рпж — давление в правом желудочке
 Δ Ртк — градиент давления на трикуспидальном клапане
 Δ Рла — градиент давления на клапане легочной артерии

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — это внезапная полная или частичная закупорка ветвей легочной артерии тромботическими массами, становящимися препятствием на пути нормального тока крови, что обуславливает повышение давления в правом желудочке (ПЖ) и увеличение его размеров [1, 2]. При значительной перегрузке ПЖ у больных может развиваться, вследствие функциональной недостаточности трикуспидального клапана, увеличение выраженности регургитации крови в правое предсердие с расширением нижней полой вены более 20 мм и снижением ее коллабирования при дыхании, а также развитие зон дискинезии, как правило, свободной стенки ПЖ при сохраненной подвижности верхушки [3, 4]. Все эти признаки могут быть диагностированы при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ), которая представляет собой самый широко распространенный и доступный метод оценки морфологических и функциональных изменений сердца и его клапанного аппарата. Удобство ультразвукового исследования сердца при ТЭЛА заключается, прежде всего, в возможности оценить все изменения в реальном времени у постели больного, и при его тяжелом состоянии помогает быстрой диагностике заболевания [5, 6].

ЭхоКГ, согласно современным представлениям, отводится не малая роль в установлении тяжести течения заболевания и вероятности наступления смерти у больных ТЭЛА. У гемодинамически нестабильного больного с подозрением на ТЭЛА бесспорные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ становятся основанием для неотложного начала реперфузионной терапии при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии [1, 6, 7].

Однако, с учетом особенностей геометрии ПЖ, не существует единого ЭхоКГ показателя, по которому можно было бы быстро и надежно установить его дисфункцию, а течение заболевания далеко не всегда сопровождается типичными признаками [8, 9]. Поэтому ЭхоКГ диагностика ТЭЛА сложна, а

значимость ЭхоКГ критериев варьирует в разных исследованиях [10, 11]. Все это обуславливает актуальность поиска новых более точных критериев, отражающих степень дисфункции ПЖ [12, 13].

Цель исследования — провести сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических критериев тяжести течения и прогноза исходов ТЭЛА с установлением наиболее значимых из них.

Материалы и методы

Проанализировано течение ТЭЛА у 428 пациентов, находившихся на стационарном лечении с 2010 по 2022 гг. Из них у 42 больных, несмотря на проводимую терапию, исходом заболевания стала смерть (ТЭЛА со смертельным исходом). Они составили первую группу сравнения. Мужчин было 18, женщин — 24. Возраст пациентов колебался от 34 до 92 лет, средний возраст составил $66,5 \pm 12,0$ лет. По шкале ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти Pesi у 38,1 % больных был 4 класс, у 61,9 % — 5 класс.

Гемодинамически значимая ТЭЛА была у 51 больного, которые составили вторую группу. Мужчин было 23, женщин — 28. Возраст пациентов колебался от 27 до 84 лет, средний возраст составил $62,6 \pm 11,8$ лет. По шкале ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти Pesi у 17,7 % пациентов был третий класс, у 72,5 % — четвертый, у 9,8 % — пятый.

Третью группу, больных ТЭЛА с гемодинамически стабильным течением и наличием ЭхоКГ критериев перегрузки ПЖ, составили 193 пациента. Мужчин было 108, женщин — 85. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 23 до 95 лет, средний возраст составил $64,7 \pm 13,6$ лет. По шкале Pesi у 48,2% больных был третий, у 40,9 % — четвертый, у 10,9 % — пятый класс ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти.

Четвертую, дополнительную контрольную группу составляли 142 пациента, в возрасте от 28 до 80 лет, в среднем — $55,5 \pm 16,2$ лет. Данная группа применялась для определения пороговых значе-

ний, разработанных ЭхоКГ параметров у больных с отсутствием признаков перегрузки правых отделов сердца. Мужчин было 70, женщин — 72. Первый класс ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти по шкале Pesi был у 37,3 % пациентов данной группы, второй — у 62,7 % больных.

Группы были сопоставимы по давности развития ТЭЛА и сопутствующим заболеваниям. Лечение больных осуществлялась согласно стратификации риска ранней смерти от ТЭЛА Европейского общества кардиологов.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше; наличие достоверно подтвержденной, при помощи КТ-ангиопульмонографии, ТЭЛА; выполнение в первые сутки при госпитализации общеклинических и биохимических исследований крови с определением уровня плазменной концентрации тропонина и Д-димера, электрокардиографии, ЭхоКГ, ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей.

Тяжесть течения заболевания оценивали при помощи включающего большое количество клинических характеристик индекса Pesi. Вероятность ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов.

Критериями исключения пациентов из исследования были: смерть или выписка больного из стационара до проведения всех необходимых исследований в полном объеме.

Статистический анализ

На основании формулы элементарной физики объема жидкости, протекающей через отверстие определенного диаметра под градиентом давления на разных его сторонах (1), были рассчитаны объем трикуспидальной регургитации ($V_{тр}$) и градиент давления на клапане легочной артерии ($\Delta P_{ла}$) [14, 15].

$$V = \eta \times S \sqrt{\frac{2x \Delta P}{\rho}} \quad (1),$$

где:

V — объем крови протекающий через отверстие за одну систолу;

η — коэффициент сжатия струи, равный для малых отверстий 0,62;

ΔP — градиент давления на разных сторонах отверстий;

ρ — плотность крови, равная 1060 кг/м³;

S — площадь сечения потока жидкости через отверстия.

Для расчета давления в легочной артерии ($P_{ла}$) использовалась формула (2):

$$P_{ла} = P_{пж} - \Delta P_{ла} \quad (2),$$

где:

$P_{ла}$ — расчетное давление в легочной артерии;

$P_{пж}$ — давление в правом желудочке, которое в настоящее время рассчитывается как «систолическое давление в легочной артерии» при ЭхоКГ;

$\Delta P_{ла}$ — разность давления в правом желудочке и легочной артерии, который рассчитывался по установленной ранее формуле.

На основании данных формул были определены: объем трикуспидальной регургитации и его соотношение с объемом правого предсердия ($V_{тр}/V_{пп}$), а также градиент давления на клапане легочной артерии и давление в легочном стволе. Установлены пороговые значения для каждого из этих параметров.

При помощи методов описательной статистики в исследуемых группах проведена оценка распространенности общепринятых и разработанных ЭхоКГ критериев, установлена корреляционная зависимость каждого общепринятого и разработанного параметра с тяжестью течения заболевания и наступлением смерти, определены их диагностические характеристики с последующим сравнительным анализом.

Для статистической обработки и анализа результатов использовалась прикладная программа Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде: абсолютное количество случаев (n), распространенность признака (%), среднее значение (M) и квадратическое отклонение (SD). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при n менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при n более 50). Все распределения были правильными. Статистическая значимость различий оценивалась с использованием критерия t — Стьюдента. При помощи установления корреляционной зависимости по Пирсону (r), а также метода отношения шансов определена значимость каждого параметра, а также их диагностических характеристик. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных ТЭЛА первой, второй и третьей групп сравнения была установлена распространенность таких общепринятых ЭхоКГ критериев, как: увели-

чение отношения базальных размеров правого и левого желудочков более 0,9, которое составляло 61,8 %, 58,8 % и 58 % пациентов соответственно; наличие дискинезии свободной стенки ПЖ, регистрировавшегося у 4,8 %, 9,8 % и 6,2 % больных соответственно; уплощение межжелудочковой перегородки — у 31 %, 15,7 % и 25,4 % пациентов соответственно. Сравнив полученные данные, статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) установлено не было. Однако была установлена высокая корреляционная зависимость с тяжестью состояния ($r=0,76$) по шкале Pesí, умеренно-высоким ($r=0,71$) и высоким ($r=0,70$) риском ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов, а также наступлением смертельного исхода ($r=0,79$) для наличия при ЭхоКГ уплощения межжелудочковой перегородки. Умеренная корреляционная зависимость установлена между теми же данными и визуализацией дискинезии свободной стенки ПЖ, коэффициент корреляции составлял 0,67, 0,53, 0,59, 0,54 соответственно. Диагностические характеристики уплощения межжелудочковой перегородки и дискинезией свободной стенки ПЖ были одними из самых высоких среди сравниваемых общепринятых параметров и составляли: чувствительность — 74,1 % и 67,3 % соответственно, специфичность — 82,6 % и 88,2 % соответственно.

Следующим, широко применяемым критерием для диагностики и определения тяжести состояния пациентов с ТЭЛА, является повышение систолического давления в легочной артерии. Нами подтверждена значимая корреляционная зависимость ($r=0,58$) между повышением систолического давления в легочной артерии более 55 мм рт.ст. и 5 классом тяжести течения заболевания по шкале Pesí, а так же высоким ($r=0,69$) и умеренно-высоким ($r=0,68$) рисками ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям Европейского общества кардиологов. Однако, учитывая не очень высокие для прогнозирования смертельного исхода и тяжести состояния больных, диагностических чувствительности (66,1 % и 71,2 % соответственно) и специфичности (57,5 % и 68,3 % соответственно), нами была предпринята попытка создания нового метода расчета давления в легочной артерии. При отсутствии перегрузки правых отделов сердца расчетное давление в легочном стволе было в диапазоне от 2 до 12 мм рт.ст., а чем выше был данный показатель, тем более выражено протекало заболевание. При значениях Рла более 35 мм рт.ст. у 68,6 % больных ТЭЛА была гемодинамически значимая, а при уровне более 45 мм рт.ст. — у 83,3 %

пациентов заболевание заканчивалось смертью. Это подтверждалось корреляционным анализом, при котором установлена высокая корреляционная зависимость с тяжестью состояния ($r=0,79$) по шкале Pesí и высоким риском ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям ЕОК ($r=0,93$). При сравнении полученных результатов установлено, что повышение давления в легочной артерии по разработанному методу в большей степени коррелирует с тяжестью состояния и исходами, чем при расчете систолического давления в легочной артерии. Тем более, что последнее не истинный метод, а определение давления в полости ПЖ, в то время как предлагаемый метод — это вариант расчета давления именно в стволе легочной артерии. Однако, при сравнении диагностических характеристик предлагаемого метода расчета давления в легочном стволе и общепринятого измерения систолического давления в легочной артерии, не установлено существенного их увеличения. Диагностические чувствительности и специфичности были так же не высоки, 66,7 % и 78,3 % соответственно. Вероятнее всего это связано с тем, что при расчете давления в стволе легочной артерии использовалось рассчитанное по общепринятым принципам давление в полости п/ж — систолическое давление в легочной артерии с его погрешностями в измерениях. Более достоверными диагностическими характеристиками обладало расчетное определение градиента давления на клапане легочной артерии, свободное от расчета систолического давления в легочной артерии.

Расчетный градиент давления на клапане легочной артерии у больных без признаков перегрузки ПЖ в среднем составлял $24,1 \pm 2,8$ мм рт.ст. Чем было выраженнее течение заболевания и гемодинамическая нестабильность больного, тем этот показатель был ниже. У всех больных со смертельным исходом он не превышал 12 мм рт.ст., у больных с нестабильной гемодинамикой в 94,1 % был в диапазоне от 12 до 16 мм рт.ст., а у пациентов со стабильной гемодинамикой в 96,9 % был выше 16 мм рт.ст. Эти данные подтверждаются корреляционным анализом, при котором установлена сильная зависимость с тяжестью течения заболевания. Расчетный градиент давления на клапане легочной артерии при его значениях от 4 до 12 мм рт.ст. высоко коррелировал с 4 классом ($r=0,72$) и очень высоко с 5 классом ($r=0,99$) тяжести течения заболевания по шкале Pesí и высокой вероятностью ранней ТЭЛА-ассоциированной смерти согласно критериям ЕОК ($r=0,96$) и смертельным исходом ($r=1$). Заболевание как правило носило

гемодинамически значимый характер ($r=0,78$) при значениях $\Delta P_{\text{ла}}$ от 12 до 16 мм рт.ст., а при уровне более 16 мм рт.ст. течение ТЭЛА было стабильным ($r=0,77$).

Чувствительность и специфичность данного параметра достаточно высоки. Они составляют для тяжести течения заболевания 92,7 % и 97,8 % соответственно, а для смертельного исхода 100 % и 98,7 % соответственно. Это свидетельствует о большей значимости для установления тяжести течения ТЭЛА и определения прогноза расчета градиента давления по сравнению с определением САД или давления в стволе легочной артерии, согласно предлагаемой формуле.

Определяя расчетный объем трикуспидальной регургитации за одну систолу, установлено, что он полностью соответствовал степени трикуспидальной регургитации согласно источникам литературы, а именно у больных с 1 степенью регургитации не превышал 30 мл, со 2 степенью колебался от 30 до 60 мл, а при 3 степени — был более 60 мл. При этом закономерно было установлено, что чем больше объем регургитации, тем более часто встречаются ассоциированные с ним расширение нижней полой вены более 2 см и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 % и более. Так при значениях объема трикуспидальной регургитации менее 30 мл расширение нижней полой вены более 2 см и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 % и более было у 12,6 % и у 2,6 % пациентов соответственно, при значениях от 30 до 60 мл — 29,4 % и 19,6 % соответственно, а при объеме регургита- ции более 60 мл — у 86,4 % и 68,3 % больных соответственно.

При сравнении значений расчетного объема трикуспидальной регургитации за одну систолу не установлено его различий для тяжести состояния больных в сравниваемых группах, так же как и не установлено различий распространенности степени трикуспидальной регургитации, расширения нижней полой вены более 2 см и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 % и более.

Для оценки выраженности трикуспидальной регургитации важно оценивать не только объем трикуспидальной регургитации, но и его отношение к объему полости правого предсердия, что аналогично методике определения степени трикуспидальной регургитации. Получены равносильные значения между соотношением площадей и объемов. Так в отсутствии патологических изменений $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ было не выше 0,36, что сопоставимо с первой степенью регургитации, а клинически выраженная ТЭЛА была при значениях более 0,6,

что сопоставимо со 2 степенью и выше. Однако определение $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ более наглядно и информативно позволяет предполагать объем крови, выходящий за пределы правого предсердия, а, следовательно, и приводящий к расширению нижней полой вены более 2 см и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 % и более за счет перегрузки объемом и давлением. Это подтверждается корреляционным анализом, при котором установлена высокая корреляционная зависимость между $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ и расширением нижней полой вены более 2 см ($r=0,79$) и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 % и более ($r=0,76$). Вышеизложенное свидетельствует о возможности с большей информативностью оценивать объем трикуспидальной регургитации и его отношения к объему правого предсердия, чем расширение нижней полой вены более 2 см и отсутствие ее коллабирова- ния на вдохе на 50 %.

При сравнении средних значений $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ установлено, что у больных со смертельным исходом и гемодинамически не стабильных пациентов они были статистически значимо больше ($p<0,01$), чем у больных со стабильной гемодинамикой, $0,57\pm 0,2$ и $0,66\pm 0,31$ против $0,48\pm 0,18$ соответственно, а при сравнении распространенности степени трикуспидальной регургитации во всех группах статистически достоверных различий не получено ($p>0,05$). Это подтверждает наглядность использования расчетных числовых параметров регургитации и $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ по сравнению со степенью трикуспидальной регургитации как при первичном контакте, так и, в большей степени, для оценки динамики изменений на фоне лечения.

При оценке корреляционной зависимости, используемой в настоящее время методики определения степени трикуспидальной регургитации, установлено, что ее повышение более чем второй степени слабо отражает тяжесть течения заболевания и умеренно ($r=0,31$) коррелирует с наступлением смертельного исхода, а $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ значимо коррелировали с 4 ($r=0,52$) и 5 ($r=0,69$) классами тяжести течения заболевания по шкале Pesl и наступлением смерти ($r=0,68$). Диагностические чувствительность и специфичность степени трикуспидальной регургитации и $V_{\text{тр}}/V_{\text{пп}}$ были практически одинаковы и составляли для вероятности смертельного исхода чувствительность — 71,5 % и 76,4 %, специфичность — 59,4 % и 54,1 % соответственно, а для тяжести течения заболевания чувствительность — 70,7 % и 64,3 %, специфичность — 57 % и 53,6 % соответственно.

Обсуждение

Нами доказано, что из широко применяемых в настоящее время ЭхоКГ критериев дисфункции ПЖ у больных ТЭЛА наиболее значимыми при установлении тяжести течения заболевания являются уплощение межжелудочковой перегородки и дискинезия свободной стенки ПЖ, что соответствует источникам литературы [1, 10, 11].

Такие ЭхоКГ-критерии как повышение систолического давления в легочной артерии и степени трикуспидальной регургитации, не зависимо от их выраженности, в меньшей степени информативны при определении тяжести течения ТЭЛА и прогнозировании ее исходов, чем предлагаемые расчет градиента давления на клапане легочной артерии и определение отношения объемов трикуспидальной регургитации и правого предсердия [3, 5, 6].

Расчетный объем трикуспидальной регургитации за одну систолу не обладает выраженной диагностической и прогностической значимостью, но позволяет, в отличие от определения степени трикуспидальной регургитации, используемой в настоящее время для косвенной оценки опосредо-

ванной перегрузки правого предсердия, наглядно и информативно оценивать динамику тока крови через трикуспидальный клапан во время систолы [8, 9].

Заключение

Для определения тяжести течения ТЭЛА наиболее эффективно использование таких общепринятых ЭхоКГ критериев перегрузки правых отделов как уплощение межжелудочковой перегородки и дискинезии свободной стенки ПЖ, а определение уровня систолического давления в легочной артерии и степени трикуспидальной регургитации целесообразно заменить на расчет градиента давления на клапане легочной артерии и отношение объемов трикуспидальной регургитации и правого предсердия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Panchenko E.P., Balahonova T.V., Danilov N.M. et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). Eurasian heart journal. 2021;1:44-77. Russian (Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Данилов Н.М. и др. Диагностика и лечение тромбоемболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021;1:44-77). DOI:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77
2. Fernandes C.J., Luppino Assad A.P., Alves J.L. et al. Pulmonary embolism and gas exchange. Respiration. 2019;98(3):253-262. DOI: 10.1159/000501342
3. Burgos L.M., Scatularo C.E., Cigalini I.M. et al. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;10(3):250-257. DOI:10.1093/ehjacc/zuaa007
4. Lahham S., Fox C., Thompson M. et al. Tricuspid annular plane of systolic excursion to prognosticate acute pulmonary symptomatic embolism (TAPSE/PAPSE study). J Ultrasound Med. 2019;38(3):695-702. DOI:10.5811/westjem.2019.11.44968
5. Netylko J., Teterina M., Pisaryuk A. et al. Prognostic value of echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism. Clinical pharmacology and therapy. 2021;30(3): 52-56. Russian (Нетьлько Ю.Э., Тетерина М.А., Писарюк А.С. и др. Прогностическое значение эхокардиографических параметров у пациентов с тромбоемболией легочной артерии. Клиническая фармакология и терапия. 2021;30(3):52-56). DOI: 10.32756/0869-5490-2021-3-52-56
6. Konstantinides S.V. et al. 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). European Heart Journal. 2020;41:543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
7. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kiriynenko A.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). Flebology. 2015;9(4): 2-52. Russian (Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений. Флебология. 2015;9(4):2-52).
8. Dzhioeva O.N., Orlov D.O., Nikitin I.G. Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 2. Cardiac and lung ultrasound examination. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(3): 49-58. Russian (Джиоева О.Н., Орлов Д.О., Никитин И.Г. Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 2. Ультразвуковое исследование сердца и легких. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9(3): 49-58). DOI:10.17802/2306-1278-2020-9-3-49-58
9. Lyhne M.D., Kabrhel C., Giordano N. et al. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. Eur

- 40 Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю., Гончаров М.А.
Сопоставление общепринятых и разработанных эхокардиографических критериев...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-33-40
-
- Heart J Cardiovasc Imaging 2021;22(3):285-294. DOI:10.1093/ehjci/jeaa243
10. Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L. et al. Predictors of short term outcomes in high and moderate risk pulmonary thromboembolism. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):7-12. Russian (Кочмарева Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л. и др. Предикторы краткосрочных осложнений тромбоэмболии легочной артерии высокого и промежуточного риска. Российский кардиологический журнал. 2017;9:7-12). DOI:10.15829/1560-4071-2017-9-7-12
11. Bautin A.E., Osovskikh V.V. Acute right ventricular failure. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2018;15(5):74-86. Russian (Баутин А.Е., Осовских В.В. Острая правожелудочковая недостаточность. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018; 15(5):74-86). DOI:10.21292/2078-5658-2018-15-5-74-86
12. Arshad N., Bjøri E., Hindberg K. et al. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population - based cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(2):295-303. DOI: 10.1111/jth.13587
13. Kochmareva E.A., Kokorin V.A., Volkova A.L. et al. Modern possibilities of prediction of clinical course and outcome of pulmonary embolism. Medical news of north Caucasus. 2017;9: 476-483. Russian (Кочмарева Е.А., Кокорин В.А., Волкова А.Л. и др. Современные возможности прогнозирования клинического течения и исхода тромбоэмболии легочной артерии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;4: 476-483). DOI: 10.14300/mnnc.2017.12133
14. Sivukhin D.V. General course of physics. Vol. I. Mechanics. Textbook for universities. M.: Book on Demand, 2021. 532 p. Russian (Сивухин Д.В. Общий курс физики. Том I. Механика. Учебное пособие для вузов. М.: книга по требованию, 2021. 532 с.).
15. Shapak A.A. Hydraulics and hydraulic pneumatic drive. Fundamentals of fluid and Gas. Mechanics. 6th ed. M.: INFRA-M, 2017. 271 p. Russian (Шейпак А.А. Гидравлика и гидropневмопривод. Основы механики жидкости и газа. 6-е изд. М.: ИНФРА-М, 2017. 271 с.).

Сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна и синдром беспокойных ног: влияние на ночное артериальное давление

Дроздецкий С.И., Кондратьева А.Р., Никитин К.И.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дроздецкий Сергей Ильич, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0002-3384-4352

Кондратьева Анастасия Романовна, студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0000-0001-8450-4537

Никитин Клим Ильич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID: 0009-0001-9333-8427

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уже долгие годы остается одним из важнейших вопросов практической кардиологии. Именно поэтому по всему миру активно ведутся исследования с целью выявления новых факторов риска, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы. Одним из таких факторов является нарушение регуляции ночного артериального давления (НАД), приводящее к увеличению риска возникновения ССЗ и преждевременной смерти. В данной статье были рассмотрены актуальные состояния, которые могут приводить к дисрегуляции суточных колебаний АД — сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и синдром беспокойных ног (СБН). При анализе литературы была выявлена зависимость между возникновением ночной артериальной гипертензии (АГ) и наличием у пациента СОАС или СБН, а также предпосылки к повышению АД ночью у пациентов со сменной работой. Очевидно, что пациенты с СОАС, СБН, а также работающие посменно нуждаются в постоянном контроле АД, в том числе и в ночное вре-

мя суток, с целью выявления ночной АГ и назначения соответствующей терапии, предотвращающей прогрессирование заболевания и повышение сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, ночная артериальная гипертензия.

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 25.11.2023

Принята: 27.01.2024

Для цитирования: Дроздецкий С.И., Кондратьева А.Р., Никитин К.И. Сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна и синдром беспокойных ног: влияние на ночное артериальное давление. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12 (41):41-48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-41-48

Shift work, obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome: effects on nocturnal blood pressure

Drozdetsky S.I., Kondratieva A.R., Nikitin K.I.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

AUTHORS

Sergey I. Drozdetsky, MD, PhD, Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0002-3384-4352

Anastasia R. Kondratieva, 5th year student of the medical faculty, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0000-0001-8450-4537

Klim I. Nikitin, 5th year student of the medical faculty, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. ORCID: 0009-0001-9333-8427

The prevention of cardiovascular diseases (CVD) has been one of the most important issues in cardiology practice for many years. For this reason, active research is being conducted worldwide to identify new risk factors that lead to damage to the cardiovascular system. One such factor is impaired nocturnal arterial blood pressure (NBP) regulation, which is associated with an increased risk of CVD and premature death. This article reviews the current conditions that may lead to dysregulation of diurnal BP fluctuations: shift work, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), and restless legs syndrome (RLS). The literature review revealed a correlation between the occurrence of nocturnal arterial hypertension (AH) and the presence of COAS or RLS in the patient, as well as the predisposing factors for nocturnal BP elevation in patients with shift work. It is obvious that patients with COAS, RLS and shift workers need continuous BP con-

trol, including at night, to detect nocturnal AH and prescribe appropriate therapy to prevent disease progression and the increase of the cardiovascular risk.

Keywords: shift work, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, nocturnal arterial hypertension.

Conflict of interests: none declared.

Received: 25.11.2023

Accepted: 27.01.2024

For citation: Drozdetsky S.N., Kondratieva A.R., Nikitin K.I. Shift work, obstructive sleep apnea syndrome and restless legs syndrome: effects on nocturnal blood pressure. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2024. 12(41): 41-48. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-41-48

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
ИБС — ишемическая болезнь сердца
НАГ — ночная артериальная гипертензия
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СБН — синдром беспокойных ног
СД — сахарный диабет

СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
СПДК — синдром периодических движений конечностями во сне
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЦР — циркадные ритмы

Введение

На сегодняшний день лидирующей причиной смертности, по данным ВОЗ, являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Ввиду такой социальной и экономической значимости, по всему миру активно ведутся исследования с целью выявления новых факторов риска, приводящих к поражению сердечно-сосудистой системы. Одним из таких факторов является нарушение регуляции ночного артериального

давления (АД), приводящее к увеличению риска фатальных сердечно-сосудистых событий и преждевременной смерти. Однако большинство исследований и метаанализов, посвященных данной проблеме, рассматривают лишь ограниченный спектр некардиальных нозологий, приводящих к недостаточному снижению или росту АД во сне, таких как сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ревматоид-

ный артрит. В данной работе будут рассмотрены актуальные состояния, которые потенциально могут приводить к нарушению регуляции суточных колебаний АД — сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна и синдром беспокойных ног.

Сменная работа

Важное значение в осуществлении круглосуточного выполнения трудовых функций, включая работу служб экстренного реагирования и охраны, деятельность промышленных предприятий, продуктовой сферы и некоторых других, имеет сменная работа. По статистическим данным, приблизительно 2,5 млрд человек по всему миру работают посменно, в Европе сменной работой охвачено 20 % трудящихся [1]. Под сменной работой подразумевается вид деятельности, требующий выполнения трудовых функций вне традиционных рабочих часов (например, с 8:00 до 18:00, с 9:00 до 17:00 и т.д.) [2].

Сменная работа и влияние на здоровье

Нерегулярный рабочий график может негативно влиять на состояние здоровья человека. Анализ результатов 38 метаанализов и 24 систематических обзоров, проведенный Göran Kecklund и соавт. (2016), показал наличие связи между сменной работой и несчастными случаями, СД 2 типа, набором веса, инсультом, ишемической болезнью сердца (ИБС), острым нарушением сна, онкологическими заболеваниями, такими как рак простаты и рак молочной железы, инфекционными заболеваниями, а также увеличением риска когнитивных и кардиометаболических расстройств в той же степени, что и при недостаточности сна [3–5]. Однако связь между онкологическими заболеваниями и работой в ночную смену, несмотря на ранее замеченную корреляцию, не прослеживается по итогам метаанализа 57 работ Aishe Dun и соавт. (2020) [6]. По итогам проведенного Bette Loef и соавт. (2019) изучения анализов крови 254 участников, работающих в ночную смену (опытная группа) и 57 участников контрольной группы, не связанных со сменной работой, было высказано предположение о влиянии ночных смен на иммунную систему респондентов [4].

Циркадные ритмы и регуляция АД

Как известно, сменная работа приводит к нарушению циркадных ритмов, которые контролируют не только цикл сна-бодрствования, но и многие метаболические процессы, включая уровень АД [7, 8]. Циркадные ритмы АД характеризуются повышением показателей утром, за 1 час до пробуждения, и их падением (“dipping”) на 10–20 % в ночное время и во время сна

[2, 9]. Основным компонентом физиологической регуляции уровня АД является фосфорилирование киназы гликогенсинтазы-3 β (pGSK-3 β), активирующее сигнальный путь WNT/ β -катенина. Высвобожденный β -катенин мигрирует из цитоплазмы в ядерный материал астроцитов супраоптического ядра гипоталамуса и вызывает здесь экспрессию глутаматного транспортера EAAT2 и глутамин синтетазы. На следующем этапе происходит снижение концентрации глутамата в синаптических щелях глутаматергических нейронов в результате функционирования EAAT2 и трансформация глутамата в глутамин вследствие активности глутаминсинтетазы. Снижается активность рецепторов AMPA-R и NMDA-R, в том числе на мембранах нейронов ядра одиночного тракта. Уменьшается интенсивность сигнальных импульсов от ядра одиночного тракта на нейроны каудальной части вентролатеральных отделов продолговатого мозга, ингибирующей ростральную часть вентролатеральных отделов продолговатого мозга, результатом чего является подавление работы симпатической нервной системы и активация парасимпатической нервной системы. В итоге описанного процесса происходит повышение АД при попадании фотонов на сетчатку глаза, в частности утром при пробуждении [10]. Так описывается центральная регуляция АД посредством циркадных ритмов.

Однако существует и периферическая регуляция, которая связана со взаимодействием тактовых белков CLOCK (circadian locomotor output cycles protein kaput), BMAL1 (for brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)-like protein 1), period и cryptochrome на молекулярном уровне: CLOCK и BMAL1 при гетеродимеризации как факторы транскрипции связываются через E-бокс с промоторными участками тканеспецифичных таргетных генов, участвующих в регуляции физиологических функций, а также с промоторными участками генов period и cryptochrome, кодирующих одноименные белки. По механизму отрицательной обратной связи накопление и проникновение в ядро молекул белков period и cryptochrome, под влиянием белков ROR $\alpha/\beta/\gamma$ and REV-ERB α/β (retinoic acid-related orphan receptors и nuclear receptor subfamily 1 group D member соответственно), ингибирует CLOCK и BMAL1, останавливая процесс транскрипции. Описанный процесс имеет 24-часовой ритм и обнаружен в клетках гладкой мышечной ткани, периваскулярной жировой ткани, печени, надпочечников и почек, где происходит выделение активных веществ (серотонин, фенилэфрин, ангиотензиноген, бета-гидроксипутират, IGF, кор-

тикостерон, альдостерон и другие), вызывающих изменение тонуса сосудистой стенки и физиологические колебания АД [11, 12].

Срыв такого сложного механизма регуляции суточного колебания АД приводит к запуску настолько же сложного патогенетического механизма АГ, включающего как изменения центрального, так и периферического звеньев циркадных ритмов [11]. В особенности, интерес вызывает изучение взаимосвязи между нарушением циркадных ритмов и развития ночной артериальной гипертензии (НАГ).

Сменная работа и АГ

В ряд патологических состояний, к которым приводит сменная работа, исследователи включают и АГ. В сравнении с людьми, работающими по регулярному трудовому графику, более часто АГ и ее прогрессирование из легкой в тяжелую форму выявляются у людей, трудящихся посменно [13, 14]. Метаанализ 45 исследований, проведенный Sara Gamboa Madeira и соавт. (2021) [1], также выявил значительное повышение систолического (на 2.52 мм рт.ст., 95 % ДИ 0.75–4.29) и диастолического АД (1.76 мм рт.ст., 95 % ДИ 0.41–3.12) среди участников с постоянными ночными сменами, однако не показал значительного повышения риска развития АГ у таких участников в отличие от предыдущих исследований, что может объясняться более значительной выборкой в некоторых ранних работах, возрастом участников, наличием специфических состояний у лиц в исследуемой популяции (беременность, расстройства сна и т.д.), разницей в определении АГ. Важность учета последнего фактора — определения АГ — также была выявлена в исследовании Masoud Khosraviour и соавт. (2021), где были выбраны характеристики АГ (критерии ACC/АНА и ESC/ESH) и получены различные результаты частоты развития АГ среди работников с 12-часовой ночной рабочей сменой в зависимости, соответственно, от характеристик определения. Тем не менее, несмотря на описанные различия, результаты исследования показали более высокую частоту АГ среди «ночных работников» в сравнении с работниками с регулярным графиком [15].

Сменная работа и НАГ

Сменная работа является фактором, приводящим к изменению вариабельности АД и трансформации симпатической нервной системы из диппер в нондиппер тип [16]. Существуют данные, показывающие, что у пациентов с АГ, привыкших спать меньше 6 часов (short sleepers), вероятность развития резистентности к принимаемому антигипертензивному

препарату в два раза выше, чем у пациентов с более длительной продолжительностью сна [24]. В руководстве, подготовленном ААС (American Association of Cardiology — Американская ассоциация кардиологов), ночная работа считается фактором, приводящим к недостаточному снижению АД ночью [17]. Развивающаяся резистентность к препаратам у отдельных подгрупп пациентов и недостаточное снижение ночного АД являются характеристиками ночной гипертензии [17], однако не было найдено исследований, изучающих уровень ночного АД и степень его снижения ночью у данной когорты пациентов. Учитывая отсутствие единого мнения, представляется целесообразным проведение исследований, направленных на оценку риска развития НАГ у пациентов, работающих посменно и страдающих от недостатка сна.

Сердечно-сосудистый риск, нарушение циркадных ритмов и сменная работа

Нарушение циркадных ритмов в результате сменной работы приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, что было неоднократно показано в исследованиях [18, 19]. Первый метаанализ, показавший связь между работой посменно и увеличением вероятности развития ССЗ, и в который вошло 34 научные работы и суммарно 2 011 935 участников, был проведен Manav V. Vyas и др. (2012) в 2012 году [19]. По итогам метаанализа было установлено, что сменная работа ассоциирована с развитием инфаркта миокарда (ОШ 1,23, 95 % ДИ 1,15–1,31), ишемического инсульта (ОШ 1,05, ДИ 1,01–1,09), а также с повышенным риском развития сосудистых событий (ОШ 1,24, ДИ 1,10–1,39).

Поскольку работа Manav V. Vyas. и соавт. (2012) была ограничена включением исследований, проведенных до 2006 года, Torquati L. и соавт. (2018) [18] с целью обновления информации о связи сменной работы с увеличением сердечно-сосудистого риска включили в свой метаанализ научные работы с 2006 по 2016 года. Авторами проводилась оценка сердечно-сосудистого риска у 173 010 участников с регулярным и нерегулярным трудовыми графиками при анализе 21 исследования. По результатам метаанализа было подтверждено суждение о более высоком сердечно-сосудистом риске (вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, цереброваскулярные заболевания, заболевания периферических артерий, ревматические пороки сердца, врожденные пороки сердца, тромбоз глубоких вен и легочную эмболию), среди людей, работающих посменно (ДИ 1,10–1,43), хотя определения сменной работы

в исследованиях, включенных в метаанализ, различались.

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой связанное со сном хроническое расстройство дыхания, широко распространенное во всем мире, характеризующееся обструкцией дыхательных путей во время сна [20]. В недавнем исследовании было выявлено, что почти 1 млрд людей во всем мире имеют проявления данной патологии, что указывает на необходимость дальнейшего изучения этого состояния [21]. При отсутствии лечения СОАС может привести к развитию других патологических состояний, в том числе и к АГ [21]. СОАС и АГ имеют взаимное влияние на клиническую картину, терапию и прогноз. В настоящее время в иностранной литературе выделяют понятие «OSA — related hypertension», что соответствует понятию «СОАС — связанная гипертензия».

Этиология и возможный патогенез СОАС

Патофизиологический механизм развития СОАС является мультифакторным и вариабельным, включая множество факторов, большинство из которых индивидуальны для каждого больного. На основании проведенных исследований были выделены основные анатомические и функциональные механизмы развития СОАС, обобщенные в общую концепцию «PALM»: P (Pcrit) — критическое давление закрытия глотки, под этим термином подразумеваются анатомические особенности, которые могут приводить к коллапсу верхних дыхательных путей; A (Arousal threshold) — сниженный порог дыхательного возбуждения или склонность к ночным пробуждениям из-за дыхательных стимулов; L (Loop gain) — нестабильность контроля вентиляции легких; M (Muscle responsiveness) — недостаточная активность мышц, расширяющих верхние дыхательные пути [22]. В совокупности данные факторы могут приводить к повторяющимся спазмам верхних дыхательных путей, вызывающим заметное снижение или полное прекращение воздушного притока. Вследствие этого снижается оксигенация крови, приводящая к активации симпатической нервной системы, выбросу катехоламинов и фрагментации сна.

СОАС-связанная гипертензия

СОАС-связанная гипертензия протекает как скрытая ночная гипертензия с нон-диппер типом и патологической вариабельностью, чаще резистентная к терапии лекарственными средствами (45 %). Наличие у пациента обструктивного апноэ сред-

ней тяжести или тяжелого течения повышает риск поражения органов-мишеней [23, 24]. Повышение воспалительных факторов в крови, которое происходит при СОАС, вызывает оксидативный стресс, также повышая сердечно-сосудистый риск [25]. Таким образом, сочетание СОАС и АГ значительно ухудшает прогноз пациента и требует тщательного исследования с позиций диагностики и терапии.

СОАС более распространена среди пациентов, страдающих АГ, чем в общей популяции. АГ и СОАС имеют общие факторы риска, среди которых выделяют ожирение, повышенное содержание соли в диете, пожилой возраст, сидячий образ жизни, СД [25]. В некоторых исследованиях ставится под сомнение причинно-следственная связь между СОАС и АГ, предлагая к рассмотрению вариант развития АГ не вследствие СОАС, а как итог действия одного и того же фактора риска, например, ожирения или СД [26]. В метаанализе Han B. и соавт. (2017), включающем 54 оригинальных исследования, была обнаружена значительная связь между СОАС и АГ (OR = 1,798, 95 % ДИ 1,355–2,384). Кроме того, в группе перекрестного исследования объединенные результаты показали, что СОАС достоверно коррелировал с АГ (OR = 1,980, 95 % ДИ 1,312–2,987) [27].

Общие патофизиологические механизмы развития СОАС и АГ заключаются в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Гипоксемия, развивающаяся при обструкции во время сна, приводит к увеличению синтеза и выброса ренина в кровь, что приводит к активации РААС, сужению просвета кровеносных сосудов и повышению АД ночью. Кроме того, в положении лежа происходит распределение жидкости в организме человека от нижних конечностей к шее, приводя к отеку тканей носоглотки и верхних дыхательных путей, к их обструкции и повышению АД, что усугубляется активацией РААС по механизму, описанному ранее, и увеличением концентрации альдостерона в крови, который задерживает жидкость и увеличивает объем циркулируемой крови [24]. В результате метаанализа Ze-Ning Jin и соавт. (2016) было выявлено увеличение альдостерона и ангиотензина II в крови у людей, страдающих СОАС и АГ [28].

Влияние СОАС на ночное давление

Как было описано выше, в патогенезе СОАС участвуют факторы, оказывающие существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, такие как окислительный стресс, гипоксия, метаболический ацидоз и избыточная активация симпатической

нервной системы. Ввиду воздействия этих факторов может наблюдаться перманентное повышение АД и увеличение его суточной вариабельности. Наиболее показательные изменения в АД можно обнаружить в ночное время. Во время обструкции дыхательных путей отмечается явление «парадоксального» пульса, то есть снижение АД ≥ 10 мм рт.ст. и уменьшение частоты сердечных сокращений, в результате чрезмерных дыхательных усилий на вдохе [29]. После прекращения обструкции отмечается резкий пик АД в течение нескольких секунд, после которого значения АД возвращаются к норме [29]. На основании этого можно сделать вывод, что вариабельность ночного АД зависит от количества приступов апноэ/гипопноэ, однако амплитуда пиков АД зависит от индивидуальных особенностей организма и медикаментозной терапии. Подтверждение непосредственного влияния СОАС на скачки ночного давления и его вариабельность можно найти в многочисленных исследованиях [30–32], где после применения CPAP терапии значения АД и его вариабельности возвращались к нормальным, однако не все результаты были согласованы, что указывает на необходимость более тщательного исследования этой проблемы. В дополнение к приведенным данным, в исследовании CARDIA (2020) была обнаружена закономерность: более высокая вероятность наличия СОАС увеличивает вероятность развития коморбидной ночной гипертензии (ДИ 1,00–1,75) [33].

Синдром беспокойных ног

Синдром беспокойных ног (СБН), или болезнь Виллиса-Экбома — сенсомоторное неврологическое заболевание, при котором возникает необходимость движения нижними конечностями в покое, чаще в вечернее время или ночью во время сна, исчезающая или уменьшающаяся при движении [34]. Предполагаемая эпидемиология составляет 5–8,8 % от общей популяции [35]. Известно, что у людей с СБН наблюдается синдром периодических движений конечностями во сне (СПДК). Основную роль в патогенезе первичной формы СБН отводят генетически обусловленным нарушениям в дофаминэргической системе и обмене железа в головном мозге. Однако выделяют и вторичные формы на фоне железодефицитной анемии, беременности, терминальной стадии почечной недостаточности, дефицита витамина B12 [36].

Влияние СБН на ночное давление

СБН, СПДК и СОАС являются самыми распространенными расстройствами сна, которые посредством активации симпатoadrenalовой системы и РААС,

развития оксидативного стресса и далее эндотелиальной дисфункции, индуцируют подъем АД ночью, приводя к развитию НАГ [37, 38].

Метаанализ, проведенный Giuseppe Maiolino и соавт. (2021), включающий в себя 7 исследований и 442 пациента, показал, что СБН ассоциируется с более высоким САД в течение сна при сравнении с группой контроля. Следует заметить, что наиболее высокие значения АД приходились как на моменты периодических движений конечностями, так и на движения конечностями без периодичности, причем длительность пиков ночного АД при непериодических движениях в некоторых исследованиях, включенных в метаанализ, была больше [37]. Кроме того, НАГ у пациентов с СБН чаще наблюдалась у пожилых людей, а также ассоциировалась с более поздним дебютом СБН. Тяжесть НАГ коррелирует с тяжестью СБН, но данное утверждение справедливо лишь для пациентов с диастолическим нон-диппер типом суточной кривой АД [39].

Патогенез подъема ночного АД у пациентов с расстройствами сна, однако, все еще является предметом изучения. Исследуя две основные гипотезы — фрагментацию сна и наличия периодических движений конечностями во сне — Mariusz Sieminski и соавт. (2017) пришли к выводу, что фрагментация сна не является обязательным компонентом для развития ночной АГ у пациентов с СБН. При этом была выявлена прочная связь между подъемом как ДАД, так и САД ночью при приступах периодических движений конечностями во сне [40]. Учитывая разность данных, полученных из приведенных выше источников, авторы высказывают предположение о необходимости более подробного изучения СПДК на патогенез ночной АГ.

Таким образом, СБН как в сочетании с СПДК, так и без него, приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска, и поэтому требуется более тщательное наблюдение за показателями АД, в том числе ночного АД, у таких пациентов.

Заключение

Таким образом, существуют данные, которые позволяют предположить зависимость между возникновением НАГ и такими распространенными состояниями, как СОАС и СБН, а также указывают на повышение АД ночью у лиц со сменной работой. Изучение влияния указанных факторов на ночное АД позволит уточнить конкретные патогенетические звенья, на которые можно воздействовать для предотвращения развития НАГ. Очевидно, что пациенты с СОАС, СБН, а также работающие по

сменно нуждаются в постоянном контроле АД, в том числе и в ночное время суток, для более раннего выявления НАГ и назначения соответствующей терапии, предотвращающей прогрессирование заболевания и повышение сердечно-сосудистого риска. Вопросы оптимальной коррекции уровня ночного АД в сочетании с воздействием на ассоцииро-

ванные состояния (СБН, СОАС или сменная работа) являются актуальной научно-практической задачей, требующей дальнейшего комплексного изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Gamboa Madeira S., Fernandes C., Paiva T., et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(13):6738. DOI:10.3390/ijerph18136738
2. Patterson P.D., Weiss L.S., Weaver M.D., et al. Napping on the night shift and its impact on blood pressure and heart rate variability among emergency medical services workers: study protocol for a randomized crossover trial. *Trials*. 2021; 22: 212. DOI:10.1186/s13063-021-05161-4
3. Kecklund G., Axelsson J. Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*. 2016; 355: i5210. DOI:10.1136/bmj.i5210
4. Loef B., Nanlohy N.M., Jacobi R.H.J., et al. Immunological effects of shift work in healthcare workers. *Sci. Rep.* 2019; 9:1–11. DOI:10.1038/s41598-019-54816-5
5. Rosa D., Terzoni S., Dellafiore F., et al. Systematic review of shift work and nurses health. *Occupational Medicine*. 2019;69(4):237–243. DOI:10.1093/occmed/kqz063
6. Dun A., Zhao X., Jin X., et al. Association Between Night-Shift Work and Cancer Risk: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol.*, 2020;10:1006. DOI:10.3389/fonc.2020.01006
7. Oosterman J.E., Wopereis S., Kalsbeek A. The circadian clock, shift work, and tissue-specific insulin resistance. *Endocrinology*. 2020; 161(12): 1-11. DOI:10.1210/endo/bqaa180
8. Riegel B., Daus M., Lozan A.J. Shift Workers Have Higher Blood Pressure Medicine Use, But Only When They Are Short Sleepers: A Longitudinal UK Biobank Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8:e013269. DOI:10.1161/JAHA.119.013269
9. Soliman R.H., Pollock D.M. Circadian Control of Sodium and Blood Pressure Regulation. *Am J Hypertens*. 2021 Nov 20;34(11):1130-1142. DOI: 10.1093/ajh/hpab100
10. Lecarpentier Y., Schussler O., Hébert J.L. et al. Molecular Mechanisms Underlying the Circadian Rhythm of Blood Pressure in Normotensive Subjects. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:50. DOI:10.1007/s11906-020-01063-z
11. Costello H.M., Gumz M.L. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021;78:1185–1196. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519
12. Kavakli I.H., Gul S., Turkyay M. Identification of novel small molecules targeting core clock proteins to regulate circadian rhythm. *Current Opinion in Chemical Engineering*. 2022; 35:100730. DOI:10.1016/j.coche.2021.100730
13. Shafer B.M., Kogan S.A., McHill A.W. Pressure Building Against the Clock: The Impact of Circadian Misalignment on Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep*. 2024 Jan;26(1):31-42. DOI: 10.1007/s11906-023-01274-0
14. Manohar S., Thongprayoon C., Cheungpasitporn W. et al. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017 Oct;35(10):1929-1937. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001442
15. Khosravipour M., Mohammadi M.S., Athar H.V., et al. The association between rotating night shift work and hypertension: A cross-sectional study among male workers. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;8: e41–e44. DOI:10.1177/2047487320906921
16. Morris C.J., Purvis T.E., Mistretta J. et al. Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. *J Biol Rhythms*. 2017 Apr;32(2):154-164. DOI: 10.1177/0748730417697537
17. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;00:1–98. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
18. Torquati L., Mielke G.I., Brown W.J., et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(3):229-238. DOI:10.5271/sjweh.3700
19. Boivin D.B., Boudreau P., Kosmadopoulos A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *J Biol Rhythms*. 2022 Feb;37(1):3-28. DOI: 10.1177/07487304211064218
20. Osman A.M., Carter S.G., Carberry J.C., et al. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34. DOI: 10.2147/NSS.S124657
21. Baran R., Grimm D., Infanger M., et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(5):2300. DOI:10.3390/ijms22052300
22. Lv R., Liu X., Zhang Y., et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea

- 48 Дроздецкий С.И., Кондратьева А.Р., Никитин К.И.
Сменная работа, синдром обструктивного апноэ сна и синдром беспокойных ног...
DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-41-48
-
- syndrome. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):218. DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3
23. Kario K., Hettrick D.A., Prejbisz A., et al. Obstructive Sleep Apnea-Induced Neurogenic Nocturnal Hypertension. *Hypertension.* 2021;77:1047-1060. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16378
24. Hou H., Zhao Y., Yu W., et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405. DOI: 10.7189/jogh.08.010405
25. Bangash A., Wajid F., Poolacherla R., et al. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: A Review of the Relationship and Pathogenic Association. *Cureus.* 2020;12(5):e8241. DOI: 10.7759/cureus.8241
26. Parati G., Pengo M.F., Lombardi C. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: Why Treatment Does Not Consistently Improve Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2019; 21:30. DOI:10.1007/s11906-019-0935-x
27. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R. et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* 2019;7:687-698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5
28. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol.* 2016 May;13(4):333-43. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020
29. Peker Y., Akdeniz B., Altay S. et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Where Do We Stand? *Anatol J Cardiol.* 2023 Jul 3;27(7):375-389. DOI: 10.14744/AnatoJCardiol.2023.3307
30. Carter J.R., Fonkoue I.T., Grimaldi D., et al. Positive airway pressure improves nocturnal beat-to-beat blood pressure surges in obesity hypoventilation syndrome with obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(7):602-611. DOI: 10.1152/ajpregu.00516.2015
31. Pal A., Martinez F., Aguila A.P. et al. Beat-to-beat blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2021 Mar 1;17(3):381-392. DOI: 10.5664/jcsm.8866
32. Lam J.C.M., Lai A.Y.K., Tam T.C.C. et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep Breath.* 2017 May;21(2):377-386. DOI: 10.1007/s11325-016-1428-7
33. Thomas S.J., Booth J.N., Jaeger B.C., et al. Association of Sleep Characteristics With Nocturnal Hypertension and Nondipping Blood Pressure in the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e015062. DOI: 10.1161/JAHA.119.015062
34. Manconi M., Garcia-Borreguero D., Schormair B. et al. Restless legs syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:80. DOI:10.1038/s41572-021-00311-z
35. Gossard T.R., Trotti L.M. et al. Restless Legs Syndrome: Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics.* 2021 Jan;18(1):140-155. DOI: 10.1007/s13311-021-01019-4
36. Nanayakkara B., Di Michiel J., Yee B.J. Restless legs syndrome. *Aust J Gen Pract.* 2023 Sep;52(9):615-621. DOI: 10.31128/AJGP-02-23-6722
37. Maiolino G., Bisogni V., Soranna D., et al. Effects of insomnia and restless legs syndrome on sleep arterial blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2021;59:101497. DOI:10.1016/j.smrv.2021.101497
38. Bisogni V., Maiolino G., Pengo M.F. Editorial: Sleep disorders, hypertension and cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1110487. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1110487
39. Chenini S., Rassu A.L., Guiraud L. et al. Blood pressure profile and endothelial function in restless legs syndrome. *Sci Rep.* 2019;9:15933. DOI:10.1038/s41598-019-52401-4
40. Sieminski M., Chwojnicki K., Partinen M. Higher nocturnal systolic blood pressure in patients with restless legs syndrome compared with patients with insomnia. *Sleep Med.* 2017; 32:229-233. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.025

Застойная сердечная недостаточность у детей с дефектом межпредсердной перегородки. Клинический случай

Ratna K.L., Isna N.

Университет Мухаммадия, Суракарта, Индонезия

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ratna Kumala Luthfi*, студент бакалавриата медицинского факультета Университета Мухаммадия, Суракарта, Индонезия. ORCID: 0009-0009-0117-1227

Isna Nurhayati, магистр, начальник медицинской части, кафедра педиатрии, Университет Мухаммадия, Суракарта, Индонезия. ORCID: 0009-0009-4681-2112

Цель — продемонстрировать клинический случай 12-летнего мальчика с дефектом межпредсердной перегородки (ДМП) в анамнезе и сердечной недостаточностью (СН), при котором наблюдался ответ на лечение в виде уменьшения симптомов и роста качества жизни. Лабораторные исследования пациента показали увеличение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. На рентгенограмме грудной клетки выявлена кардиомегалия, периферические отеки отсутствовали. Эхокардиография выявила ДМП размером 1,88 см с дилатацией правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ). Этот случай подчеркивает связь между врожденными пороками сердца (ВПС) и СН в педиатрии. Он также иллюстрирует, что непереносимость физической нагрузки может стать проявлением недиагностированного дефекта ДМП с СН.

В заключении следует отметить, что у пациента развилась симптоматическая СН с фракцией выброса левого желудочка $\geq 50\%$, а также дилатацией ПП и ПЖ.

Скорее всего, у этого пациента развилась СН из-за несвоевременной диагностики ВПС.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дети, дефект межпредсердной перегородки, врожденные пороки сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.



Поступила: 18.11.2023

Принята: 16.01.2024



Для цитирования: Ratna K.L., Isna N. Застойная сердечная недостаточность у детей с дефектом межпредсердной перегородки. Клинический случай. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2024. 12 (41):49–56. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-49-56

Congestive Heart Failure in Children with Atrial Septal Defect: A Case Report

Ratna Kumala Luthfi, Isna Nurhayati

Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author. E-mail: ratnakumala2006@gmail.com

AUTHORS

Ratna Kumala Luthfi, S.Ked, medical student, Faculty of medicine, Universitas muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia. ORCID: 0009-0009-0117-1227

dr. Isna Nurhayati, Sp. A, M.Kes, Clinical Supervising Doctor, Department of Paediatric, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Indonesia. ORCID: 0009-0009-4681-2112

The aim of this research is to present a clinical case referred to a 12-year-old boy with history of atrial septal defect (ASD) and HF shows a response to treatment with improved symptoms and quality of life. The patient's laboratory studies shown increasing of neutrophil lymphocyte ratio. Chest X-ray showed a cardiomegaly. The patient had no peripheral oedema. The echocardiography identified there were a 1.88-cm ostium secundum atrial septal defect with right atrium, and right ventricle dilatation. This case highlights the associated between congenital heart disease and heart failure in paediatrics. It also illustrates exercise intolerance could be a presentation of undiagnosed atrial septal defect with heart failure. The conclusion is the patient had developed symptomatic HF with LVEF \geq 50 % as well as RA and RV dilatation. Most

likely this patient developed HF due to the delayed diagnosis of ASD.

Keywords: heart failure, child, atrial septal defect, CHD.

Received: 18.11.2023

Accepted: 16.01.2024

Conflict of interests: none declared.

For citation: Ratna K.L., Isna N. Congestive Heart Failure in Children with Atrial Septal Defect: A Case Report. International Heart and Vascular Disease Journal. 2024. 12[41]:49–56. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-49-56

Список сокращений

АД — артериальное давление
 ВПС — врожденный порок сердца
 ГПЖ — гипертрофия левого желудочка
 ДМП — дефект межпредсердной перегородки
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 КТИ — кардиоторактальный индекс
 РГК — рентгенография грудной клетки
 ПЖ — правый желудочек
 ПП — правое предсердие
 СВ — сердечный выброс
 СН — сердечная недостаточность
 СНС — симпатическая нервная система

СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией левого желудочка
 СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СНуФВ — сердечная недостаточность с умеренной фракцией выброса
 СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Дефект межпредсердной перегородки (ДМП) — это состояние перегородки, разделяющей предсердия, при котором происходит сообщение между правым и левым предсердием через открытое отверстие [1]. Эти состояния являются одним из наиболее распространенных врожденных пороков сердца (ВПС), встречающихся примерно у 25 % детей, а их частота оценивается в 56 на 100 000 живорожденных [2–4]. Небольшие дефекты ДМП обычно могут закрываться спонтанно в детстве, тогда как большие дефекты могут вызвать такие осложнения, как сердечная недостаточность (СН), аритмии и легочная гипертен-

зия. Для предотвращения этих осложнений у детей необходимо хирургическое вмешательство [1].

Под СН понимают клинический синдром, связанный с нарушениями структуры или функции сердца. В педиатрии СН встречается реже, чем у взрослых. Несмотря на относительную редкость, ВПС и кардиомиопатии являются наиболее распространенными этиологическими причинами СН у детей [5]. Эпидемиология СН у детей недостаточно хорошо изучена, но в США частота ее у детей составляет от 0,97 до 7,4 на 11–14 тыс. человек [6]. Этиологию СН при ВПС можно разделить на 2 патофизиологических компонента, а именно: (1) не-

достаточность в связи с перегрузкой объёмом и (2) недостаточность насосной функции [7].

Лечение СН при ВПС является сложной задачей. Цель данного исследования — показать клинический случай 12-летнего мальчика с ДМП в анамнезе и СН, в котором показан ответ на лечение с улучшением симптомов и качества жизни.

Клинический случай

12-летний мальчик поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на внезапно возникшую одышку, которая появилась после физической активности и продолжалась в течение нескольких часов, вплоть до поступления в больницу. Состояние не улучшалось в покое. Имелись минимальные межреберные втяжения, но при поступлении не было описано никаких аномальных дыхательных шумов. При осмотре отмечался мягкий мезосистолический шум в верхнем отделе левой грудины. Пациент учился в начальной школе и отмечал, что его активность была более высокой, чем раньше. При этом не было ни стеснения в груди, ни чувства сердцебиения, ни респираторных симптомов. Ранее пациент отмечал внезапный приступ одышки после занятий спортом, но в покое состояние улучшалось. Кроме того, он жаловался на значительное ортопноэ в положении лежа на боку, которое облегчалось, если он спал лежа на животе, а также на частую одышку и простудные заболевания. В семейном анамнезе не было сердечно-сосудистых событий или смертей в молодом возрасте.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла 103 удара в минуту, артериальное давление (АД) — 93/57 мм рт.ст., частота дыхания — 23 вдоха в минуту, сатурация кислородом — 100% на 2 л/мин кислорода. При осмотре выявлены чистые легкие и слабый мезосистолический шум в верхней части левой грудины. Асцита и отеков на конечностях не было. Результаты лабораторных исследований показали повышение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов. Проведена рентгенография грудной клетки (РГК) в прямой проекции (рис. 1). На основании результатов РГК пациенту было проведено эхокардиографическое исследование, результаты которого представлены на рис. 2 и 3. При проведении РГК и эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены кардиомегалия и ДМП, соответственно. ЭхоКГ выявила ДМП 1,88 см с шунтом слева направо (рис. 2). ЭхоКГ показала фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 73,1%, признаки дилатации правого предсердия и правого желудочка (ПЖ) (рис. 2, 3) соответственно. На основании проведённого исследования был установлен диагноз «сердечная недостаточность вследствие ДМП».



Рис. 1. На рентгене грудной клетки в прямой проекции видна кардиомегалия с КТИ=0,59

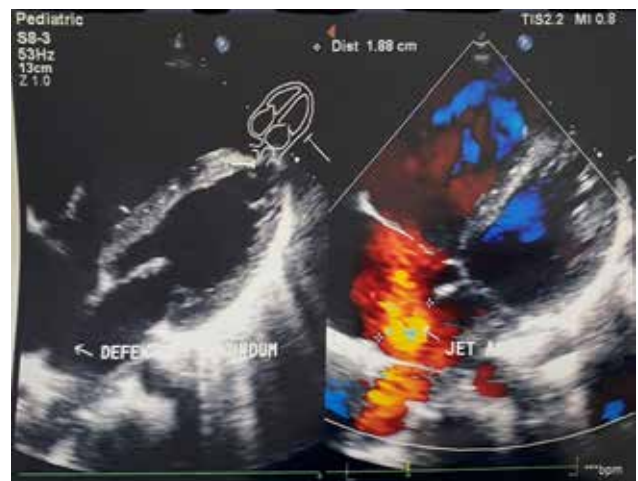


Рис. 2. ЭхоКГ, показывающая ДМП (диаметр ostium secundum 1,88 см)



Рис. 3. ЭхоКГ, показывающая дилатацию ПП и ПЖ



Рис. 4. На рентгене грудной клетки в прямой проекции отмечается уменьшение кардиомегалии с КТИ=0,55

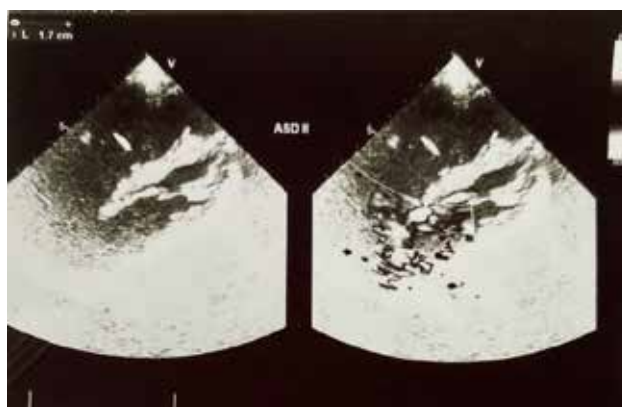


Рис. 5. ЭхоКГ, показывающая ДМП (диаметр ostium secundum 1,7 см)

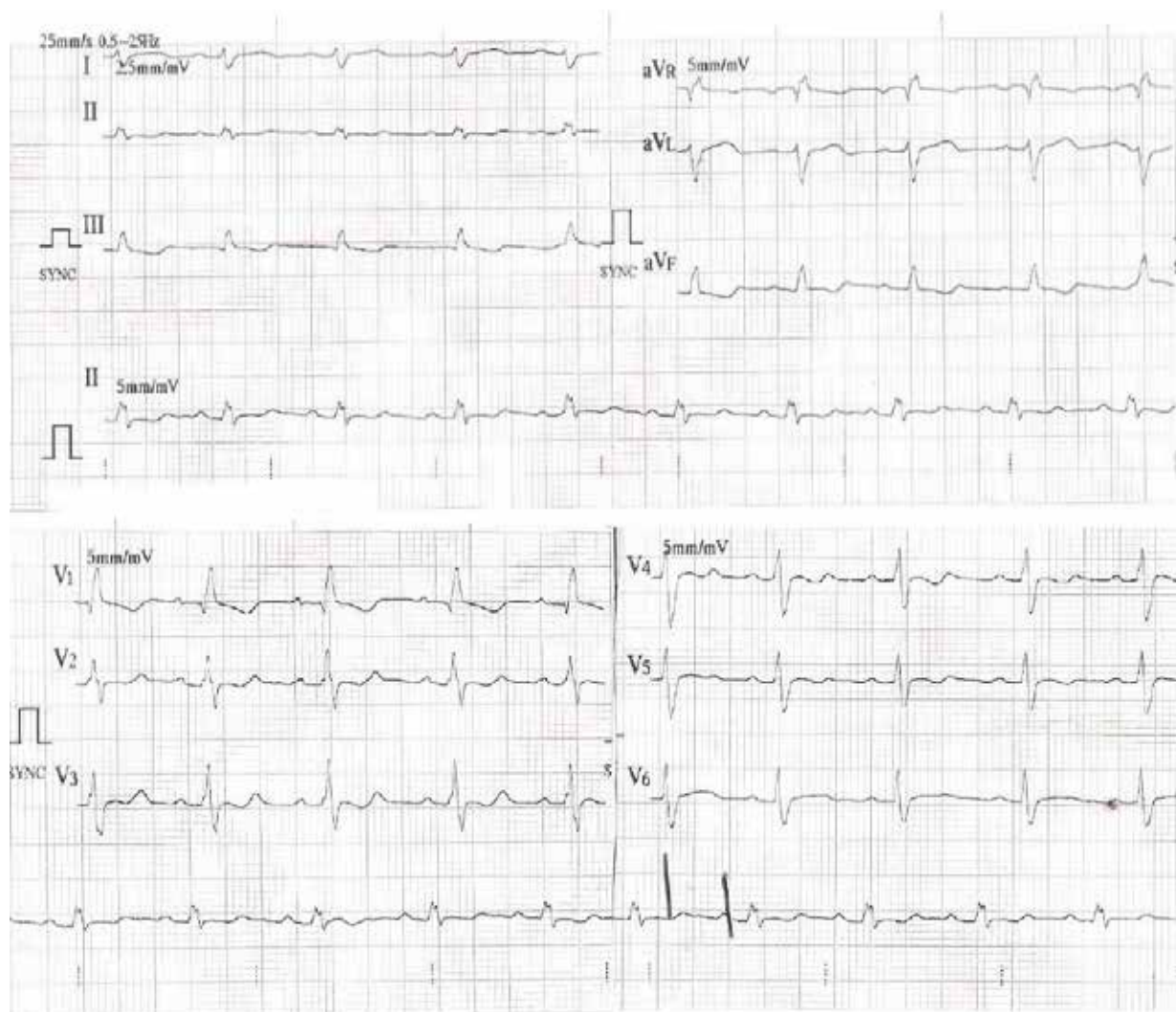


Рис. 6. ЭКГ, показывающая ГПЖ

Пациенту было начато лечение фуросемидом 5 мг и спиронолактоном 6,25 мг. Через 3 месяца после обследования было отмечено клиническое улучшение, а также положительная динамика по данным РГК, ЭхоКГ и электрокардиографии (ЭКГ) (рис. 4, 5 и 6 соответственно). По РГК высчитан кардиоторакальный индекс (КТИ), равный 0,55 (см. рис. 4). ЭхоКГ показала, что *ostium secundum* ДМП стало меньше, чем раньше (см. рис. 5). ЭКГ показала гипертрофию правого желудочка (ГПЖ), ЧСС 89 уд/мин, интервал PR 176 м/с, QRS 120 м/с, отклонение оси вправо (см. рис. 6).

Таблица 1

Классификация СН по ФВЛЖ [8]

Тип СН по ФВЛЖ	Критерии
СНнФВ	ФВЛЖ $\leq 40\%$
СНуФВ	Предыдущая ФВЛЖ $\leq 40\%$ с последующим измерением ФВЛЖ $>40\%$
СНунФВ	ФВЛЖ 41–49 % Свидетельства спонтанного или провоцируемого повышением давления наполнения ЛЖ (например, повышенный уровень натрийуретического пептида, неинвазивное и инвазивное измерение)
СНсФВ	ФВЛЖ $>50\%$

Обсуждение

В данном случае описывается 12-летний мальчик с ранее не выявленным ДМП, обратившийся в отделение неотложной помощи в связи с внезапным появлением одышки, которая не уменьшалась в покое. СН в педиатрии определяется как сложный клинический синдром, вызванный нарушениями структуры или функции сердца. Она выступает важной причиной заболеваемости и смертности не только у взрослых, но и в детском возрасте [8]. У детей, в анамнезе которых имеется СН, риск смерти более чем в 20 раз выше. По оценкам Американской ассоциации сердца (АНА), более 8 млн человек в США будут страдать СН, а затраты на лечение пациентов с СН составят около 160 млрд долларов на 2030 год [9]. Важной причиной СН является нарушение наполнения желудочков или снижение фракции выброса крови, или их сочетание [10].

СН классифицируется в зависимости от ФВЛЖ (табл. 1). Классификация пациентов с СН важна, так как различается прогноз и ответ на терапию. СН принято классифицировать на 4 типа в зависимости от ФВЛЖ: (1) сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ, ФВЛЖ $\geq 50\%$); (2) сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса (СНунФВ, ФВЛЖ 41–49%); (3) сердечная недостаточность с улучшенной фракцией выброса (СНуФВ, предыдущая ФВЛЖ $\leq 40\%$ и последующее измерение ФВЛЖ $> 40\%$); и (4) сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (СНнФВ, ФВЛЖ $\leq 40\%$) [11]. У детей с СН могут быть такие признаки и симптомы, как периодическая одышка, утомляемость, нарушение роста и непереносимость физической нагрузки [8, 12]. Классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) — это субъективная классификация СН, используемая врачом для характеристики симптомов у пациентов с симптоматической или бессимптомной СН (табл. 2) [8]. Классификация СН по НУНА сложно применима к детям младшего возраста.

Таблица 2

Классификация СН по НУНА [13]

Классификация по функциональным классам НУНА	Класс	Функциональные возможности
	I	Пациенты с заболеваниями сердца, не вызывающими ограничения физической активности. Регулярная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиения, одышки или стенокардических болей.
	II	Пациенты с заболеваниями сердца, приводящими к незначительному ограничению физической активности. Комфорт в состоянии покоя. Обычная физическая активность приводит к усталости, сердцебиению, одышке или стенокардическим болям.
	III	Пациенты с заболеваниями сердца, которые имеют ограниченную физическую активность. Комфорт в состоянии покоя. Меньшая активность, чем обычно, вызывает усталость, сердцебиение, одышку или стенокардические боли.
	IV	Пациенты с заболеваниями сердца, которые приводят к невозможности выполнять любую физическую нагрузку без дискомфорта. Даже в состоянии покоя могут присутствовать симптомы СН или стенокардии. При любой физической нагрузке дискомфорт усиливается.

В то же время для СН у детей младшего возраста используется модифицированная классификация Росса (табл. 3) [8, 13, 14].

Диагноз СН был установлен на основании Фрамингемских диагностических критериев СН. Для постановки диагноза СН необходимо наличие 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев [15]. К большим критериям относятся: острый отек легких; рентгенографическая кардиомегалия; пароксизмальная ночная одышка; легочные хрипы; расширение вен шеи; гепатомегалия; рефлюкс; третий сердечный тон (S3 ритм галопа).

Таблица 3

Модифицированная классификация Росса [14]

Модифицированная классификация Росса для СН в педиатрии	
Класс I	Бессимптомная
Класс II	Легкое тахипноэ или диафорез при вскармливании у младенцев
Класс III	Выраженное тахипноэ или диафорез при вскармливании младенцев Длительное вскармливание с нарушением роста Заметная одышка при нагрузке у детей старшего возраста
Класс IV	Такие симптомы, как тахипноэ, одышка или диафорез в состоянии покоя

Малые критерии включают: отек лодыжек, одышку при нагрузке, гепатомегалию, плевральный выпот, ночной кашель, тахикардию (>120 уд/мин) [15].

ВПС — один из предрасполагающих факторов, который может стать причиной СН в педиатрии [2, 3, 10, 16]. ДМП — это один из видов ВПС, который определяется как дефект перегородки, разделяющей предсердия сердца, возникающий при рождении [16]. ДМП вызывает шунтирование слева направо, что может привести к увеличению правого сердца и дисфункции ПЖ. Это спровоцирует диастолическую дисфункцию [13]. Дефект сердечной перегородки может также уменьшить ударный объем и сделать невозможным поддержание сердечного выброса (СВ). Это приведет к активации симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В результате происходит задержка натрия и жидкости в попытке поддержать преднагрузку и СВ [17]. СНС и РААС способны стимулировать периферическую сосудистую вазоконстрикцию, поэтому АД повышается для адекватной перфузии органов. Воздействие измененной постнагрузки и давления на кровеносные сосуды приводит к росту и адаптации клеток миокарда. Эта реакция приводит к увеличению потребления кислорода миокардом, перегрузке желудочков, что вызывает гемодинамические нарушения, такие как аномальное давление или перегрузка объемом, гипертрофия желудочков, ишемия миокарда, интерстициальный фиброз и уменьшение плотности сердечных капилляров. Таким образом, это может вызвать сердечную токсичность и прогрессирование СН [12]. СН у детей может привести к снижению регуляции как β_1 , так и β_2 -адренергических рецепторов. В исследовании Woulfe объясняется, что существует разница в распространенности фиброза и экспрессии фибротических генов при СН у взрослых по сравнению с СН у детей. У детей с СН фиброз и экспрессия фибротических генов были менее выражены, чем при взрослых [18].

Клинические проявления СН у детей с ВПС могут существенно различаться в зависимости от их порока или возраста. Одышка, усталость, ортопноэ, задержка жидкости, засыпание во время кормления или усталость после приёма пищи, недоедание, неспособность набрать вес, легочный и системный застой — клинические проявления СН в педиатрии, однако у каждого ребенка симптомы могут проявляться по-разному [19]. Поэтому применение общих классификаций СН в педиатрии, таких как классы NYHA или классификация Росса, важно для глобальной оценки тяжести СН в педиатрии [20].

В данном случае у пациента внезапно возникла одышка при умеренной физической нагрузке, что относилось его ко II классу по классификации NYHA и Росса. Одышка и усталость могут быть причиной непереносимости физических нагрузок у детей с СН, связанной с нарушением сердечной функции. Снижение толерантности к физическим нагрузкам является одной из основных причин снижения качества жизни у пациентов с СН. Это может происходить из-за гипоперфузии легких, а также патологии скелетной мускулатуры, которая в значительной степени присутствует при СН. Эти механизмы приводят к рецидивирующей одышке в результате чрезмерной активности в большей степени, чем раньше [20]. У пациента в анамнезе есть ортопноэ, наличие которого является предиктором для СН. Ортопноэ — это одышка в положении лежа, вызванная увеличением объема крови, оттекающего от сердца и скапливающегося в ногах. В то время как положение лежа на животе улучшает ортопноэ [21].

Постановка диагноза представляет собой сложную задачу, когда клиническая картина не коррелирует с результатами обследования. Для постановки диагноза крайне важен не только полный сбор анамнеза, но и критический анализ симптомов и клинических данных. Первый шаг в диагностике СН у детей основан на неинвазивных клинических исследованиях [13]. В данном случае у пациента в анамнезе ортопноэ и рентгенографическая кардиомегалия, поэтому у этого пациента есть 2 больших критерия Фрамингема, что свидетельствует о наличии СН. Для определения причины СН необходимо дальнейшее обследование. ЭхоКГ является основным методом визуализации в детской кардиологии, используемым для первичной диагностики, особенно при СН [12]. Она отлично отражает структурные и функциональные характеристики сердца у детей. В данном случае ЭхоКГ показала наличие ДМП ostium secundum (рис. 2).

Пациенты с дефектом *ostium secundum* обычно бессимптомны в детском возрасте. Диаметр дефекта менее 8 мм может быть закрыт спонтанно, но шанс спонтанного закрытия становится низким, если диаметр превышает 10 мм. Таким образом, это может привести к вероятности СН, которая оценивается примерно в 10%. В данном случае у пациента диаметр дефекта 18,8 мм, это может увеличить риск возникновения СН.

Septum secundum образована крышей предсердия справа от *septum primum*. Поскольку она будет расти каудально и закрывает *ostium secundum*, пространство между *septum primum* и *septum secundum* известно как овальное окно. Овальное окно у плода позволяет крови, богатой кислородом, проходить через легкие, перетекая из правого предсердия (ПП) в левое. Когда новорожденный рождается и начинает дышать, овальный канал спонтанно закрывается. Это вызвано изменением легочного сосудистого сопротивления. Таким образом, ДМП вызывает шунтирование слева направо, что может привести к хронической перегрузке правого желудочка, увеличению правого сердца и дисфункции ПЖ. Это приведет к обратному эффекту Бернгейма. Данное явление характерно для синдрома СН и обычно сопровождается кардиомегалией [3, 22].

Кардиомегалия означает увеличение сердца, которое может произойти из-за ДМП [23]. Было обнаружено, что ДМП связан с мутацией *Gly247Asp* *ACTC1*, приводящей к дилатационной гипертрофии, фиброзу и нарушению сократительной функции, что вызывает дилатационную кардиомиопатию [24]. РГК является одним из основных исследований для выявления кардиомегалии. Кардиомегалия у детей предполагает наличие кардиоторакального индекса >55% [25]. Таким образом, выявленная кардиомегалия в данном случае связана с СН (см. рис. 1).

Медикаментозная терапия СН у детей направлена на достижение 3 основных целей: (1) снижение легочного давления; (2) увеличение сердечного выброса и улучшение перфузии органов; (3) задержка прогрессирования СН [14]. Класс СН по NYHA служит основой для рекомендаций по

ведению пациентов в руководстве Американского кардиологического колледжа/Американской ассоциации сердца [8]. Фармакологическое лечение пациентов с СН направлено на снижение легочного и системного застоя путем использования диуретиков, повышения сократительной способности с помощью инотропов и снижения давления в постнагрузке. Другие препараты, которые обычно используются в фармакологической терапии детской СН, включают в себя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), спиронолактон и β -блокаторы [8,25].

В данном случае в качестве медикаментозной терапии у пациента использовали спиронолактон. Спиринолактон — один из антагонистов рецепторов альдостерона (калийсберегающий диуретик) действует в собирательном протоке [8, 20]. Цель лечения диуретиками — уменьшить клинические проявления рецидивирующей одышки, вызванной задержкой жидкости, используя минимально возможную дозу [8]. Исследование Tsujimoto показало, что спиронолактон является эффективной дополнительной терапией для пациентов с СН, принимающих иАПФ, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и диуретики. Он блокирует путь РААС, предотвращая ремоделирование, которое приводит к фиброзу миокарда [26].

Заключение

В представленном случае описаны симптомы СН, обусловленной ВПС, в частности ДМП. В настоящее время, благодаря эффективной медикаментозной терапии, симптомы СН, вызванной ДМП, удается уменьшить. Тем не менее, необходимо обратить внимание на то, что СН у молодых людей может быть следствием нелеченных ВПС. Так, у нашего пациента развилась симптоматическая СН с ФВЛЖ $\geq 50\%$, а также дилатация ПП и ПЖ. Скорее всего, СН возникла из-за несвоевременной диагностики ДМП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Martin SS, Shapiro EP, Mukherjee M. Atrial septal defects - clinical manifestations, echo assessment, and intervention. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015 Mar 23;8(Suppl 1):93-8. doi: 10.4137/CMC.S15715
2. Bradley E.A., Zaidi A.N. Atrial Septal Defect. *Cardiol Clin.* 2020;38(3):317-24. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.04.001
3. Menillo A.M., Lee L.S., Pearson-Shaver A.L. *Atrial Septal Defect.* Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022.
4. Alkashkari W., Albugami S, Hijazi Z.M. Current practice in atrial septal defect occlusion in children and adults. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(6):315-29. DOI: 10.1080/14779072.2020.1767595

5. Shaddy RE, George AT, Jaecklin T, Lochlainn EN, Thakur L, Agrawal R, et al. Systematic Literature Review on the Incidence and Prevalence of Heart Failure in Children and Adolescents. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(3):415–36. DOI: 10.1007/s00246-017-1787-2
6. Das B.B. Current state of pediatric heart failure. *Children.* 2018;5(7): 88. DOI: 10.3390/children5070088
7. Spaziani G., Bennati E., Marrone C. et al. Pathophysiology and clinical presentation of paediatric heart failure related to congenital heart disease. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2021;110(8):2336–43. DOI: 10.1111/apa.15904
8. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2022. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063
9. AHA. Heart Disease and Stroke Statistics — 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):E254–743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950
10. Malik A., Brito D., Vaqar S., Chhabra L. Congestive Heart Failure. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022.
11. Murphy S.P., Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA — J Am Med Assoc.* 2020;324(5):488–504. DOI: 10.1001/jama.2020.10262
12. Watanabe K., Shih R. Update of Pediatric Heart Failure. *Pediatr Clin North Am.* 2020;67(5):889–901. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.06.004
13. Stout K.K., Daniels C.J., Aboulhosn J.A., et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. 2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1028
14. Masarone D., Valente F., Rubino M., et al. Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(4):303–12. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.001
15. Malik A., Brito D., Vaqar S., Chhabra L. Congestive Heart Failure. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022.
16. CDC. Atrial Septal Defect. *Centers Dis. Control and Prev.* 2022.
17. Chlif M., Ammar M.M., Said N. B. et al. Mechanism of dyspnea during exercise in children with corrected congenital heart disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(1):1–14. DOI: 10.3390/ijerph19010099
18. Woulfe K.C., Siomos A.K., Nguyen H., et al. Fibrosis and fibrotic gene expression in pediatric and adult patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Physiol Behav.* 2018;176(1):139–48. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.11.006
19. Berliner D., Schneider N., Welte T., Bauersachs J. The differential diagnosis of dyspnoea. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(49):834–44. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0834
20. Stout K.K., Broberg C.S., Book W.M. et al. Chronic heart failure in congenital heart disease. 2016. 133: 770–801. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000352
21. Liyanapathirana C., Arthanayake S.M., Widyaratne S. et al. Case report of an atrial septal defect with negative transthoracic echocardiography, a diagnostic challenge in a middle-aged female with marked dyspnoea. *SAGE Open Med Case Reports.* 2021;9:1–4. DOI: 10.1177/2050313X211012506
22. Le Gloan L., Legendre A., Iserin L., Ladouceur M. Pathophysiology and natural history of atrial septal defect. *J Thorac Dis.* 2018;10(1):S2854–63. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.80
23. Amin H., Siddiqui W.J. Cardiomegaly. Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2022.
24. Frank D., Rangrez A.Y., Friedrich C. et al. Cardiac α -actin (ACTC1) gene mutation causes atrial-septal defects associated with late-onset dilated cardiomyopathy. *Circ Genomic Precis Med.* 2019;12(8):345–56. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002491
25. Jayaprasad N.P. Heart Failure in Children. *Hear Views.* 2017;17(3):92–9. DOI: 10.4103/1995–705X.192556
26. Tsujimoto T., Kajio H. Spironolactone use and improved outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction with resistant hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9 (23). DOI: 10.1161/JAHA.120.018827

Основные итоги конгресса Европейского общества кардиологов 2023 года

С 25 по 28 августа 2023 года в гибридном формате (на месте — onsite и online) прошел очередной Конгресс Европейского общества кардиологов в Амстердаме (Нидерланды). В мероприятии приняли участие около 31 000 специалистов из 150 стран мира.

Участники Конгресса рассмотрели 5 новых текстов клинических рекомендаций:

- по лечению эндокардита;
- по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом;
- по лечению кардиомиопатий;
- по лечению острых коронарных синдромов;
- целенаправленное обновление рекомендаций Европейского общества кардиологов 2021 года по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности.

Полные тексты этих документов доступны на сайте [www.escardio.org/Clinical Practice Guidelines](http://www.escardio.org/Clinical_Practice_Guidelines).

Наиболее интересными событиями Конгресса традиционно признаются научные сессии HOT LINE, на которых впервые представляются результаты важнейших клинических исследований. На этот раз участники мероприятия имели возможность в течение 4 дней на 9 сессиях ознакомиться с 29 специально отобранными рандомизированными исследованиями. Далее кратко представлены важнейшие их результаты.

STEP-HFrEF. У больных с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса на фоне ожирения лечение семаглутидом в дозе 2,4 мг подкожно 1 раз в неделю в течение 52 недель сопровождалось значимым, по сравнению с плацебо, улучшением качества жизни (на 7,8 баллов по Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), снижением массы тела (на 10,7%), увеличением дистанции 6-минутной ходьбы (на 20,3 м), снижением уровня С-реактивного белка.

NOAH-AFNET 6. Пожилым пациентам с эпизодами (не менее 6 минут) частого (≥ 170 ударов в минуту) ритма предсердий, выявленными с помощью имплантируемых устройств, и минимум одним фактором риска инсульта назначали стандартное лечение эдоксабаном или плацебо. Исследование прекращено досрочно при среднем периоде наблюдения 21 месяц из-за соображений безопасности. Частота инсульта в обеих группах составляла примерно 1% за пациенто-год. При приеме эдоксабана, по сравнению с плацебо, не наблюдалось значительного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти, инсульта или системной эмболии, но регистрировалось существенное увеличение частоты смерти от любой причины или большого кровотечения ($p=0,03$).

COP-AF. Пациентам, подвергавшимся тяжелым некардиальным торакальным хирургическим операциям (резекция доли легкого и другие), за 4 часа до вмешательства и 2 раза в день в течение 10 суток назначали колхицин в дозе 0,5 мг или плацебо. Клинически значимая периоперационная фибрилляция предсердий регистрировалась у 6,4% и 7,5% ($p=0,22$), повреждение миокарда — у 18,3% и 20,3% ($p=0,16$) больных, получавших колхицин или плацебо соответственно. Сепсис или инфекция отмечались у 6,4% пациентов в группе колхицина и 5,2% — в группе плацебо. Прием колхицина значительно чаще ассоциировался с развитием неинфекционной диареи (8,3% случаев против 2,4% при использовании плацебо).

QUEST. Комбинированный растительный препарат традиционной китайской медицины капсулы qiliqiangxin или плацебо применялись в дополнение к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\leq 40\%$). В течение медианы наблюдения 18,3 месяца первичная конечная точка

(повторная госпитализация по поводу утяжеления сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть) наблюдалась у 25,02% пациентов в группе qiliqiangxin против 30,03% в группе плацебо ($p < 0,001$). Не отмечалось существенных различий между группами в смертности от всех причин и побочных эффектов, включая желудочно-кишечные симптомы, ухудшение функции почек и повышение уровня ферментов печени.

BUDAPEST-CRT Upgrade. В исследовании участвовали пациенты с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором и прерывистой или постоянной стимуляцией правого желудочка с длительностью стимулированного комплекса QRS не менее 150 м/с. Установка дополнительного электрода для стимуляции левого желудочка, имплантированного в боковую ветвь коронарного синуса, приводила к снижению риска первичной конечной точки — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, смерть от всех причин или отсутствие обратного ремоделирования миокарда (32,4% против 78,9%; $p < 0,001$), а также госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от всех причин (10,2% против 34,7%; $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля за 12 месяцев наблюдения.

HEART-FID. В комплекс лечения хронической сердечной недостаточности со сниженной ($\leq 40\%$) фракцией выброса левого желудочка пациентам с дефицитом железа добавляли внутривенное введение карбоксимальтозы железа или плацебо. Через 12 месяцев не отмечалось значимых различий частоты смерти от любой причины (8,6% против 10,3% случаев) и госпитализации по поводу сердечной недостаточности (13,3% против 14,8%) соответственно в группах карбоксимальтозы железа и плацебо, хотя через 6 месяцев дистанция 6-минутной ходьбы увеличивалась в группе препарата железа на 8 м, а в группе плацебо — на 4 м ($p = 0,02$). Частота серьезных нежелательными явлений в период лечения в сопоставлявшихся группах существенно не различалась.

FIRE. Пациентам в возрасте ≥ 75 лет с инфарктом миокарда и многососудистыми коронарными стенозами проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием всех артерий с гемодинамически значимыми сужениями или только артерии, обусловившей развитие инфаркта. В группе полной реваскуляризации реже регистрировались события комбинированной первичной конечной точки — смерть, инфаркт миокарда, инсульт или любая реваскуляризация через 1 год (15,7% против 21,0% в группе стентирования только «виновной» артерии), а безопасность вмеша-

тельства (сочетание инсульта, кровотечения или острого повреждения почек, связанного с контрастированием) оказалась сопоставимой ($p = 0,37$).

ECLS-SHOCK. Пациентам с инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, по поводу которого планировалась ранняя реваскуляризация, проводили веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию плюс обычное лечение или только обычное медикаментозное лечение (контрольная группа). Первичная конечная точка эффективности — смерть от любой причины через 30 дней регистрировалась у 47,8% против 49,0% больных в группе полной экстракорпоральной поддержки и в контрольной группе соответственно ($p = 0,81$). В первой группе в 2,44 раза чаще развивались умеренное или большое кровотечение, в 2,86 раза чаще — периферические сосудистые осложнения, требовавшие вмешательства.

STOPDAPT-3. У пациентов с острыми коронарными синдромами и высоким риском кровотечения после ЧКВ применяли антитромбоцитарную монотерапию прасугрелом или комбинацию аспирина (в течение 1 месяца) с прасугрелом. В группах монотерапии и двойной терапии в течение 30 дней существенно не различались суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, определенного тромбоза стента или ишемического инсульта (4,12% против 3,69%) и риск кровотечения 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium (4,71% против 4,47% соответственно). При антитромбоцитарной монотерапии риск подострого определенного или вероятного тромбоза стента повышался в 3,4 раза, а незапланированной коронарной реваскуляризации — на 83%.

ILUMIEN IV. Чрескожное коронарное вмешательство у пациентов со сложными поражениями коронарных артерий выполняли под контролем оптической когерентной томографии или обычной ангиографии. Отмечалось значимое различие минимальной площади стента ($5,72 \pm 2,04$ мм² против $5,36 \pm 1,87$ мм²; $p < 0,001$) при сходной суммарной частоте неблагоприятных исходов — смерть от кардиальных причин, инфаркт миокарда или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии через 2 года (7,4% и 8,2% случаев; $p = 0,45$), а тромбоз стента в течение 2 лет возникал у 0,5% против 1,4% случаев ($p = 0,02$) в группах оптической когерентной томографии и ангиографии соответственно.

OCTOBER. Пациентам с клиническими показаниями к чрескожному коронарному вмешательству и сложным бифуркационным поражениям

проводили реваскуляризацию под контролем оптической когерентной томографии или обычной ангиографии. При среднем периоде наблюдения 2 года сумма событий первичной конечной точки — смерть от кардиальной причины, инфаркт миокарда или реваскуляризация целевой артерии, вследствие ишемии отмечалась у 10,1 % пациентов в группе вмешательства под контролем оптической когерентной томографии и у 14,1 % — под контролем ангиографии ($p=0,035$). Осложнения процедуры встречались с аналогичной частотой в двух группах.

OCTIVUS. У пациентов со значительными поражениями коронарных артерий проводили чрескожное коронарное вмешательство под контролем оптической когерентной томографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования. Через 1 год наблюдения частота событий первичной конечной точки — смерть от кардиальных причин, инфаркта миокарда или реваскуляризация в связи с ишемией в зоне целевой артерии составляла 2,5 % случаев в группе оптической когерентной томографии и 3,1 % — в группе внутрисосудистого ультразвукового исследования ($p<0,001$ для не меньшей эффективности). Риск контраст-индуцированной нефропатии оказался сходным в сопоставлявшихся группах ($p=0,85$).

ATTRIBUTE-CM. Пожилым больным с транстриентиновой амилоидной кардиомиопатией назначали акорамидис по 800 мг 2 раза в день или плацебо 2 раза в день в течение 30 месяцев, причем после 12 месяцев по усмотрению врача допускалось применение тафамидиса открытым способом. В группе акорамидиса отмечалось статистически значимое превосходство в риске первичной комбинированной конечной точки с коэффициентом побед 1,772 ($p<0,0001$) в иерархическом анализе, расставляющем приоритеты в следующем порядке: смертность от всех причин, затем частота госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, затем изменение по сравнению с исходным уровнем N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, затем изменение от исходного уровня дистанции 6-минутной ходьбы. Кроме того, акорамидис ассоциировался со снижением относительного риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 50 % ($p<0,0001$).

ARREST. Пациенты с восстановлением спонтанного кровообращения после внебольничной остановки сердца без подъема сегмента ST доставлялись сотрудниками службы скорой помощи Лондона в один из 7 центров остановки сердца или

в географически ближайшее отделение неотложной помощи. Первичная конечная точка — общая смертность за 30 дней, составляла 63 % в группе центров остановки сердца и 63 % в группе стандартной помощи (нескорректированный коэффициент риска выживаемости 1,00; $p=0,96$).

ADVENT. Пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий, резистентной к антиаритмическим препаратам, подвергали катетерной абляции импульсным полем или традиционной радиочастотной или криобаллонной (термической) катетерной абляции для изоляции устьев легочных вен. Через 1 год наблюдения первичная конечная точка эффективности — свобода от неэффективности первичной процедуры, документированной предсердной тахикардии после 3-месячного слепого периода, применения антиаритмических препаратов, кардиоверсии или повторной абляции регистрировалась в 73,3 % против 71,3 % случаев в группах абляции импульсным полем и термической абляции соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений в двух группах оказалась сходной.

MULTISTARS AMI. Гемодинамически стабильным пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и многососудистой ишемической болезнью сердца проводили немедленное многососудистое ЧКВ (неотложная группа) или сначала вмешательство на «виновной» артерии с последующим поэтапным многососудистым вмешательством на «невиновных» артериях в пределах 19–45 дней после индексной процедуры (этапная группа). В течение 1 года наблюдения сумма событий первичной конечной точки — смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, незапланированная реваскуляризация, вызванная ишемией, или госпитализация по поводу сердечной недостаточности составляла 8,5 % в группе немедленного лечения по сравнению с 16,3 % в группе поэтапного лечения ($p<0,001$ для не меньшей эффективности и $p<0,001$ для превосходства).

CASTLE HTx. Пациентам с симптомной фибрилляцией предсердий и терминальной сердечной недостаточностью (фракция выброса ≤ 35 %) проводили катетерную абляцию для восстановления синусового ритма и медикаментозную терапию или только медикаментозную терапию. При медиане наблюдения 18 месяцев первичная конечная точка — смерть от любой причины, имплантация искусственного левого желудочка или срочная трансплантация сердца наблюдалась у 8 % в группе абляции и 30 % — в группе только медикаментозной терапии ($p<0,001$).

FRAIL-AF. Пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и хрупкостью в возрасте ≥ 75 лет, со скоростью клубочковой фильтрации ≥ 30 мл/мин/1,73 м² переводили на прием прямых пероральных антикоагулянтов или продолжали лечение антагонистами витамина К. Через 12 месяцев наблюдения большие и клинически значимые кровотечения (первичная конечная точка) развивались в 15,3% против 9,4% случаев ($p=0,00112$), а частота тромбоэмболических осложнений — в 2,4% против 2,0% случаев в группе прямых пероральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К соответственно.

OPT-BIRISK. Пациенты после ЧКВ по поводу острых коронарных синдромов с высоким риском кровотечения и высоким ишемическим риском получали в течение 9–12 месяцев двойную антитромбоцитарную терапию (клопидогрел плюс аспирин), далее 9 месяцев клопидогрел плюс аспирин или клопидогрел плюс плацебо, затем 3 месяца — только аспирин. Риск кровотечения 2, 3 или 5 типа по классификации Bleeding Academic Research Consortium за 9 месяцев различной терапии оказался ниже в группе без приема аспирина (2,5% против 3,3%; $p=0,03$). Совокупный риск смерти от всех причин, инфаркта миокарда, инсульта или клинически обусловленной ревазуляризации также был ниже в группе отказа от аспирина (2,6% против 3,5%; $p=0,02$).

ARAMIS. У госпитализированных пациентов с симптомами острого миокардита и повышенным уровнем сердечного тропонина на фоне стандартной терапии сопоставлялось подкожное введение антагониста рецепторов интерлейкина-1 анакинры в дозе 100 мг 1 раз в день или плацебо в период стационарного лечения. Первичная конечная точка эффективности — количество дней без любых осложнений миокардита после выписки составляло в среднем 30 дней в группе анакинры и 31 день в группе плацебо. Конечная точка безопасности — количество серьезных нежелательных явлений в течение 28 дней после выписки, наблюдалась у 12,1% пациентов, получавших анакинру, и у 10,2% — плацебо, без существенных различий между группами.

DANPACE II. Пациентам с синдромом слабости синусового узла впервые имплантировали электрокардиостимуляторы, которые были запрограммированы на базовую частоту 60 ударов в минуту с адаптивной к собственной частоте ритма стимуляцией (DDDR-60) или на базовую частоту 40 ударов в минуту без частотно-адаптивной стимуляции (DDD-40). При дистанционном мониторинге в тече-

ние 2 лет не выявлялось различий между группами по количеству эпизодов фибрилляции предсердий продолжительнее 6 минут (по 46% случаев), более 6 или 24 часов, частоте прогрессирования до персистирующей или постоянной фибрилляции предсердий, кардиоверсии по поводу фибрилляции предсердий и смерти от всех причин. Кроме того, качество жизни и результаты 6-минутного теста ходьбы по коридору через 12 месяцев оказались одинаковыми в обеих группах.

RED-CVD. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и/или сахарным диабетом в звене первичной медицинской помощи сопоставляли проведение диагностического вмешательства, состоявшего из трех этапов: 1) оценка симптомов с помощью опросника, 2) физикальный осмотр, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида и регистрация электрокардиограммы и 3) на усмотрение врача общей практики направление к кардиологу при выявлении нарушений, а также обычную помощь. Пациенты переходили к следующему этапу в случае набора баллов, превышавших определенный порог. Через 1 год количество новых диагнозов сердечно-сосудистых заболеваний (8,0% против 3,0%), сердечной недостаточности (4,5% против 1,5%), фибрилляции предсердий (2,1% против 0,8%) и ишемической болезни сердца (2,6% против 1,4%) оказалось выше в группе вмешательства по сравнению с группой обычной медицинской помощи.

NITRATE-CIN. У пациентов с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST, направленных на инвазивную коронарную ангиографию и подверженных риску контраст-индуцированной нефропатии, сопоставляли эффективность нитрата калия (12 ммоль) 1 раз в день и плацебо (хлорида калия) в капсулах в течение 5 дней. В группе неорганического нитрата, в сравнении с плацебо, отмечалось значимое снижение риска контраст-индуцированной нефропатии (повышение уровня $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов или $\geq 1,5$ раз в течение недели) — 9,1% против 30,5% ($p<0,0001$), процедурного инфаркта миокарда (2,7% против 12,5%; $p=0,003$) и больших сердечно-сосудистых осложнений в течение года (9,1% против 18,1% случаев; $p=0,001$).

DICTATE-AHF. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и расчетной скоростью клубочковой фильтрации не менее 25 мл/мин/1,73 м², госпитализированным по поводу острой декомпенсированной сердечной недостаточности с гиперволемией, получавшим внутривенно петлевые диуретики,

в первые 24 часа дополнительно назначали дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки или проводили стандартное лечение. Через 5 дней или ко дню выписки не отмечалось преимуществ дапаглифлозина во влиянии на соотношение изменение веса в кг/доза петлевого диуретика в мг. При этом дапаглифлозин значительно увеличивал 24-часовой натрийурез ($p=0,025$) и 24-часовой диурез ($p=0,005$), сокращал время до завершения внутривенной терапии диуретиками ($p=0,006$) и время до выписки из больницы ($p=0,007$).

PUSH-AHF. Лечение острой сердечной недостаточности с контролем натрийуреза через 2, 6, 12, 18, 24 и 36 часов после начала внутривенного введения петлевых диуретиков с возможной коррекцией их дозы сопоставлялось со стандартной терапией. В течение первых 24 часов натрийурез был значительно выше в группе с контролем натрийуреза ($p=0,0061$), однако риск смерти от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности через 180 дней оказался равным показателю в группе обычного лечения (по 31% случаев в обеих группах; $p=0,70$).

RIGHT. Пациентам, перенесшим первичное ЧКВ при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST с применением бивалирудина, в течение 4 часов после процедуры назначали антикоагулянтную терапию: 1) нефракционированный гепарин по 10 ЕД/кг/час внутривенно с коррекцией дозы для поддержания активированного времени свертывания крови 150–220 с эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в день подкожно; или 3) бивалирудин 0,2 мг/кг/час внутривенно или плацебо (то есть без антикоагулянтной терапии) в течение ≥ 48 часов. Через 30 дней не было различий в кумулятивной частоте достижения первичной конечной точки эффективности (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, определенный тромбоз стента или срочная реваскуляризация любого сосуда через 30 дней) между группами антикоагулянтной терапии и плацебо ($p=0,988$). Однако наблюдалась значительная взаимосвязь между первичной конечной точкой эффективности и типом используемого антикоагулянта. Эноксапарин, по сравнению с плацебо, снижал риск неблагоприятных исходов на 54%, тогда как нефракционированный гепарин повышал его в 3,71, а бивалирудин — 1,24 раза. Частота первичной

конечной точки безопасности (большое кровотечение) не различалась между двумя сопоставляющимися группами ($p=0,511$), отсутствовало и значимое взаимодействие между тремя антикоагулянтами (р для взаимодействия = 0,679).

ONCO DVT. Больным раком с изолированным дистальным тромбозом глубоких вен назначали лечение эдоксабаном на 12 либо на 3 месяца. Через год первичная конечная точка — совокупность симптомной рецидивирующей венозной тромбоэмболии или связанной с ней смерти регистрировалась в 1,0% против 7,2% случаев ($p<0,001$), а большое кровотечение согласно критериям International Society on Thrombosis and Hemostasis в 9,5% против 7,2% случаев в группах 12-месячной и 3-месячной терапии соответственно.

Мета-анализ исследований **DARE-19, RECOVERY** и **ACTIV-4A.** Участники трех исследований, госпитализированные по поводу COVID-19, после рандомизации дополнительно получали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ($n=3025$) или только обычное лечение/плацебо ($n=3071$). Первичная конечная точка — смерть от всех причин в течение 28 дней — наступала в 11,7% и в 12,4% случаев в группах ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и обычного лечения или плацебо соответственно. Также не было значимых различий риска прогрессирования острого повреждения почек, необходимости диализа, перехода к инвазивной механической вентилиции легких, экстракорпоральной мембранной оксигенации в течение 28 дней. Эти результаты не подтверждают использование ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в качестве стандартного лечения в данной клинической ситуации, однако и рутинная отмена этих препаратов, назначенных по другим показаниям (сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек или сахарный диабет 2 типа), во время COVID-19 не представляется оправданной.

Следующий конгресс Европейского общества кардиологов планируется провести (onsite и online) в Великобритании, в Лондоне с 30 августа по 2 сентября 2024 года.

Материал подготовлен профессором Канорским С.Г. и рецензирован профессором Мамедовым М.Н.

Правила для авторов

Правила публикации авторских материалов в научно-практическом, рецензируемом, медицинском журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний»

Редакция: декабрь, 2021 г.

ВНИМАНИЕ! Правила вступают в действие с декабря 2021 г. Правила описывают условия публикации рукописей (статей) через сайт. Редакция готова отвечать на вопросы и помогать авторам по вопросам подачи рукописи по адресу — submissions.ihvdj@gmail.com. Адрес официального сайта журнала — <http://www.heart-vdj.com>

Научно-практический, рецензируемый, медицинский журнал для кардиологов и терапевтов «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» издается с 2013 года. Основные направления издания — вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, оригинальные статьи, дискуссии, лекции, обзоры литературы, рекомендации и важная информация для практических врачей.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах.

Журнал «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний» прилагает все усилия, чтобы привести требования к рукописям, публикуемым в журнале, к международным стандартам.

А именно: «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование медицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication) изданным Международным Комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) — <http://www.icmje.org>; Рекомендациям COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>.

Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT (<http://www.consort-statement.org>), обсервационных исследований — STROBE (<http://www.strobe-statement.org>), систематических обзоров и мета-анализов — PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>), точности диагностики — STARD (<http://www.stard-statement.org>).

I. Виды рукописей, которые принимает журнал.

Объем **оригинальной статьи** не должен превышать 3000 слов (включая источники литературы — до 15 источников, подписи к рисункам и таблицы), содержать следующие разделы: *введение* (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), *материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение*. Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), не превышать 300 слов. Объем **лекции** — до 5000 слов (включая

источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 80 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем **обзоров литературы** — до 4500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме. Объем описания **клинического случая** — до 600 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 5 источников литературы, без резюме. Объем **мнения по проблеме** — до 2500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 15 источников литературы.

Журнал принимает к публикации оригинальные клинические исследования фазы 2, 3 и 4. Обзоры литературы должны базироваться на источниках не старше 5 лет. Журнал принимает к публикации англоязычные статьи.

II. В единый файл «Направительное (сопроводительное) письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор (ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или пре-публикации.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предполагаемые сроки защиты.

«Направительное (сопроводительное) письмо» должно быть оформлено на одном или двух листах. Использованием бланка официального учреждения — по выбору авторского коллектива. В обращении: «Главному редактору Российского кардиологического журнала, академику РАН, профессору Оганову Р.Г.». Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи**.

«Направительное (сопроводительное) письмо» сканируется. Файл в формате .jpeg прикрепляется как дополнительный файл рукописи.

Отсутствие направительного письма или неполный текст письма (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

III. Подать статью в журнал может любой из авторов.

Обычно это тот, кто потом ведет переписку

с редакцией и на чью почту приходят уведомительные письма (при подаче рукописи через сайт можно выбрать возможность рассылки уведомлений всем авторам).

Автор регистрируется на сайте, вписывая полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются **все** авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения, ORCID — всех авторов).

Если у автора несколько мест работы, то пишется: 1. «Название учреждения...», 2. «Название учреждения...». Название учреждения пишется в сокращенном виде, например, ГБОУ Московский государственный университет, Москва. Скобки не ставятся.

Как заполнять метаданные статьи: все данные, которые вносятся в «метаданные статьи» должны в точности соответствовать данным, указанным в тексте статьи!

1. Имена авторов (не нужно писать полностью, формат журнала предусматривает публикацию фамилии и инициалов. Поэтому в «окнах», где ставятся имя и отчество авторов пишутся заглавные буквы с точкой (пример: А.).

2. Названия учреждений (пишутся официальные наименования. При этом — идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки ставятся; Минздрава России, город без буквы г.

3. Должности и звания (используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории /отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор — не сокращается.

4. Очередность авторов. Очередность авторов должна заноситься в систему в соответствии с очередностью в статье. Перемещения осуществляются маленькими стрелками «верх»/»низ», которые расположены под данными каждого из авторов. У данных автора, ответственного за переписку, ставится точка в кружочек, обозначающий данную информацию. У других авторов точки ставить не нужно.

5. Резюме. Разделы резюме должны точно соответствовать разделам, прописанным в Правилах для авторов. Если разделы не будут внесены правильно, то Редакция попросит их откорректировать. То, что авторы в данный момент публикуют на сайте, потом попадет во все системы после окончательной публикации! Будьте внимательны.

6. Оформление литературных ссылок. Поданная в Редакцию статья не уйдет на рецензирование, пока не будет произведена коррекция литератур-

ных ссылок в соответствии с Правилами для авторов. Авторы могут «забыть» и где-то не убрать точку (такие несоответствия могут быть исправлены в Редакции), но если оформление литературы кардинально отличается от того, что требуется или присутствуют гиперссылки, то Редакция не будет начинать работать со статьей.

7. Ключевые слова. Пишутся с маленькой буквы, через точку с запятой. В конце ставится точка. В тексте статьи ключевые слова пишутся через запятую.

Отдельно готовится **файл в Word**, который потом **отправляется как дополнительный файл**. Файл должен содержать:

1. Титульный лист рукописи. Название рукописи пишется заглавными буквами, без переносов, полужирным шрифтом. Инициалы и фамилии авторов — Иванов И.И., Петров П.П. Приводится полное название учреждения (ий), из которого (ых) вышла рукопись, город, страна. Сноски ставятся арабскими цифрами после фамилий авторов и перед названиями учреждений (см. Пример оформления).

2. Информацию об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности, ORCID; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

Все члены группы авторов должны отвечать всем **четырем критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, и предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестном выполнении любой части представленного исследования. Эта информация также должна содержаться в документе.

В случае, если у представленного материала имеются авторы, не отвечающие критериям авторства, но внесшие определённый вклад в работу, то они должны быть перечислены в этом документе и в конце текста статьи в разделе **Благодарности**.

3. Информация о конфликте интересов/финансировании.

Раздел содержит раскрытие **всеми авторами** возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Если конфликта интересов нет, то пишется: «**Конфликт интересов не заявляется**». Информация **о наличии конфликта интересов** должна быть также отражена в разделе *Конфликт интересов* в конце текста статьи.

4. Информация о грантах. Должна быть упомянута в конце текста статьи в разделе **Благодарности** и в конце раздела **Материал и методы** — с полным описанием роли источника финансирования в выполнении работы (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных и пр.).

5. Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования.

Пример оформления:

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

Эта информация также должна быть отражена в разделе статьи **Материал и методы**.

Вся дополнительная информация (разрешения, анкеты и пр.) может быть затребована у авторов дополнительно при подготовке работы к печати.

Пример оформления:

Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ

Муромцева Г. А.¹, Концевая А. В.¹, Константинов В. В.¹, Артамонова Г. В.², Гатагонова Т. М.³,...

¹ ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва;

² ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

³ ГОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ;..., Россия.

6. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется).

7. Копирайт. Использование в статье любого материала (таблицы, рисунка), обозначенного значком копирайта должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя.

8. Информация о полученном согласии у пациентов на проведение исследования.

Получение согласия у пациентов на проведение исследования должно быть также отражено в разделе **Материал и методы**.

9. Для всех клинических исследований: информация о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом публичном регистре клинических исследований. Под термином «клиническое исследование» понимается любой исследовательский проект, который затрагивает людей (или группы испытуемых) с/или без наличия сравнительной контрольной группы, изучает взаимодействие между вмешательствами для улучшения здоровья или полученными результатами. Всемирная организация здравоохранения предлагает первичный регистр: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html). Клиническое исследование считается достоверным на группе более 20 пациентов.

10. Количество слов в статье (без учёта резюме, источников литературы, подписей к рисункам и таблиц), **количество таблиц и рисунков**.

Отсутствие информационного файла или неполный текст (не содержащий вышеуказанные пункты) является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

IV. Поскольку **основной файл рукописи** автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

Название статьи

Резюме с ключевыми словами

Список сокращений

Текст

Благодарности (если таковые имеются)

Список литературы

Таблицы, рисунки (если их можно встроить в текст формата Word).

Название статьи — пишется с прописной буквы (**Распространенность факторов риска ...**), в конце точка не ставится.

Резюме с ключевыми словами — разделы оформляются каждый с отдельной строки, выделяются жирным шрифтом, в соответствии с типом

представляемой рукописи: *в структурированном резюме 5 разделов* (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), *в неструктурированном резюме* приводится описание работы и Ключевые слова.

Резюме должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов. Например, раздела «Актуальность» в резюме нет. Авторы прописывают актуальность своей работы во вводном разделе рукописи.

Объем Ключевых слов не должен превышать 6. При публикации ключевых слов через сайт необходимо выбрать опцию — писать слова через запятую.

После Ключевых слов **ставится Конфликт интересов** (он так же дублируется в конце статьи), после него (если имеется) **ставится Регистрационный номер клинического исследования**.

Список сокращений — при составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Обычно сокращаются часто используемые в рукописи термины (например, АГ, ХСН, ФК) и названия клинических исследований (SOLVD, TIMI, HOPE).

Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например, артериальное давление (АД); частота сердечных сокращений (ЧСС). Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза).

Сокращения должны быть общепринятыми и понятными читателю, в соответствии с общепринятыми в научной литературе нормами. Нежелательны сокращения, совпадающие по написанию с другими, имеющими иное значение.

Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире». **Пример оформления:** АД — артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Текст — текст рукописи оригинальных работ должен быть структурированным: Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение. Текст обзоров и лекций может быть неструктурирован.

Текст печатается на листе формата А4, размер шрифта — 12 pt, интервал между строками — 1,5, поля 2 см со всех сторон. При обработке материала используется система единиц СИ, знак% ставится через пробел от цифры, значение р пишется с запятой: $p < 0,0001$; значение n пишется с маленькой буквы ($n=20$); знаки $>$, $<$, \pm , $=$, $+$, $-$ при числовых значениях пишутся без пробела; значение «год» или «года» оформляется — 2014 г или 2002–2014 гг.

Статья должна быть тщательно выверена автором (ами). Ответственность за правильность цитирования, доз и других фактических материалов несут авторы.

Статистика — все публикуемые материалы должны соответствовать «Единым требованиям для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47). В подготовке статистической части работы рекомендуется использовать специальные руководства, например, Европейского кардиологического журнала: www.oxfordjournals.org/our_journals/eurheartj/for_authors/stat_guide.html

Статистические методы подробно описываются в разделе «Материал и методы».

Благодарности — все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности», который располагается в конце текста статьи перед разделом Литература.

Оформление графиков, схем и рисунков — таблицы и рисунки следует располагать после **текста статьи**, поскольку рецензент и редактор смотрят на рукопись в целом. Однако, для печати в журнале (на этапе создания макета) графики, схемы и рисунки необходимы в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw», «MS PowerPoint», фотографии с разрешением не менее 300 точек на дюйм. Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи.

Эти файлы обозначаются как дополнительные. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).

В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me ; Mo ; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упомина-

нию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.

Каждое первое упоминание рисунка или таблицы в тексте выделяется желтым маркером. Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предположение, используется полное написание слова — «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется также полное написание слова — (рисунок 1), (таблица 1).

Предоставление Основного файла рукописи **с фамилиями авторов или названиями учреждений** является основанием **отказа в приёме** рукописи к рассмотрению.

V. Оформление списка литературы.

Литературные ссылки указываются в **порядке цитирования** в рукописи. В тексте дается ссылка на порядковый номер цитируемой работы в квадратных скобках [1] или [1,2]. Каждая ссылка в списке — с новой строки (колонкой). Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот; ссылки на неопубликованные работы, а также на работы многолетней давности (>10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы. Особенно пристальное внимание на данный пункт просим обратить тех авторов, которые подают «Обзор литературы».

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего, для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов указывают в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название источника, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Если необходимо сделать цитирование имен авторов в тексте, то необходимо указать фамилию первого автора с инициалами, год работы. **Пример оформления:** Smith AA, et al. [2008].

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: **авторы и на-**

звание журнала транслитерируются латиницей, а название статьи — смысловой транслитерацией (перевод на английский язык). Название источника, где опубликована работа, транслитерируется латиницей, если у источника (журнала) нет официального названия на английском языке).

Все русскоязычные источники литературы должны быть представлены в транслитерованном варианте по образцу, приведенному ниже.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В обязательном порядке у всех статей указываются **DOI**, у всех книг **ISBN**. **Не принимаются** ссылки на диссертации, патенты, тезисы и любые сборники без выходных данных и ISBN.

Примеры оформления ссылок:

Цитирование статьи:

Smith A, Jones B, Clements S. Clinical transplantation of tissue-engineered airway. *Lancet*. 2008;372:1201-09. DOI:10.00000/0000-0000-.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Bart BYa, Larina VN, Brodskiy MS, et al. Cardiac remodeling and clinical prognosis in patient with chronic heart failure and complete left bundle branch block. *Russ J Cardiol*. 2011;6:4-8. (In Russ.) Барт Б.Я., Ларина В.Н., Бродский М.С., и др. Ремоделирование сердца и прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии полной блокады левой ножки пучка Гиса. *Российский кардиологический журнал*. 2011;6:4-8. DOI:10.15829/1560-4071-2011-6-4-8.

Цитирование книги:

Shlyakhto EV, Konradi AO, Tsyrlin VA. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo, 2008. p. 200. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство, 2008. p. 200. ISBN 0000-0000.

Цитирование главы в книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990:398-420). ISBN 0000-0000.

Цитирование главы русскоязычной книги:

Diagnostics and treatment of chronic heart failure. In. *National clinical guidelines 4th ed*. Moscow: Silicea-Poligraf, 2011:203-93. (In Russ.) Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн: Национальные клинические рекомендации. 4 е издание. М.: Силицея-Полиграф, 2011:203-96. ISBN 0000-0000.

Цитирование Web-ссылки:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. *eJIFCC 14*. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

Все источники литературы проверяются на корректность через систему Российской электронной библиотеки. Значительные ошибки в цитировании или дублирование источника являются причиной возврата рукописи авторам на доработку.

VI. Комплектность рукописи. Для загрузки рукописи на сайт автор готовит следующие документы:

Основной файл — текст статьи (система после загрузки его сама переименовывает, поэтому не важно, как он называется).

Дополнительные файлы — Направительное (сопроводительное) письмо, Информационный файл с Титульным листом, информацией об авторах и раскрытием конфликта интересов, файлы с рисунками.

VII. Настоящий раздел регулирует взаимоотношения между Фондом «Кардиопрогресс» в лице редакции журнала «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор».

Автор, направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции и Издательству журнала переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в Редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров

журнала со статьей Автора в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения.

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы рукописи, проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие с дизайном журнала, не меняя смысла представленной информации.

Редакция и Издательство при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам.

Редакция и Издательство вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции или Издательству, Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция и Издательство не несут ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

За Автором сохраняется право использовать опубликованный материал, его фрагменты и части в личных, в том числе научных и преподавательских целях.

Указанные выше права Автор передает Редакции и Издательству без ограничения срока их действия, на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции и Издательству с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Редакции и Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, дает разрешение на использование и обработку персональных данных.

Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла пред-

ставленной информации. В случае несвоевременного ответа автора (ов) на запрос редакции, редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью или отказать в публикации.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению.

VIII. Порядок рецензирования рукописей

1. Рукопись следует направлять в электронном виде в Редакцию через сайт — <http://www.heart-vdj.com>. Рукопись должна быть оформлена в соответствии с настоящими требованиями к научным статьям, представляемым для публикации в журнале.

2. Как только автор размещает статью в системе, Редакция автоматически получает уведомительное письмо о получении рукописи. Автор может отслеживать этапы работы над своей рукописью через сайт.

3. Рукопись обязательно проходит первичный отбор: Редакция вправе отказать в публикации или прислать свои замечания к статье, которые должны быть исправлены Автором перед рецензированием.

4. Все рукописи, поступающие в журнал, направляются по профилю научного исследования на рецензию одному из постоянных рецензентов или независимому эксперту.

5. Рецензирование проводится конфиденциально как для Автора, так и для самих рецензентов. Рукопись направляется рецензенту без указания имен авторов и названия учреждения.

6. Редакция по электронной почте сообщает Автору результаты рецензирования.

7. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и не вносит значимых исправлений, то статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

8. Если рецензент выносит заключение о возможности публикации статьи и дает указания на необходимость ее исправления, то Редакция направляет Автору рецензию с предложением учесть рекомендации рецензента при подготовке нового варианта статьи или аргументировано их опровергнуть. В этом случае Автору необходимо внести правки в последний вариант файла статьи, который находится на сайте (файл скачать с сай-

та, внести правки и еще раз разместить исправленную статью, предварительно удалив первичный (неисправленный) вариант). Переработанная Автором статья повторно направляется на рецензирование, и дается заключение, что все рекомендации рецензента были учтены. После получения положительного ответа рецензента, статья отдается эксперту по статистике и после положительного отчета, принимается в дальнейшую работу.

9. Если рецензент выносит заключение о невозможности публикации статьи. Автору рецензируемой работы предоставляется возможность ознакомиться с текстом рецензии, если он не согласен с выводами рецензента. В случае несогласия с мнением рецензента Автор имеет право предоставить аргументированный ответ в Редакцию. Статья может быть направлена на повторное рецензирование либо на согласование в редакционную коллегию. Редакционная коллегия или уполномоченный ей редактор направляет свой ответ Автору.

10. Все рукописи, прошедшие рецензирование представляются на рассмотрение редакционной коллегии, которая принимает решение о публикации. После принятия решения о допуске статьи к публикации Редакция вставляет публикацию статьи в план публикаций. Информация о плане публикаций периодически размещается на сайте журнала.

11. Решение о публикации рукописи принимается исключительно на основе ее значимости, оригинальности, ясности изложения и соответствия темы исследования направлению журнала. Отчеты об исследованиях, в которых получены отрицательные результаты или оспариваются положения ранее опубликованных статей, рассматриваются на общих основаниях.

12. Оригиналы рецензий хранятся в Редакции в течение 5-х лет с момента публикации.

IX. Порядок публикации рукописей

1. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии, журнал предоставляет приоритет для аспирантских и докторских работ, срок их публикации зависит от предполагаемой даты защиты, которую авторы должны указать в первичных документах, прилагаемых к рукописи.

2. Каждый номер журнала формируется отдельным ответственным редактором, назначаемым Главным редактором и/или редакционной коллегией. В обязанности ответственного редактора входит отбор высококачественных статей для публикации, при этом он может руководствоваться

как тематическими принципами, так и отдельным научным направлением.

3. Все выбранные статьи поступают в работу к научному редактору и корректору. Перед макетированием статья будет доступна Автору через сайт. На этом этапе можно будет прислать замечания по тексту статьи. Автор обязан прислать согласие на публикацию или свои замечания в установленные сроки, указанные в сопроводительном письме.

4. Редакция не высылает авторский экземпляр по почте или PDF статьи по электронной почте, поэтому Редакция просит оформить подписку на электронную или печатную версию журнала.

Подписка осуществляется по полугодиям (через подписные агентства) или на год (через сайт Издательства). Если рукопись прислана во второй половине года, то следует оформить подписку на последующий год.

X. После публикации в журнале

1. Информация о публикации статьи распространяется по следующим научным базам цитирования: РИНЦ, WoS (в рамках платформы РИНЦ), Scopus, EBSCO, КИБРЛЕНИНКА и другие. Статье присваивается индекс DOI и полный текст размещается в открытом доступе на сайте журнала.

2. Информация о публикации номера распространяется по рассылке Российского кардиологического общества (пресс-релиз) и в социальных сетях.

3. Мы ожидаем от авторов статей также активно прилагать усилия для доведения результатов о своих научных изысканиях до всеобщего сведения, а именно: иметь в наличии личную страницу в Интернет (personal page), следить и обновлять свой профиль ORCID и ResearcherID, привлекать к своей работе коллег через социальные сети.

XI. Отзыв или исправление статей

Полный текст политики журнала по Отзыву и исправлению статей находится в информационном разделе на сайте. Редакция руководствуется Рекомендациями COPE изданным Комитетом по издательской этике (COPE) — <http://www.publicationethics.org.uk>. в случаях:

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос об отзыве публикации, если:

у них есть четкие доказательства недостоверности публикуемой информации, возникшей либо в результате сознательных действий (например, фальсификации данных), либо из-за добросовестных ошибок (например, ошибок в расчетах или экспериментах);

выводы были ранее опубликованы в другом издании, и при этом отсутствуют надлежащие ссылки, разрешения и обоснования необходимости повторной публикации (т.е. случаи дублирующей публикации);

она является плагиатом;

описывает неэтичные исследования.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о выражении беспокойства, если:

они получили сведения о неподобающих действиях авторов, но нет чётких доказательств такого их поведения;

имеются аргументы, что результаты работы являются недостоверными, и учреждение, в котором работают авторы, не собирается выяснять истину;

они считают, что расследование предполагаемых нарушений, совершённых авторами в связи с публикацией, либо не было, либо не будет справедливым, беспристрастным и убедительным;

ведется расследование нарушений авторов, но его результаты не ожидаются в достаточно скором времени.

Редакторы журналов должны рассмотреть вопрос о внесении поправок, если:

небольшая часть в остальном качественной публикации оказывается недостоверной (особенно из-за добросовестных ошибок);

список авторов/спонсоров содержит ошибки (то есть, в нём отсутствует тот, кто достоин быть автором, или в него было включено лицо, не отвечающее критериям авторства).

В большинстве случаев отзыв не является уместным, если:

требуется изменить авторство, но нет никаких оснований сомневаться в обоснованности выводов.

XII. Позиция журнала по электронному резервному копированию (если журнал больше не публикуется)

Целью резервного копирования является предотвращение потери информации при сбоях оборудования, программного обеспечения, в критических и кризисных ситуациях и т.д.

Резервному копированию подлежат информация следующих основных категорий: — персональная информация авторов (личные каталоги на файловых серверах); — pdf опубликованных статей; — информация о литературных ссылках на статью в системе DOI.

Вся данная информация находится в открытом доступе в системе Российского индекса цитирования на сайте Электронной библиотеки www.elibrary.ru

XIII. Информация о видах подписки размещается на сайте журнала в разделе «Подписка»: <http://www.heart-vdj.com>

XIV. Контактные данные

Название журнала на английском языке International heart and vascular disease journal.

Официальные сайты, где размещается информация о журнале:

<http://www.heart-vdj.com>

По вопросам приема статей, принятии решения о публикации, рецензиям — mmamedov@mail.ru

По организационным вопросам (работа с сайтом, подписка) — editor.ihvdj@gmail.com

Почтовый адрес: 127106, Россия, Москва, Гостиничный пр., 6, стр. 2, оф. 213

Подготовка статей

Для представления статьи авторы должны подтвердить нижеследующие пункты. Рукопись может быть возвращена авторам, если она им не соответствует.

1. Эта статья ранее не была опубликована, а также не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (или дано объяснение этого в Комментариях для редактора).

2. Файл отправляемой статьи представлен в формате документа Microsoft Word. В нём нет имён авторов и названий учреждений.

Файлы с направлятельным письмом и общей информацией подготовлены для загрузки на сайт.

3. Цитируемая литература представлена полностью, оформлена по Правилам для авторов и не содержит дублей. Все ссылки на литературу обозначены в тексте статьи.

4. Текст набран с полуторным межстрочным интервалом; используется кегль шрифта в 12 пунктов; для выделения используется курсив, а не подчеркивание (за исключением интернет-адресов); все иллюстрации, графики и таблицы расположены в конце документа.

5. Текст **соответствует** стилистическим и библиографическим требованиям, описанным в [Правилах для авторов](#).

6. Если вы отправляете статью в рецензируемый раздел журнала, то **выполнены требования** документа Обеспечение слепого рецензирования.

7. Автор **внимательно** ознакомился с [Правилами для авторов](#).

8. Автор **даёт разрешение** на обработку и использование своих персональных данных.

Авторские права

Авторы, публикующие в данном журнале, соглашаются со следующим:



1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии [Creative Commons Attribution License](#), которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договорённости, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. [The Effect of Open Access](#)).

Приватность

Имена и адреса электронной почты, введенные на сайте этого журнала, будут использованы исключительно для целей, обозначенных этим журналом, и не будут использованы для каких-либо других целей или предоставлены другим лицам и организациям.

ISSN: 2311-1623 (Print)

ISSN: 2311-1631 (Online)

ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

«КАРДИОПРОГРЕСС»

знание, наблюдение, движение



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

Официальный вебсайт Фонда: www.cardioprogres.ru

Контактный телефон: 007 965 236 1600

Электронная почта: inf.cardio@gmail.com

Москва, Россия