

ISSN 2782-4284 (Print)
ISSN 2782-4233 (Online)

eurad³
EurAsian Arrhythmology Association

VOLUME 3

ISSUE 4

2023

Cardiac Arrhythmias

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/cardar>



ЭКО • БЕКТОР

УЧРЕДИТЕЛИ

- ООО «Эко-Вектор»
- ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулочек, д. 3, литера А, помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>
тел.: +7(812)648-83-67

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-79865 от 18.12.2020

Выходит 4 раза в год

РЕДАКЦИЯ

191015, Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, д. 41
Тел.: +7(812)303-50-00
Факс: +7(812)303-50-35
E-mail: ca@eco-vector.com

ПОДПИСКА

На печатную версию журнала:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rf.ru>
Подписной индекс на полугодие — 85697, на год — 85698.
На электронную версию журнала:
<https://journals.eco-vector.com>;
eLibrary.ru

OPEN ACCESS

В электронном виде журнал распространяется бесплатно — в режиме немедленного открытого доступа

ИНДЕКСАЦИЯ

- Dimensions
- Scilit
- Scite

Отдел размещения рекламы и репринтов
Тел.: +7 (495) 308 83 89

E-mail: adv@eco-vector.com

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Редактор: И.Л. Уразовская
Редактор переводческих проектов: А.А. Богачев

Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,75. Тираж 200 экз. Цена свободная
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В», 191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812)646-33-77.

Подписано в печать 02.02.2024.

Заказ 4-2565-1v.

Выход в свет 20.02.2023.

© ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2023

© ООО «Эко-Вектор», 2023

16+

ISSN 2782-4284 (Print)
ISSN 2782-4233 (Online)

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Том 3 | Выпуск 4 | 2023

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Издается под эгидой Евразийской аритмологической ассоциации врачей кардиологов и терапевтов

Главный редактор

Сергей Анатольевич Сайганов, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: 0000-0001-8325-1937

Заместители главного редактора

Андрей Вячеславович Ардашев, д-р мед. наук, проф. (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1908-9802
Виктор Александрович Снежицкий, д-р мед. наук, проф., член-корр. НАН Беларуси (Гродно, Белоруссия).
ORCID: 0000-0002-1706-1243

Редакционная коллегия

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8160-3457
Леонид Львович Берштейн, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-9444-159X
Инна Зурабиевна Гайдукова, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3500-7256
Сергей Григорьевич Канорский, д-р мед. наук, проф. (Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0003-1510-9204
Александр Вадимович Кимков, проф. (Кёльн, Германия). ORCID: 0000-0002-1774-938X
Наталья Павловна Митьковская, д-р мед. наук, проф. (Минск, Белоруссия). ORCID: 0000-0002-9088-721X
Арас Лянович Пуоджюкинас, проф. (Каунас, Литва). ORCID: 0000-0002-0545-3960
Евгений Александрович Трофимов, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-3236-4485

Зав. редакцией

Ирина Леонидовна Уразовская, канд. мед. наук (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4165-4599

Ответственный секретарь

Мария Владимировна Бершева (Санкт-Петербург, Россия)

Редакционный совет

Сымбат Абдулхаировна Абзалиева, канд. мед. наук (Алматы, Казахстан). ORCID: 0000-0002-2618-1298
Светлана Александровна Александрова, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7795-9709
Вадим Егорович Бабокин, д-р мед. наук (Чебоксары, Россия). ORCID: 0000-0002-2788-8762
Анна Вячеславовна Воздвиженская, канд. филол. наук (Санкт-Петербург, Россия).
ORCID: 0000-0001-6661-3019; eLibrary SPIN: 5205-7541
Григорий Алексеевич Громыко, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7942-9795
Алексей Владимирович Дудник (Иркутск, Россия)
Евгений Геннадиевич Желяков, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-1865-8102
Елена Валерьевна Заклязьминская, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-6244-9546
Ирина Вячеславовна Зотова, канд. мед. наук, доцент (Москва, Россия). ORCID: 0000-0001-8309-8231

Анатолий Анатольевич Нечепуренко, канд. мед. наук (Астрахань, Россия). ORCID: 0000-0001-5722-9883
Виктор Сергеевич Никифоров, д-р мед. наук, проф. (Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0001-7862-0937
Александр Георгиевич Овсянников, канд. мед. наук, доцент (Курск, Россия). ORCID: 0000-0003-0194-3468
Вера Исааковна Потиевская, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2459-7273
Дмитрий Владимирович Пузенко, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-2607-3895
Валерий Иванович Садовой, канд. мед. наук (Симферополь, Россия). ORCID: 0000-0001-5387-0040
Илья Исаакович Серебрянский, канд. мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-8762-8831
Елена Альбертовна Сорокина, д-р мед. наук (Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0784-3575
Марина Владимировна Яковлева, канд. мед. наук (Москва, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».

FOUNDERS

- North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191186, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

Phone: +7(812)6488367

Federal Supervisory Service on Mass
Media, Information Technologies and Mass
Communication (Roskomnadzor)
ПИ № ФС77-79865

Published 4 times a year

EDITORIAL

Address:

41 Kirochnaya street,
Saint Petersburg, 191015, Russia

Phone: +7(812)303-50-00

E-mail: ca@eco-vector.com

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (495) 308 83 89

OPEN ACCESS

Immediate Open Access is mandatory
for all published articles.

INDEXATION

- Dimensions
- Scilit
- Scite

SUBSCRIPTION

To the printed version:

Joint catalog "Press of Russia"

on the website <https://www.pressa-rf.ru>

Index for half yearly subscription – 85697

Index for yearly subscription – 85698

To the electronic version:

<https://journals.eco-vector.com>

<https://elibrary.ru>

16+

ISSN 2782-4284 (Print)

ISSN 2782-4233 (Online)

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Volume 3 | Issue 4 | 2023

INTERNATIONAL PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

Published under the supervision of Eurasian Arrhythmology Association

Editor-in-chief

Sergey A. Sayganov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia).

ORCID: 0000-0001-8325-1937

Deputy Editors-in-Chief

Andrey V. Ardashev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia).

ORCID: 0000-0003-1908-9802

Viktor A. Snezhitskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Belarus Academy of Sciences (Grodno, Belarus). ORCID: 0000-0002-1706-1243

Editorial board

Natalia V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8160-3457

Leonid L. Bershteyn, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-9444-159X

Inna Z. Gaydukova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3500-7256

Sergey G. Kanorskii, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0003-1510-9204

Alexander Kimkov, Professor (Köln, Germany). ORCID: 0000-0002-1774-938X

Natalya P. Mitkovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Belarus). ORCID: 0000-0002-9088-721X

Aras Puodziukynas, Professor (Kaunas, Lithuania). ORCID: 0000-0002-0545-3960

Evgeniy A. Trofimov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-3236-4485

Head of the editorial office

Irina L. Urazovskaya, MD, PhD (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4165-4599

Executive Editor

Mariia V. Bersheva (Saint Petersburg, Russia)

Editorial Council

Symbat A. Abzaliyeva, MD, PhD (Almaty, Kazakhstan).
ORCID: 0000-0002-2618-1298

Svetlana A. Alexandrova, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-7795-9709

Vadim Y. Babokin, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Cheboksary, Russia). ORCID: 0000-0002-2788-8762

Anna V. Vozdvizhenskaya, PhD in Linguistics
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-6661-3019

Grigorii A. Gromyko, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-7942-9795

Aleksei V. Dudnik (Irkutsk, Russia).

Eugeny G. Zhelyakov, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0003-1865-8102

Elena V. Zaklyazminskaya, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-6244-9546

Irina V. Zotova, MD, PhD, Assistant Professor
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8309-8231

Anatoly A. Nechepurenko, MD, PhD (Astrakhan, Russia).
ORCID: 0000-0001-5722-9883

Viktor S. Nikiforov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor
(Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0001-7862-0937

Alexander G. Ovsyannikov, MD, PhD, Assistant
Professor (Kursk, Russia). ORCID: 0000-0003-0194-3468

Vera I. Potievskaya, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-2459-7273

Dmitry V. Puzenko, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-2607-3895

Valery V. Sadovoy, MD, PhD (Simferopol, Russia).
ORCID: 0000-0001-5387-0040

Ilya I. Serebriyskiy, MD, PhD (Moscow, Russia).
ORCID: 0000-0002-8762-8831

Elena A. Sorokina, MD, Dr. Sci. (Med.)
(Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0784-3575

Marina V. Yakovleva, MD, PhD (Moscow, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/cardar>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*С.М. Комиссарова, Н.Н. Чакова, Н.М. Ринейская, С.С. Ниязова,
Т.В. Долматович, В.Ч. Барсукевич, Л.И. Плащинская*

Синдром Бругада: вариабельность клинических и генетических характеристик 5

А.В. Сотников, М.В. Мельников, М.В. Пышный, В.В. Семенюта

Пути улучшения отдаленных результатов лечения больных с фибрилляцией предсердий
неклапанной этиологии, перенесших эмболию магистральных артерий конечностей 21

Р.Р. Самигуллина, В.И. Мазуров, Е.А. Василенко, Е.А. Трофимов

Частота и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах 33

ОБЗОРЫ

Рана Зафира Аманда, Сиди Лаксно Пурвовийото

Трикуспидальная регургитация, индуцированная сердечными имплантируемыми
электронными устройствами (краткий обзор) 45

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- S.M. Komissarova, N.N. Chakova, N.M. Rineiska, S.S. Niyazova, T.V. Dolmatovich, V.Ch. Barsukevich, L.I. Plashchinskaya*
Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics 5
- A.V. Sotnikov, M.V. Mel'nikov, M.V. Pyshnyy, V.V. Semenyuta*
How to improve long-term results of patients with atrial fibrillation of non-valvular ethiology
after embolism to main arteries of the limbs 21
- R.R. Samigullina, V.I. Mazurov, E.A. Vasilenko, E.A. Trofimov*
Frequency and features of cardiovascular diseases in spondyloarthritis 33

REVIEWS

- Rana Zhafira Amanda, Sidhi Laksono Purwowiyoto*
Cardiac implantable electronic device induced tricuspid regurgitation: a mini review 45

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Синдром Бругада: вариабельность клинических и генетических характеристик

С.М. Комиссарова¹, Н.Н. Чакова², Н.М. Ринейская¹, С.С. Ниязова²,
Т.В. Долматович², В.Ч. Барсукевич¹, Л.И. Плащинская¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь;

² Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Цель исследования — оценить клиническую характеристику у пациентов с различными генетическими вариантами синдрома Бругада.

Материалы и методы. Обследовано 24 пациента (17 мужского и 7 женского пола) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана возраста 32,5 [20; 42] года) с паттерном синдрома Бругада на электрокардиограмме, наблюдаемых в течение 3 лет. У 9 (37,5 %) пациентов зарегистрирован спонтанный паттерн электрокардиограммы 1 типа, у 14 (58,3 %) — паттерн электрокардиограммы 2 типа, у 1 — паттерн электрокардиограммы 3 типа. Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы в 12 отведениях, суточное мониторирование электрокардиограммы, проведение провоцирующего теста с блокатором натриевых каналов новокаиномидом, выполнение эндокардиального электрофизиологического исследования по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой электрокардиограмм всех членов семьи с выявлением случаев внезапной сердечной смерти в семье или наличия семейной формы заболевания, эхокардиограммы и магнитно-резонансной томографии сердца для исключения структурных изменений миокарда. Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты. У 15 (62,5 %) из 24 включенных в исследование пробандов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III–V классов патогенности согласно критериям Американского общества медицинской генетики (2015) в генах, кодирующих натриевые (*SCN5A*, *SCN10A*) и калиевые (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) каналы, а также в генах *HCN4* и *SNTA1*, ассоциированных с этими каналами. Кроме того, выявлено 3 варианта в гене *ANK2*, ассоциированном с анкиринопатиями, и 3 варианта в генах *DSP* и *DES*, ассоциированных с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка. Четыре генетических варианта в гене *SCN5A* были IV и V классов патогенности, остальные являлись вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс). Шесть (40,0 %) из 15 генотип-положительных пациентов имели несколько генетических вариантов. Наиболее тяжелая форма заболевания, манифестирующая развитием фибрилляции желудочков с успешным проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора, наблюдались у пациентов с мутациями в генах *SCN5A*, *SCN10A*. Рецидивирующие синкопальные состояния, полиморфная желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, индуцированная программируемой стимуляцией желудочков при эндокардиальном электрофизиологическом исследовании, с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора наблюдались у пациентов с вариантами *KCNJ8* и *HCN4*, *DES* и *MYH11*. У 2 пациентов с клиническими проявлениями мутаций не выявлено. 13 (54,2 %) пациентов были бессимптомными, при этом у 3 из них обнаружены патогенные и вероятно патогенные мутации в гене *SCN5A*, а также вариант VUS в этом же гене.

Заключение. Изучены клинические проявления у пациентов с различными генетическими вариантами синдрома Бругада. Влияние генотипа на фенотип синдрома Бругада не однозначно. Наиболее тяжелая форма заболевания с развитием фибрилляции желудочков и успешным проведением реанимационных мероприятий с последующей имплантацией кардиовертера-дефибриллятора наблюдалась преимущественно у пациентов с вариантами в нескольких генах (*SCN5A* и *JUP*, *KCNJ8* и *HCN4*, *DES* и *MYH11*). Полученные данные подтверждают идею о том, что синдром Бругада наряду с моногенным может иметь и полигенный характер заболевания, при котором клинический фенотип обусловлен вариантами в нескольких генах, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: паттерн синдрома Бругада; генотипическое и фенотипическое разнообразие; провокационные пробы.

Как цитировать

Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Ринейская Н.М., Ниязова С.С., Долматович Т.В., Барсукевич В.Ч., Плащинская Л.И. Синдром Бругада: вариабельность клинических и генетических характеристик // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 4. С. 5–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Рукопись получена: 06.11.2023

Рукопись одобрена: 26.12.2023

Опубликована: 10.02.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics

Svetlana M. Komissarova¹, Natalya N. Chakova², Nadiia M. Rineiska¹, Svetlana S. Niyazova², Tatyana V. Dolmatovich², Veronika Ch. Barsukevich¹, Larisa I. Plashchinskaya¹

¹ State Institution Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus;

² Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

ABSTRACT

AIM: To evaluate the clinical characteristics of patients with diverse genetic variants of Brugada syndrome.

MATERIALS AND METHODS: 24 patients (17 male and 7 female) aged 18 to 55 years (median age 32.5 [20; 42] years) with a pattern of Brugada syndrome on electrocardiogram were observed for 3 years. From their ECGs, a type 1 pattern was found in 9 (37.5%) of these patients, type 2 pattern in 14 (58.3%) and type 3 pattern only in 1 patient. The clinical and instrumental study included 12-lead electrocardiogram, 24-hour Holter electrocardiogram monitoring, provocative drug test with intravenous administration of sodium channel blockers (novocainamide), electrophysiologic study according to indications, genealogical history collection and family history of sudden cardiac death, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging to detect structural myocardial changes. High-throughput sequencing was utilized to search for mutations in genes linked to the onset of channelopathies and other inherited rhythm disorders.

RESULTS: In 15 (62.5%) of the 24 probands included in the study, variants of the nucleotide sequence of pathogenicity classes III–V according to The American College of Medical Genetics and Genomics criteria (2015) were found in genes encoding sodium (*SCN5A*, *SCN10A*) and potassium (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) channels, as well as in *HCN4* and *SNTA1* genes linked with these channels. Moreover, 3 variants were identified in *ANK2* gene associated with ankyrinopathies, and 3 variants in *DSP* and *DES* genes connected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Four genetic variants in *SCN5A* gene were of pathogenicity classes IV and V, the rest were variants of uncertain clinical significance (class III). Six (40.0%) of the 15 genotype-positive patients had several genetic variants. The most severe form of the disease, manifested by the development of ventricular fibrillation with successful resuscitation and subsequent cardioverter-defibrillator implantation, was observed in patients with mutations in *SCN5A*, *SCN10A* genes. Recurrent syncope, polymorphic ventricular tachycardia induced by programmed ventricular stimulation during electrophysiologic study, followed by cardioverter-defibrillator implantation were observed in patients with variants *KCNJ8* and *HCN4*, *DES* and *MYH11*. In 2 patients with clinical manifestations, no mutations were identified. 13 (54.2%) patients were asymptomatic, while 3 of them had pathogenic and likely pathogenic mutations in *SCN5A* gene, as well as variants of uncertain clinical significance.

CONCLUSION: Thus, this study examined various genetic variants in patients with Brugada syndrome based on their clinical manifestation. The impact of the genotype on the Brugada syndrome phenotype is not unambiguous. The most severe form of the disease with the development of ventricular fibrillation and successful resuscitation with subsequent cardioverter-defibrillator implantation was observed mainly in patients with variants in several genes (*SCN5A* and *JUP*, *KCNJ8* and *HCN4*, *DES* and *MYH11*). This substantiate the idea that Brugada syndrome, along with monogenic, may also have a polygenic nature of the disease, in which the clinical phenotype is determined by variants in respective genes linked to the onset of cardiovascular disorders.

Keywords: Brugada pattern; genotypic and phenotypic diversity; provocative drug tests.

To cite this article

Komissarova SM, Chakova NN, Rineiska NM, Niyazova SS, Dolmatovich TV, Barsukevich VCh, Plashchinskaya LI. Brugada syndrome: variability of clinical and genetic characteristics. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(4):5–19. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626595>

Received: 06.11.2023

Accepted: 26.12.2023

Published: 10.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Бругада (BrS) — наследственная сердечная каналопатия, впервые диагностированная в 1992 году, до сих пор считается сложным заболеванием с точки зрения диагностики, прогнозирования риска аритмий, патофизиологии и лечения. Электрофизиологически характеризуется типичной картиной выявляемого на электрокардиограмме (ЭКГ) паттерна Бругада типа 1, демонстрирующего подъем сегмента *ST* на 2 мм, за которым следует отрицательный зубец *T* по меньшей мере в 1 или 2 правых прекардиальных отведениях, и высокой частотой угрожающих жизни аритмических событий при отсутствии явной структурной патологии сердца [1]. BrS может быть причиной 4–12 % всех случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) и до 20 % ВСС вследствие полиморфных желудочковых тахикардий (ЖТ) или фибрилляции желудочков (ФЖ) [2]. Распространенность BrS колеблется от 1 : 5000 до 1 : 2000 с наибольшей частотой у лиц с азиатским происхождением [3].

Первое появление симптомов часто происходит в молодом возрасте, и ВСС или ВСС с успешной реанимацией может быть первым клиническим проявлением BrS. Хотя BrS, по-видимому, в равной степени встречается у мужчин и женщин, большинство пациентов с клинически выраженным BrS — мужчины [4]. У пациентов чаще появляются симптомы при лихорадке или состояниях, которые приводят к повышению тонуса блуждающего нерва, включая сон. Диагноз устанавливается при выявлении ЭКГ-паттерна Бругада типа 1, который может наблюдаться либо спонтанно, либо с помощью провокационного лекарственного теста с блокатором натриевых каналов, таким как аймалин, флекаинид, пилсикаинид или прокаинамид [5]. Эти антиаритмические препараты, ингибируя быстрый натриевый ток (INa), увеличивают дисбаланс между внутренним и внешним токами на ранних фазах потенциала действия (ПД), выявляя таким образом фенотипическую экспрессию BrS. Однако у большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно. Поскольку известно, что индуцируемость ЖТ/ФЖ во время эндокардиального электрофизиологического исследования (ЭЭФИ) связана с риском желудочковых аритмий в будущем, пациентам с BrS проводится ЭЭФИ и, если индуцируется ЖТ/ФЖ, имплантируется кардиовертер-дефибриллятор (ИКД) [6].

Клиническую вариабельность BrS в первую очередь можно объяснить генетической гетерогенностью. Наиболее частая причина BrS — изменения в гене *SCN5A*, отвечающем за синтез альфа-субъединицы натриевого канала миокарда Nav1,5. На его долю приходится 15–30 % подтвержденных случаев BrS. С этим синдромом связаны и гены, кодирующие субъединицы других натриевых каналов, а также калиевых и кальциевых каналов, включая *SCN10A*, *SCN1B-3B*, *GPD1L*, *RANGRF*, *SLMAP*, *ABCC9*, *KCNH2*, *KCNE3*, *KCNJ8*, *KCNE5*, *KCND3*, *HCN4*, *CACNA1C*, *CACNB2B*, *CACNA2D1*, *TRPM4* и *PKP2*.

Многие из идентифицированных вариантов в этих генах обнаружены в отдельных семьях и ответственны за менее чем 5 % случаев BrS.

В настоящее время показано, что определенный вклад в фенотипическую реализацию основных мутаций вносят и полиморфные варианты других генов, а также негенетические факторы, такие как лихорадка, прием некоторых лекарственных средств и многое другое. Именно поэтому один и тот же генетический вариант может приводить к разным фенотипам даже среди членов одной семьи [7]. Некоторые исследователи считают, что BrS представляет собой группу заболеваний, объединенных общими изменениями на ЭКГ, которые характеризуются совершенно разными клиническими картинами и моделями наследования [8]. Это связано с тем, что фенотип BrS может быть обусловлен вариантами генов, ассоциированных с другими заболеваниями. При этом наблюдается так называемый синдром перекрытия BrS и других заболеваний сердца, таких как аритмогенная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром удлиненного интервала *QT* (Long QT syndrome — LQTS). Было описано, что десмосомные белки, включая плакофиллин-2, кодируемый *PKP2*, и десмоглеин-2, кодируемый *DGC2*, причастны не только к аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка (АКПЖ), но и к BrS, поскольку взаимодействуют с натриевым каналом Nav1.5 [9]. Однако роль десмосомных белков в структуре BrS до сих пор дискутируется.

Перечисленные проблемы подчеркивают необходимость лучшего понимания молекулярно-генетических причин BrS и более точной генотип-фенотип корреляции.

Цель исследования — оценить клиническую характеристику у пациентов с различными генетическими вариантами BrS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 24 пациента (17 мужского и 7 женского пола) в возрасте от 18 до 55 лет (медиана возраста 32,5 [20; 42] года) с паттерном синдрома Бругада на ЭКГ. Медиана периода наблюдения составила 3 года.

Клинико-инструментальное исследование включало регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях (ЭКГ-12), суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), проведение провоцирующего лекарственного теста с блокатором натриевых каналов новокаиномидом, а также ЭЭФИ по показаниям, сбор генеалогического анамнеза с оценкой ЭКГ всех членов семьи с выявлением случаев ВСС в семье или наличия семейной формы заболевания.

По данным ЭКГ-12 оценивались следующие параметры: частота сердечного ритма (ЧСС), скорректированный интервал *QT* (*QTc*), морфология и альтернатива зубца *T* (отрицательный, положительный или двухфазный), элевация точки *J*, конфигурация (куполообразная или седловидная) и конечная часть (плавно нисходящая или элевация) сегмента *ST* в правых грудных отведениях, наличие блокады

правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) и периодическое удлинение интервала *PR*.

В условиях кардиотерапевтической реанимации РНПЦ «Кардиология», под постоянным контролем ЭКГ и артериального давления (АД) пациентам проводили диагностическую пробу с новокаиномидом (10 мг/кг в течение 10 мин). BrS диагностировали в случае, если у пациента в правых прекардиальных отведениях (V1 и/или V2) регистрировались изменения ЭКГ, характеризующиеся элевацией сегмента *ST* от точки *J* более 2 мм «сводчатой» конфигурации в сочетании с негативно направленной *T* волной с небольшим изоэлектрическим разделением. Для пациентов с паттерном Бругада 1-го типа провоцирующие пробы не проводились, так как они не имеют дополнительного диагностического значения.

Для исключения структурных нарушений миокарда проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS (США) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) на томографе Magnetom Aera 1,5 T (Siemens, Германия) согласно действующим рекомендациям.

ЭКГ выполняли на аппаратно-программном комплексе «Интекард-3» (Республика Беларусь) с использованием компьютерной обработки. СМ ЭКГ проводили на регистраторе «Oxford Medilog AR12» (Великобритания). ЭЭФИ выполнено на системах Siemens (Германия) и Bard (США).

При СМ ЭКГ оценивали среднюю ЧСС за сутки, фрагментацию QRS, паттерн ранней реполяризации, заметную S-волну в отведении *I*, различные желудочковые тахикардии (неустойчивые и устойчивые ЖТ, ФЖ), паттерн ЭКГ Бругада (интермиттирующий или перманентный), а также изменения сегмента *ST* и зубца *T*. Желудочковый генез аритмии был подтвержден данными СМ ЭКГ, регистрацией ЭКГ во время приступа, в ряде случаев — при проведении ЭЭФИ. 11 пациентам было проведено ЭЭФИ на предмет аритмического риска путем исследования местоположения и степени аритмогенного субстрата, ответственного за аритмию. Данный метод соответствовал международно признанному протоколу, использующему стимуляцию 2 областей — в области верхушки правого желудочка и выходного тракта правого желудочка, с длиной цикла 600, 430 и 330 мс, с нанесением 1, 2 или 3 экстрасимулов, с прогрессивным уменьшением интервала сцепления до минимальных значений (200 мс) [10]. Программируемая электростимуляция проводилась в соответствии со стандартным протоколом. Если была вызвана устойчивая ЖТ или ФЖ длительностью более 30 с или требовалась кардиоверсия, пациентов классифицировали как имеющих индуцируемую аритмию.

Поиск мутаций в кодирующих последовательностях генов, ассоциированных с развитием каналопатий и других наследственных нарушений сердечного ритма, проводили методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США). Пробоподготовку образцов осуществляли с использованием

набора «TruSight Cardio Sequencing Kit» (Illumina, США). Аннотирование результатов секвенирования проводилось с помощью программного обеспечения ANNOVAR [11]. Интерпретация патогенности новых и ранее описанных генетических вариантов осуществлялась согласно рекомендациям Американского общества медицинской генетики (2015) [12]. Диагностически значимыми считали патогенные (V класс) и вероятно патогенные (IV класс) генетические варианты. В анализ включены также варианты с неопределенной клинической значимостью (VUS, III класс), патогенные по предикторам *in silico*, частота встречаемости которых в популяционных базах (gnomAD) не превышала 0,01 %.

Исследование одобрено этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике от 08.06.2021). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 24 пробанда из неродственных семей, у которых на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада (табл. 1). Большинство пациентов составили мужчины ($n = 17$ (70,8 %)), медиана возраста 32,5 [20; 42] года. У 9 (37,5 %) пациентов зарегистрирован спонтанный паттерн ЭКГ 1 типа, у 14 (58,3 %) — паттерн ЭКГ 2 типа, у 1 — паттерн ЭКГ 3 типа. У 4 (16,7 %) пациентов в семейном анамнезе ВСС среди близких родственников. Пациенты с клиническими проявлениями синдрома Бругада (синкопальные состояния, спонтанная или индуцированная полиморфная ЖТ/ФЖ, с реанимацией после ВСС) составили 7 (29,2 %) человек: у 4 пробандов (16,7 %) заболевание манифестировало развитием ФЖ с успешным проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД; у 3 пробандов (12,5 %) наблюдались рецидивирующие синкопальные состояния, полиморфная ЖТ/ФЖ, индуцированная программируемой стимуляцией желудочков при ЭЭФИ, с последующей имплантацией ИКД. У 1 пациента при ЭЭФИ был выявлен синдром слабости синусового узла и имплантирован ЭКС, у 2 пациентов — дисфункция синусового узла, 1 имплантирован событийный монитор. У 2 пациентов зарегистрирована суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия. У 1 пациента наблюдались желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и эпизоды атриовентрикулярной (АВ) блокады 2 степени тип I. Пациенту с 1-кратным синкопе и паттерном типа 3 BrS на ЭКГ имплантирован событийный монитор. Остальные 13 (54,2 %) пациентов не имели симптомов.

С целью определения рисков развития аритмических событий 11 (45,8 %) пациентам проводили ЭЭФИ с программируемой стимуляцией желудочков. У 3 (12,5 %) пациентов индуцирована ЖТ и имплантирован ИКД. У 8 (33,3 %) пациентов желудочковые тахикардии не индуцированы. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-генетическая характеристика пациентов с синдромом Бругада
Table 1. Clinical and genetic characteristics of patients with Brugada syndrome

Код пациента	Возраст	Пол	ВСС в анамнезе	Синкопе	Паттерн Бругада	ЭЗФИ	Проба с новокаином	Мутация в гене	Класс патогенности	События/Исходы
611	26	Ж	+	+	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	SCN5A	P	Отказ от ИКД
799	41	М	+	+	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	SCN5A JUP	P VUS	ФЖ, ИКД
717	20	М	-	-	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	SCN5A	LP	Преходящая СА блокада 2 ст. тип 1
716	18	М	-	-	2 тип	Не проводилось	+	SCN5A TRP1	LP VUS	-
668	31	М	-	-	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	SCN5A	VUS	-
732	55	Ж	-	+	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	SCN5A	VUS	ФЖ, ИКД
641	38	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	+	SCN10A	VUS	ЖЭС, АВ блокада 2 ст. тип 1
638	37	Ж	+	+	2 тип	Индуцирована полиморфная ЖТ	+	SNTA1	VUS	ИКД, ПЖТ, СВТ
606	44	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	+	KCNJ8	VUS	СВТ
580с	36	М	+	+	2 тип	ЖТ индуцирована	+	HCN4	VUS	ПЖТ/ИКД
598	29	М	-	-	1 тип	ЖТ не индуцирована	Не проводилась	KCNJ2	VUS	-
788	26	М	-	-	2 тип	Не проводилось	Не проводилась	DES MYH11	VUS VUS	-
796	25	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	+	DSP	VUS	-
756с	19	М	-	+	3 тип	Не проводилось	+	MYOZ2	VUS	-
12м	19	М	-	-	2 тип	Не проводилось	+	DSP	VUS	-
626	46	Ж	-	+	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	RBM20	VUS	СССУ, ЭКС
789	34	Ж	-	+	2 тип	ПЖТ индуцирована	+	ANK2	VUS	Событийный монитор
667	47	Ж	-	-	1 тип	Не проводилось	Не проводилась	ANK2	VUS	-
605	55	М	-	-	1 тип	ЖТ не индуцирована	Не проводилась	ANK2	VUS	ФЖ, ИКД
806	20	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	Не проводилась	ANK2	VUS	ПЖТ/ФЖ, ИКД
792	18	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	+	ANK2	VUS	-
730	40	М	-	-	2 тип	ЖТ не индуцирована	+	ANK2	VUS	ДСУ, событийный монитор
779	48	Ж	-	-	2 тип	Не проводилось	+	Не выявлена	VUS	-
2м	20	М	-	-	2 тип	Не проводилось	+	Не выявлена	VUS	-

Примечание: ВСС — внезапная сердечная смерть; ДСУ — дисфункция синусового узла; ЖТ — желудочковая тахикардия; ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ПЖТ — полиморфная желудочковая тахикардия; СВТ — суправентрикулярная тахикардия; СА — синоатриальная; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; СССУ — синдром слабости синусового узла; ФЖ — фибрилляция желудочков; ЭКС — электрокардиостимулятор; ЭЗФИ — эндкардиальное электрофизиологическое исследование; # — у 4 родственников; * — у 2 родственников.

Note: SCD — sudden cardiac death; SND — sinus node dysfunction; VT — ventricular tachycardia; ICD — implantable cardioverter defibrillator; PVT — polymorphic ventricular tachycardia; SVT — supraventricular tachycardia; SA — sinoatrial; PVCs — premature ventricular contractions; SSS — sick sinus syndrome; VF — ventricular fibrillation; PM — pacemaker; EEPS — endocardial electrophysiological study; # — in 4 relatives; * — in 2 relatives.

При генотипировании у 15 (62,5 %) из 24 включенных в исследование пробандов выявлены варианты нуклеотидной последовательности III–V классов патогенности согласно критериям Американского общества медицинской генетики (2015) в генах, кодирующих натриевые (*SCN5A*, *SCN10A*) и калиевые (*KCNE3*, *KCNJ2*, *KCNJ8*, *KCNA5*) каналы, а также в генах *HCN4* и *SNTA1*, ассоциированных с этими каналами (табл. 1). Кроме того, выявлено 3 варианта в гене *ANK2*, ассоциированном с анкиринопатиями, и варианты в генах *DSP* и *DES*, мутации в которых приводят к развитию АКПЖ. Следует отметить, что только 4 варианта относились к IV и V классам патогенности, из них 2 варианта были новыми, остальные — вариантами с неопределенной значимостью (VUS, III класс). Все патогенные и вероятно патогенные варианты находились в гене *SCN5A*. Шесть (40,0 %) из 15 генотип-положительных пациентов имели несколько генетических вариантов, при этом чаще всего они затрагивали гены, ассоциированные с кардиомиопатиями различного генеза.

У 7 пациентов обнаружены варианты в генах, кодирующих натриевые каналы и ассоциированные с ними белки (табл. 2). Пять пациентов были носителями вариантов в гене *SCN5A*.

Наиболее тяжелые клинические проявления заболевания наблюдались у пробанда № 799 (41 год), у которого заболевание манифестировало развитием ФЖ с проведением реанимационных мероприятий и последующей имплантацией ИКД. В семейном анамнезе ВСС у ближайшего родственника (отец в возрасте 28 лет). Синкопальные состояния пробанд испытывал в течение дня без связи с физической нагрузкой, ночью произошла остановка сердца. На ЭКГ зафиксирован спонтанный паттерн Бругада типа 1. При дальнейшем наблюдении на ЭКГ паттерна Бругада не наблюдали, регистрировали синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин. продолжительность интервала PQ 110 мс, интервала QTc 380 мс, QRS 120 мс. При генотипировании выявлен патогенный вариант p.Glu48Lys в гене

SCN5A и дополнительная замена в гене *JUP*, ассоциированном с АКПЖ. При МРТ сердца структурных изменений миокарда не выявлено и данных за АКПЖ нет.

У пациентки № 611 (26 лет) с семейным анамнезом ВСС у родственника (старшего брата в возрасте 30 лет) и спонтанным паттерном Бругада 1 типа на ЭКГ клинических проявлений BrS не было отмечено, от проведения ЭЭФИ и имплантации ИКД она отказалась. При генотипировании выявлена патогенная мутация c.3840 + 1G > A, затрагивающая сайт сплайсинга, в гене *SCN5A*.

У 3 пациентов (№ 668, 716, 717) также наблюдалось бессимптомное течение заболевания. На ЭКГ у пробанда № 717 (20 лет) зарегистрировали паттерн Бругада типа 1. При генотипировании выявлена новая вероятно патогенная дупликация 1 нуклеотида c.2572dupA, приводящая к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона (p.Met858Asnfs*73) в гене *SCN5A*. От проведения ЭЭФИ пациент отказался. У пациента № 716 (18 лет) на ЭКГ зафиксирован паттерн Бругада типа 2 и получен положительный результат при проведении пробы с новокаиномидом. У этого пациента обнаружен новый, патогенный по предикторам *in silico*, вариант C. 4055G > A (p.Gly1352Asp) в 23 экзоне гена *SCN5A*. У пациента № 668 (31 год) на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада 1 типа. При генотипировании выявлена замена с неустановленной клинической значимостью p.Ser1787Asn в гене *SCN5A*.

У пробанда № 732 (женщина, 55 лет), без известных факторов риска развития ишемической болезни сердца, без семейного анамнеза ВСС, поступившей в реанимационное отделение с остановкой сердца с документированной ФЖ и последующей имплантацией ИКД, на сериях ЭКГ обнаружен паттерн Бругада типа 1. При генотипировании выявлена замена p.Asp1739Val в гене *SCN10A*, кодирующем нейрональный натриевый канал (Nav1.8) и связанным с BrS, что было доказано в ходе недавних полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) [13]. В одном из исследований продемонстрировано сходство в фенотипах

Таблица 2. Генетическая характеристика пациентов с вариантами в генах, кодирующих натриевые каналы и ассоциированные с ними белки

Table 2. Genetic characteristics of patients with variants in genes encoding sodium channels and associated proteins

Код пациента	Ген	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс варианта	MAF (GnomAD)
799	<i>SCN5A</i>	c.142G > A, rs199473048	p.Glu48Lys	P	0,000039
	<i>JUP</i>	c.427G > A, rs375788626	p.Ala143Thr	VUS	0,000098
611	<i>SCN5A</i>	c.3840 + 1G > A rs1366120635	—	P	0,0000048
716	<i>SCN5A</i>	c.4055G > A	p.Gly1352Asp	LP*	—
	<i>TPM1</i>	c.76G > C	p.Glu26Gln	VUS	—
717	<i>SCN5A</i>	c.2572dupA	p.Met858Asnfs*73	LP*	—
668	<i>SCN5A</i>	c.5360G > A, rs199473316	p.Ser1787Asn	VUS	0,000495
732	<i>SCN10A</i>	c.5216 A > T, rs760863009	p.Asp1739Val	VUS	0,000014
641	<i>SNTA1</i>	c.787G > T, rs150576530	p.Ala263Ser	VUS	0,00026

Примечание: * — новый вариант; P — патогенный вариант; LP — вероятно патогенный вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; P — pathogenic variant; LP — likely pathogenic variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — minor allele frequency.

между пациентами с вариантом в гене *SCN10A* с вариантами в гене *SCN5A*, включая семейный анамнез, наличие синкопе, спонтанный паттерн на ЭКГ [14]. В нашей когорте пациентов замена в гене *SCN10A* также была ассоциирована с манифестацией заболевания развитием ФЖ, остановкой сердца с последующей имплантацией ИКД. В исследовании D. Hu et al. [15] выявлены мутации в гене *SCN10A* у 25 из 150 пробандов (17 %) с BrS, что указывает на важную роль этого гена при данном заболевании. Его значимость подтверждается исследованиями о влиянии гена *SCN10A* как на сердечную проводимость [16], так и на вегетативную нервную систему [17].

У пробанда № 641 (мужчина 38 лет) при выполнении рутинной ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада типа 2 (рис. 1).

Проведена новокаиновая проба с положительным результатом. При ЭЭФИ желудочковые нарушения ритма не были индуцированы. На холтеровском мониторинге ЭКГ зарегистрированы частые ЖЭС и эпизоды АВ-блокады

2 степени, тип 1. Назначено медикаментозное лечение. При генотипировании выявлена замена p.Ala263Ser в гене *SNTA1*, кодирующем синтрофин, представляющий собой каркасный белок цитоплазматической периферической мембраны, который является компонентом дистрофин-ассоциированного белкового комплекса. Этот ген является членом семейства генов синтрофина и кодирует наиболее распространенную изоформу синтрофина, обнаруженную в тканях сердца. N-концевой домен PDZ этого белка-синтрофина взаимодействует с C-концом порообразующей альфа-субъединицы (*SCN5A*) сердечного натриевого канала Nav1.5. Этот ген ассоциирован с LQTS и синдромом внезапной детской смерти (СВДС). Этот белок также связывается с дистрофином и родственными дистрофину белками в нервно-мышечных соединениях и изменяет внутриклеточные уровни ионов кальция в мышечной ткани [18].

У 2 пациентов с BrS выявлены варианты в генах, кодирующих калиевые каналы (табл. 3), и проанализированы их клинические проявления.

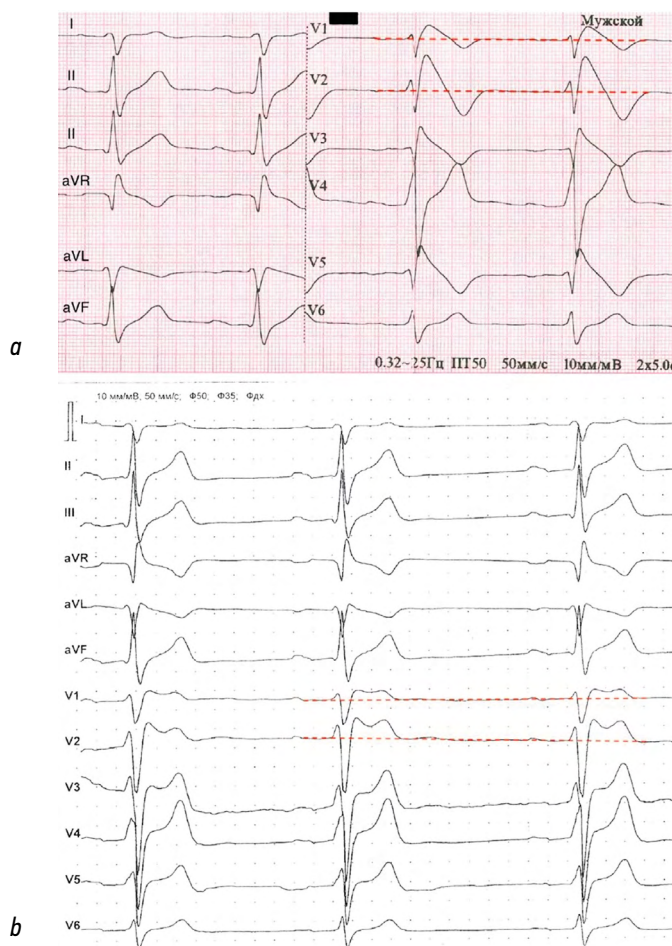


Рис. 1. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентов № 598 и 641 с разными паттернами Бругада: *a* — паттерн Бругада тип 1 (coved), показывающий «сводчатый» подъем сегмента ST более 2 мм в более чем одном правом прекардиальном отведении, за которым следует отрицательный зубец T; *b* — паттерн Бругада типа 2 (saddle-back), показывающий «седловидный» подъем сегмента ST более 2 мм в более чем одном правом прекардиальном отведении, за которым следует положительный зубец T

Fig. 1. 12-lead electrocardiogram of patients (No. 598 and 641) with distinct Brugada patterns: *a* — Brugada pattern type 1 (coved), showing a “vaulted” elevation of the ST segment of more than 2 mm in more than one right precordial lead, followed by a negative T-wave; *b* — Brugada pattern type 2 (saddle-back), showing a “saddle-shaped” elevation of the ST segment of more than 2 mm in more than one right precordial lead, followed by a positive T-wave

Таблица 3. Генетическая характеристика пациентов с вариантами в калиевых каналах
Table 3. Genetic characteristics of patients with variants in potassium channels

Код Пациента	Ген	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс мутации	MAF (GnomAD)
638	<i>KCNJ8</i>	c.980T > C rs1940609307	p.Ile327Thr	VUS	0,0000034
	<i>HCN4</i>	c.415C > T	p.Pro139Ser	VUS*	—
606	<i>KCNJ2</i>	c.845T > G rs758092571	p.Leu282Trp	VUS	0,00001735

Примечание: * — новый вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — minor allele frequency.

У пациентки № 638 (34 года) с наличием в семейном анамнезе случаев ВСС по мужской линии у ближайших родственников: троюродный брат в возрасте 24 лет, 3 дяди по отцовской линии (в возрасте 36, 47 и 52 лет), — зарегистрирован паттерн Бругада типа 2 на ЭКГ (рис. 2).



Рис. 2. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентки № 638 в покое, 10 мм/мВ, 50 мм/с

Fig. 2. 12-lead electrocardiogram of patient 638 at rest, 10 mm/mV, 50 mm/s



Рис. 3. Электрокардиограмма в 12 отведениях пациентки № 638 на 10-й минуте проведения новокаинамидовой пробы, 10 мм/мВ, 50 мм/с

Fig. 3. 12-lead electrocardiogram of patient 638, 10 min of the novocainamide testing, 10 mm/mV, 50 mm/s

Пробанд испытывала учащенное сердцебиение, сопровождающееся ощущением нехватки воздуха, головокружением с 16 лет. За несколько месяцев до госпитализации у пациентки наблюдались 3 эпизода синкопе. При анализе серии ЭКГ зарегистрированы следующие изменения: нарушение внутрижелудочкового проведения (уширение комплекса QRS до 130 мс), слабое нарастание зубца R в отведениях V1–V3, замедление АВ проведения — преходящая АВ блокада 1-й степени, преходящая СА блокада 2-й степени I типа и паузы длительностью 1495 мс.

Во время проведения пробы с новокаинамидом (10 мг/кг массы тела внутривенно в течение 10 мин) на 10 минуте зарегистрировали изменения в отведениях V1–V2 в виде сводчатого подъема сегмента ST (рис. 3), характерный для паттерна Бругада типа 1 (амплитуда свода > 2 мм, основание под сводом > 4 мм, индекс Коррада > 1).

В ходе проведения ЭЭФИ при программируемой стимуляции желудочков экстрасимулами (интервалы сцепления 220 и 230 мс) спровоцирован устойчивый пароксизм полиморфной ЖТ с циклом 224–176 мс, который купировался самостоятельно, и характерный паттерн Бругада с подъемом ST на 2–3 мм. Учитывая наличие у пациентки BrS, рецидивирующих синкопальных состояний, спровоцированную полиморфную желудочковую тахикардию при выполнении ЭЭФИ, высокий риск ВСС, выполнена имплантация 1-камерного ИКД по неотложным показаниям. На фоне лечения (метопролол 12,5 мг 2 раза в день под контролем ЧСС и АД) состояние пациентки улучшилось, была выписана в удовлетворительном состоянии. При генотипировании выявлены 2 новых аллельных варианта: мутация p.Ile327Thr в гене *KCNJ8*, кодирующем одну из субъединиц АТФ-чувствительного калиевого канала Kir6.1, и мутация p.Pro139Ser в гене *HCN4*, отвечающем за синтез одного из членов семейства, управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно-активируемых калиевых каналов.

У пациента № 606 (44 года) с паттерном Бругада типа 2 на ЭКГ с бессимптомным течением заболевания проба с новокаинамидом показала положительный результат. При ЭЭФИ ЖТ не индуцирована. Назначено медикаментозное лечение. При генотипировании обнаружен вариант с неизвестной клинической значимостью p.Leu282Trp

в гене *KCNJ2*, кодирующего альфа-субъединицу канала входящего калиевого тока Kir2.1.

Генетические варианты, приводящие к BrS, в одном из калиевых каналов обычно приводят к усилению функции канала. Показано, что редкие варианты в гене *KCNJ8*, увеличивая пропускную способность АТФ-чувствительного калиевого канала (IK-АТФ), приводят к сокращению потенциала действия, а также к депрессии плато, вызывая изменения на ЭКГ, наблюдаемые при BrS [19]. Возможно, что тяжелая клиническая картина у пробанда № 638 была обусловлена наличием у нее еще одной, также не описанной ранее, мутации с.415C > T (p.Pro139Ser) в гене *HCN4*, кодирующем белок активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотид-зависимого калиевого канала 4.

Варианты в гене *KCNJ2* ассоциированы с LQTS тип 7 и синдромом короткого интервала QT тип 3. Этот ген

является родственным гену *KCNJ8*, связанным с BrS тип 8, и, вероятно, варианты в нем могут быть причиной развития этого синдрома.

У 3 пациентов № 598, 788, 580с мужского пола с паттерном Бругада на ЭКГ выявлены замены в десмосомных генах (табл. 4).

Пробанду № 580с (36 лет) с рецидивирующими синкопальными состояниями, паттерном Бругада типа 2 на ЭКГ и ВСС у 2 родственников в семье (отец и брат в возрасте 32 года) проведены новокаиновая проба (положительная) и ЭЭФИ. При ЭЭФИ был спровоцирован пароксизм ФЖ, успешно купирован электроимпульсной терапией, выполнена абляция субстрата аритмии (рис. 4). Учитывая сохраняющийся высокий риск ВСС, пациенту 2-м этапом был установлен ИКД. При генотипировании выявлено 2 новых варианта, патогенных по предикторам *in silico*: p.Gln251Pro

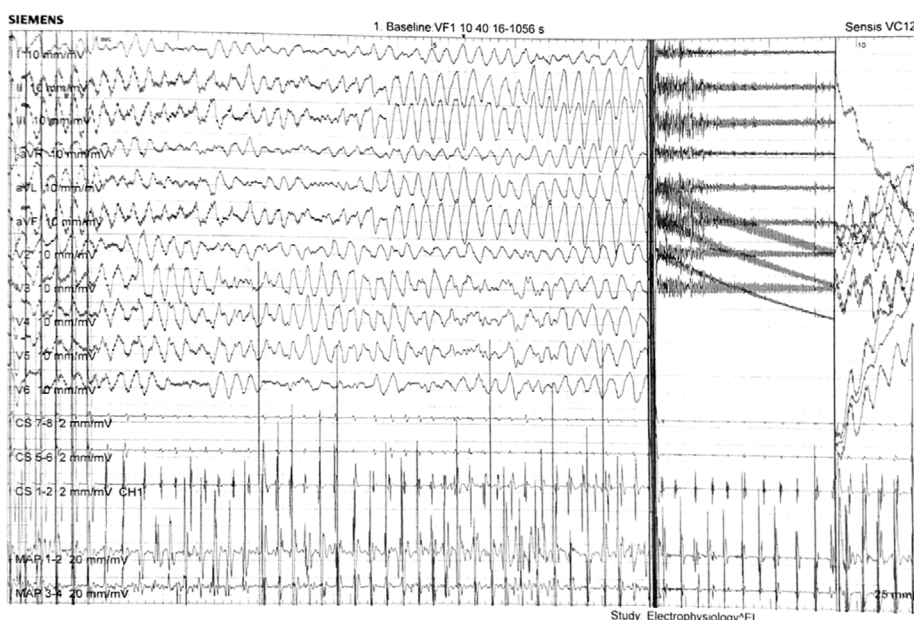


Рис. 4. Эндоэлектрограмма пробанда № 580с, представляющая пароксизм фибрилляции желудочков
Fig. 4. Endo-electrogram of proband 580с, representing the paroxysm of ventricular fibrillation

Таблица 4. Результаты генотипирования пациентов с синдромом Бругада (перекрывающиеся фенотипы с аритмогенной кардиомиопатией правого желудочка)

Table 4. Genotyping results of patients with Brugada syndrome (overlapping phenotypes with right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy)

Код пациента	Ген	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс мутации	MAF (GnomAD)
580с	<i>DES</i>	c.752A > C	p.Gln251Pro	VUS*	—
	<i>MYH11</i>	c.3925G > C	p.Asp1309His	VUS*	—
598	<i>DSP</i>	c.6188G > A rs142927608	p.Arg2063Gln	VUS	0,00001115
	<i>MYOZ2</i>	c.674C > T rs200428820	p.Pro225Leu	VUS	0,0001289
788	<i>DSP</i>	c.6014C > T rs749925817	p.Ala2005Val	VUS	0,000007
	<i>RBM20</i>	c.1244G > A rs748133931	p.Ser415Asn	VUS	0,000035

Примечание: * — новый вариант; VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: * — new variant; VUS — variant with uncertain significance; MAF — frequency of the minor allele.

Таблица 5. Результаты генотипирования пациентов с синдромом Бругада, ассоциированные с анкирином
Table 5. Genotyping results of patients with Brugada syndrome associated with ankyrin

Код пациента	Ген	Экзон	Нуклеотидная замена / Rs	Аминокислотная замена	Класс мутации	MAF (GnomAD)
12м	ANK2	38	c.6097A > G	p.Lys2033Glu rs756877862	VUS	0,0000032
756с	ANK2	38	c.9841C > G	p.Gln3281Glu rs372534074	VUS	0,00017
796	ANK2	26	c.2890A > G	p.Ile964Val rs750129234	VUS	0,00001055

Примечание: VUS — вариант с неопределенной значимостью; MAF — частота минорного аллеля.

Note: VUS — variant with uncertain significance; MAF — frequency of the minor allele.

в гене *DES*, кодирующем десмин и ассоциированном с АКПЖ [20] и p.Asp1309His в гене *MYH11*, ассоциированном с ВСС, семейной аневризмой аорты.

У пациента № 598 (29 лет) без клинических проявлений заболевания и семейного анамнеза на ЭКГ зарегистрирован паттерн Бругада типа 1 (см. рис. 1). При ЭЭФИ ЖТ не индуцирована, и наблюдение за пациентом продолжается. Выявлен вариант неопределенной клинической значимости p.Arg2063Gln в гене *DSP*, кодирующем десмоплакин.

У пациента № 788с (26 лет) без клинических проявлений на ЭКГ зафиксирован паттерн Бругада 2 типа. Проба с новокаиномидом и ЭЭФИ не проводились. Пациент отказался от проведения дальнейшего обследования. При МРТ сердца данных за структурные изменения в сердце не обнаружено. При генотипировании выявлена замена p.Ala2005Val в гене *DSP*.

У пациентов № 580с, 598, 788с при генетическом тестировании дополнительно обнаружены редкие варианты в генах *MYO22*, *RBM20* и *MYH11*, ассоциированных со структурными изменениями миокарда.

Генетические варианты в десмосомных генах у пациентов ЭКГ паттерном Бругада указывают на синдром перекрытия фенотипов BrS и АКПЖ. Гены, кодирующие десмосомные белки, известные как гены предрасположенности к АКПЖ [21], описаны также у нескольких пациентов с признаками BrS при отсутствии явных проявлений структурного заболевания. Функциональные исследования *in vitro* в клетках HL-1, а также в кардиомиоцитах человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, показали, что мутации в десмосомных генах могут уменьшать ток ионов натрия (INa), нарушая взаимодействие между десмосомными белками и каналом Nav1.5 в сердечной мышце [22]. Эти данные позволили выдвинуть гипотезу о том, что АКПЖ и BrS не являются совершенно разными состояниями, а могут рассматриваться как конечные состояния одного и того же заболевания — заболевания сердечного коннекса [9].

У пациентов № 12м, 756с, 796 при генотипировании были выявлены замены в гене *ANK2* (табл. 5).

У пациентов № 12м и 756с (оба — мужского пола, 19 лет) с паттерном Бругада типа 2 и 3 на ЭКГ с трансформацией при пробе с новокаиномидом в тип 1 не было

клинических проявлений. У пациента № 796 (25 лет) при ЭЭФИ ЖТ не индуцировано, а выявлен СССУ и имплантирован ЭКС.

Анкирин является многофункциональным белком, участвующим в функционировании ионных каналов и транспортеров в различных тканях [23]. Несмотря на общую основу, эти белки несут различные функции. Гены кодируют 3 различных белка анкирина: анкирин-R (ANK-1), анкирин-B (ANK-2) и анкирин-G (ANK-3). ANK-2, как и ANK-3 контролирует функционирование натриевого канала (Nav1,5) и ассоциирован с синдромом Бругада [24]. При нарушении ANK-B наблюдаются и другие фенотипы аритмий, включая СССУ, ФП, жизнеугрожающие желудочковые аритмии с риском ВСС [25]. Все это фенотипическое разнообразие нарушений ритма было объединено и представлено как синдром анкирина-B. В японской когорте из 535 пробандов с наследственными нарушениями ритма у 12 пробандов (2,2 %) были обнаружены мутации в гене *ANK2*, при этом у 8 из 12 пробандов была выявлена брадикардия, у 2 — фенотипы синдрома Бругада, у 7 пробандов — злокачественная желудочковая тахикардия [26]. Таким образом, варианты в гене *ANK2* — потенциальные кандидаты при BrS. Дальнейшие функциональные и молекулярные исследования обнаруженных вариантов должны прояснить механизмы, связанные с вариантами гена *ANK2* и лежащие в основе BrS.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы охарактеризовали клинические проявления, в том числе неблагоприятные аритмические события, и провели анализ фенотипических проявлений в зависимости от генотипа у пациентов с паттерном Бругада на ЭКГ. В обследуемой когорте клинический диагноз BrS подтвержден генетическим тестированием у 7 (29,2 %) пациентов, преимущество составили носители вариантов в гене *SCN5A* (20,8 %), считающимся наиболее клинически значимым в отношении данного синдрома [27]. У 1 пациента с тяжелой клинической картиной BrS обнаружен вариант в гене *SCN10A*, кодирующем другой натриевый канал Nav1.8. Недавние исследования показывают, что канал Nav1.8 является

модулятором сердечной проводимости и варианты *SCN10A* могут быть связаны с ФП и BrS [28]. Варианты *SCN10A* влияют на продолжительность интервала *PR*, *QRS*, ЧСС и риск аритмий [14].

Еще у 1 пациентки выявлены 2 редких варианта в генах *KCNJ8* и *HCN4*, кодирующих калиевые каналы и также ассоциируемые с BrS. Ген *KCNJ8* отвечает за синтез мембранного белка калиевого канала типа внутреннего выпрямления (Kir, IRK), через которые положительные ионы легко проходят внутрь клетки. Ток ионов внутрь клетки может играть важную роль в регуляции нейронной активности, помогая стабилизировать мембранный потенциал покоя клетки. Дефекты в этом гене могут быть также причиной синдромов J-волны и СВДС. Ген *HCN4* кодирует белок активируемого гиперполяризацией циклического нуклеотид-зависимого калиевого канала 4. Этот ген экспрессируется в основном в клетках сердца с высокой автоматичностью. Через канал *HCN4* ионы калия, а также натрия проникают в клетки синоатриального узла, в результате чего генерируются электрические импульсы, запускающие каждое сердцебиение и участвующие в поддержании регулярного сердечного ритма. Белок *HCN4* отвечает за медленную кинетическую активацию и инактивацию, необходим для процесса возбуждения сердца и для правильного функционирования проводящей системы сердца [29]. Мутации в указанном гене ассоциированы также с CCCU.

У 8 (33,3 %) пациентов были выявлены редкие замены в генах *SNTA1*, *KCNJ2*, *ANK2*, *DSP*, *DES*, ассоциированных преимущественно с LQTS и АКПЖ. В настоящее время набирается все больше фактов о том, что некоторые аллельные варианты этих генов могут быть причиной и BrS. Такой феномен связывают с синдромом перекрытия нескольких заболеваний: BrS и LQTS, BrS и АКПЖ.

Отметим, что 6 из 15 пациентов с положительным генетическим анализом имели несколько нуклеотидных вариантов, при этом чаще всего они затрагивали гены, связанные со структурными изменениями миокарда: *MYOZ2*, *RBM20*, *JUP*, *TRPM1*, *MYH11*. Хотя первоначально BrS описывался как моногенное аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью, в настоящее время появляется все больше доказательств того, что оно может соответствовать более сложной генетической модели. Действительно, его можно рассматривать как олигогенное или полигенное заболевание, при котором более чем 1 причинный ген способствует созданию клинического фенотипа [30].

У 7 (29,2 %) пациентов генетические изменения отсутствовали. Не обнаружено существенных зависимостей между течением заболевания и генотипом пациента. Наиболее тяжелое клиническое течение с остановкой сердечной деятельности вследствие развития ФЖ в возрасте 36–55 лет было у пациентов № 799, 732 и 580с с вариантами в генах *SCN5A*, *SCN10A*, а также у пациентки № 789 без генетических изменений. Полиморфная ЖТ/ФЖ, индуцированная проведением ЭЭФИ

с последующей имплантацией ИКД, наблюдалась у пациентки № 638 с редкими вариантами в генах *KCNJ8* и *HCN4*; у пациента № 580с с вариантами в генах *DES* и *MYH11* и у пациентки без мутаций. Бессимптомными были 13 (54,2 %) пациентов, при этом у 3 из них (№ 611, 716, 717) обнаружены патогенные и вероятно патогенные мутации в гене *SCN5A*, а также вариант с неопределенной клинической значимостью в этом же гене у пациента № 668. Однако, в целом, можно отметить, что чаще симптомы BrS проявлялись у пациентов с мутациями: из 9 пациентов без генетических изменений бессимптомными были 5 (55,6 %), среди лиц с редкими генетическими вариантами доля таких пациентов составила 33,3 % (5 из 15). ВСС среди близких родственников в семейном анамнезе наблюдались у 50 % пробандов с патогенными мутациями в гене *SCN5A*, что указывает на неблагоприятный прогноз у носителей патогенных вариантов в этом гене и необходимость тщательного обследования таких пациентов.

Влияние генетических вариантов на риск развития сердечных аритмий и прогноз до сих пор обсуждается. Остается неясным, в какой степени различные варианты генов увеличивают риск аритмических событий и ВСС, поэтому при стратификации риска их пока не учитывают. Однако генетические данные могут служить дополнительным инструментом для стратификации риска у генотип-положительных пациентов и если не приводить к активной стратегии лечения, то хотя бы способствовать изменению образа жизни (отказу от приема лекарств и употребления высоких доз алкоголя).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные исследования подтверждают идею о том, что BrS наряду с моногенным наследованием может иметь и полигенный характер заболевания, при котором клинический фенотип обусловлен вариантами в нескольких генах, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией. Наличие мутаций у пациента с паттерном BrS связано с увеличением вероятности клинического проявления заболевания. Влияние генотипа на фенотип BrS не однозначно. Наиболее тяжелая форма заболевания с развитием фибрилляции желудочков и успешным проведением реанимационных мероприятий с последующей имплантацией ИКД наблюдалась преимущественно у пациентов с вариантами в нескольких генах (*SCN5A* и *JUP*; *KCNJ8* и *HCN4*; *DES* и *MYH11*).

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

К ограничениям исследования можно отнести небольшое количество пациентов с различными генетическими вариантами BrS из-за низкой распространенности этого заболевания. Тем не менее представленные данные согласуются с описанными в литературе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси (протокол № 2 заседания Комитета по биоэтике от 08.06.2021).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. С.М. Комиссарова — концепция и дизайн исследования, написание текста, динамическое наблюдение за пациентами; Н.Н. Чакова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов, написание текста; Н.М. Ринейская — анализ полученных данных, диагностические исследования, написание текста, обзор литературы; С.С. Ниязова — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; Т.В. Долматович — проведение и интерпретация результатов генетического анализа пациентов; В.Ч. Барсукевич — динамическое наблюдение за пациентами; Л.И. Плащинская — диагностические исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Ethics approval. The protocol of the study was approved by Institute of Genetics and Cytology of Belarus National Academy of Sciences Ethics Committee, protocol No. 2, 08.06.2021.

Author contribution. All authors made significant contributions to the preparation of the article and read and approved the final version before publication.

Contribution of each author. S.M. Komissarova — concept and design of the study, writing — original draft, patient follow-up; N.N. Chakova — conducting and interpreting the results of genetic analysis, writing — original draft; N.M. Rineiska — data curation, diagnostic studies, writing — original draft, review and editing, literature review; S.S. Niyazova — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; T.V. Dolmatovich — conducting and interpreting the results of the genetic analysis; V.Ch. Barsukevich — patient follow-up; L.I. Plaschinskaya — diagnostic studies.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brugada J., Campuzano O., Arbelo E., et al. Present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review // *J Am Coll Cardiol.* 2018. Vol. 72, N. 9. P. 1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
2. Garcia-Elias A., Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death // *Int J Mol Sci.* 2018. Vol. 19, N. 3. P. 692. doi: 10.3390/ijms19030692
3. Coppola G., Corrado E., Curnis A., et al. Update on brugada syndrome 2019 // *Curr Probl Cardiol.* 2021. Vol. 46, N. 3. P. 100454. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454
4. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol.* 2008. Vol. 52, N. 19. P. 1567–1573. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052
5. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // *Eur Heart J.* 2022. Vol. 43, N. 40. P. 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262
6. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., et al. Risk stratification in brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry // *J Am Coll Cardiol.* 2012. Vol. 59, N. 1. P. 37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
7. Monasky M.M., Micaglio E., Giachino D., et al. Genotype-phenotype correlation in a family with brugada syndrome harboring the novel p.Gln371* nonsense variant in the scn5a gene // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N. 22. P. 5522. doi: 10.3390/ijms20225522
8. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Cesar S., et al. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N. 19. P. 7155. doi: 10.3390/ijms21197155
9. Agullo-Pascual E., Cerrone M., Delmar M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome // *FEBS Lett.* 2014. Vol. 588, N. 8. P. 1322–1330. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.008
10. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M., et al. Study group on the molecular basis of arrhythmias of the European society of cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report // *Circulation.* 2002. Vol. 106, N. 19. P. 2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a

11. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 38, N. 16. P. e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genetics in Medicine.* 2015. Vol. 17, N. 5. P. 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Andreasen L., Ghouse J., Skov M.W., et al. Brugada Syndrome-Associated Genetic Loci Are Associated With J-Point Elevation and an Increased Risk of Cardiac Arrest // *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 894. doi: 10.3389/fphys.2018.00894
14. Monasky M.M., Micaglio E., Vicedomini G., et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants // *Europace.* 2019. Vol. 21, N. 10. P. 1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186
15. Hu D., Barajas-Martínez H., Pfeiffer R., et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 64, N. 1. P. 66–79. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.032
16. Chambers J.C., Zhao J., Terracciano C.M., et al. Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction // *Nat Genet.* 2010. Vol. 42, N. 2. P. 149–152. doi: 10.1038/ng.516
17. Qi B., Wei Y., Chen S., et al. Nav1.8 channels in ganglionated plexi modulate atrial fibrillation inducibility // *Cardiovasc Res.* 2014. Vol. 102, N. 3. P. 480–486. doi: 10.1093/cvr/cvu005
18. Jimenez-Vazquez E.N., Arad M., Macías Á., et al. SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients // *Elife.* 2022. Vol. 11. P. e76576. doi: 10.7554/eLife.76576
19. Barajas-Martínez H., Hu D., Ferrer T., et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8 // *Heart Rhythm.* 2012. Vol. 9, N. 4. P. 548555. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.035
20. James C.A., Jongbloed J.D.H., Hershberger R.E., et al. international evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the Clinical Genome Resource Framework // *Circ Genom Precis Med.* 2021. Vol. 14, N. 3. P. e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
21. Campuzano O., Fernández-Falgueras A., Iglesias A., Brugada R. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties // *Int J Cardiol.* 2016. Vol. 214. P. 403–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
22. Shy D., Gillet L., Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model // *Biochim Biophys Acta.* 2013. Vol. 1833, N. 4. P. 886–894. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.026
23. Musa H., Murphy N.P., Curran J., et al. Common human ANK2 variant confers in vivo arrhythmia phenotypes // *Heart Rhythm.* 2016. Vol. 13, N. 9. P. 1932–1940. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.012
24. Mohler P.J., Rivolta I., Napolitano C., et al. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004. Vol. 101, N. 50. P. 17533–17538. doi: 10.1073/pnas.0403711101
25. Sherman J., Tester D.J., Ackerman M.J. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects // *Heart Rhythm.* 2005. Vol. 2, N. 11. P. 1218–1223. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.07.026
26. Ichikawa M., Aiba T., Ohno S., et al. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes // *Circ J.* 2016. Vol. 80, N. 12. P. 2435–2442. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0486
27. Micaglio E., Monasky M.M., Ciconte G., et al. Novel SCN5A frameshift mutation in Brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype // *Front Genet.* 2019. Vol. 10. P. 547. doi: 10.3389/fgene.2019.00547
28. Huang Y., Chen X.M., Barajas-Martínez H., et al. Common variants in SCN10A gene associated with Brugada syndrome // *Hum Mol Genet.* 2021. Vol. 31, N. 2. P. 157–165. doi: 10.1093/hmg/ddab217
29. Biel S., Aquila M., Hertel B., et al. Mutation in S6 domain of HCN4 channel in patient with suspected Brugada syndrome modifies channel function // *Pflugers Arch.* 2016. Vol. 468, N. 10. P. 1663–1671. doi: 10.1007/s00424-016-1870-1
30. Marsman E.M.J., Postema P.G., Remme C.A. Brugada syndrome: update and future perspectives // *Heart.* 2022. Vol. 108, N. 9. P. 668–675. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318258

REFERENCES

1. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, et al. present status of brugada syndrome: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(9):1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
2. Garcia-Elias A, Benito B. Ion channel disorders and sudden cardiac death. *Int J Mol Sci.* 2018;19(3):692. doi: 10.3390/ijms19030692
3. Coppola G, Corrado E, Curnis A, et al. Update on brugada syndrome 2019. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100454. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2019.100454
4. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1567–1573. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.052
5. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 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
6. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):37–45. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.064
7. Monasky MM, Micaglio E, Giachino D, et al. Genotype-phenotype correlation in a family with brugada syndrome harboring the

- novel p.Gln371* nonsense variant in the scn5a gene. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5522. doi: 10.3390/ijms20225522
8. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, et al. Update on genetic basis of brugada syndrome: monogenic, polygenic or oligogenic? *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7155. doi: 10.3390/ijms21197155
9. Agullo-Pascual E, Cerrone M, Delmar M. Arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome: diseases of the connexome. *FEBS Lett*. 2014;588(8):1322–1330. doi: 10.1016/j.febslet.2014.02.008
10. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Study group on the molecular basis of arrhythmias of the european society of cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514–2519. doi: 10.1161/01.cir.0000034169.45752.4a
11. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. ACMG Laboratory quality assurance committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genetics in Medicine*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
13. Andreasen L, Ghouse J, Skov MW, et al. Brugada syndrome-associated genetic loci are associated with j-point elevation and an increased risk of cardiac arrest. *Front Physiol*. 2018;9:894. doi: 10.3389/fphys.2018.00894
14. Monasky MM, Micaglio E, Vicedomini G, et al. Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants. *Europace*. 2019;21(10):1550–1558. doi: 10.1093/europace/euz186
15. Hu D, Barajas-Martínez H, Pfeiffer R, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):66–79. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.032
16. Chambers JC, Zhao J, Terracciano CM, et al. Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction. *Nat Genet*. 2010;42(2):149–152. doi: 10.1038/ng.516
17. Qi B, Wei Y, Chen S, et al. Nav1.8 channels in ganglionated plexi modulate atrial fibrillation inducibility. *Cardiovasc Res*. 2014;102(3):480–486. doi: 10.1093/cvr/cvu005
18. Jimenez-Vazquez EN, Arad M, Macías Á, et al. SNTA1 gene rescues ion channel function and is antiarrhythmic in cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells from muscular dystrophy patients. *Elife*. 2022;11:e76576. doi: 10.7554/eLife.76576
19. Barajas-Martínez H, Hu D, Ferrer T, et al. Molecular genetic and functional association of Brugada and early repolarization syndromes with S422L missense mutation in KCNJ8. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):548555. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.10.035
20. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International evidence based reappraisal of genes associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273. doi: 10.1161/CIRCGEN.120.003273
21. Campuzano O, Fernández-Falgueras A, Iglesias A, Brugada R. Brugada Syndrome and PKP2: Evidences and uncertainties. *Int J Cardiol*. 2016;214:403–405. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.194
22. Shy D, Gillet L, Abriel H. Cardiac sodium channel Nav1.5 distribution in myocytes via interacting proteins: the multiple pool model. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(4):886–894. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.026
23. Musa H, Murphy NP, Curran J, et al. Common human ANK2 variant confers in vivo arrhythmia phenotypes. *Heart Rhythm*. 2016;13(9):1932–1940. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.06.012
24. Mohler PJ, Rivolta I, Napolitano C, et al. Nav1.5 E1053K mutation causing Brugada syndrome blocks binding to ankyrin-G and expression of Nav1.5 on the surface of cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(50):17533–17538. doi: 10.1073/pnas.0403711101
25. Sherman J, Tester DJ, Ackerman MJ. Targeted mutational analysis of ankyrin-B in 541 consecutive, unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing and 200 healthy subjects. *Heart Rhythm*. 2005;2(11):1218–1223. doi: 10.1016/j.hrthm.2005.07.026
26. Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, et al. Phenotypic variability of ANK2 mutations in patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Circ J*. 2016;80(12):2435–2442. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0486
27. Micaglio E, Monasky MM, Ciconte G, et al. Novel SCN5A Frameshift mutation in Brugada syndrome associated with complex arrhythmic phenotype. *Front Genet*. 2019;10:547. doi: 10.3389/fgene.2019.00547
28. Huang Y, Chen XM, Barajas-Martínez H, et al. Common variants in SCN10A gene associated with Brugada syndrome. *Hum Mol Genet*. 2021;31(2):157–165. doi: 10.1093/hmg/ddab217
29. Biel S, Aquila M, Hertel B, et al. Mutation in S6 domain of HCN4 channel in patient with suspected Brugada syndrome modifies channel function. *Pflugers Arch*. 2016;468(10):1663–1671. doi: 10.1007/s00424-016-1870-1
30. Marsman EMJ, Postema PG, Remme CA. Brugada syndrome: update and future perspectives. *Heart*. 2022;108(9):668–675. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318258

ОБ АВТОРАХ

***Надежда Михайловна Ринейская**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории хронической сердечной недостаточности Республиканского научно-практического центра «Кардиология»; адрес: 220036, Республика Беларусь, Минск, ул. Розы Люксембург, д.110Б; ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270, e-mail: nadya.rin@gmail.com

ABOUT AUTHORS

Nadiia M. Rineiska, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher, Laboratory of Chronic Heart Failure, State Institution Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”, address: Belarus, Minsk, R. Luxemburg 110, 220036; ORCID: 0000-0002-1986-1367; eLibrary SPIN: 2782-2270; e-mail: nadya.rin@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Светлана Михайловна Комиссарова, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308; e-mail: kom_svet@mail.ru

Наталья Николаевна Чакова, канд. биол. наук, ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497; e-mail: chaknat@mail.ru

Светлана Сергеевна Ниязова, младший научный сотрудник; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Татьяна Владимировна Долматович, канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-7562-131X; e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Лариса Иосифовна Плащинская, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

Вероника Чеславовна Барсукевич, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

Svetlana M. Komissarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0001-9917-5932; eLibrary SPIN: 8023-5308; e-mail: kom_svet@mail.ru

Natalia N. Chakova, MD, Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0003-4721-9109; eLibrary SPIN: 5682-1497; e-mail: chaknat@mail.ru

Svetlana S. Niyazova, junior researcher; ORCID: 0000-0002-3566-7644; eLibrary SPIN: 1093-1793; e-mail: kruglenko_sveta@tut.by

Tatyana V. Dolmatovich, MD, Cand. Sci. (Biology), ORCID: 0000-0001-7562-131X; e-mail: t.dolmatovich@igc.by

Larisa I. Plashchinskaya, MD, Cand. Sci. (Med); ORCID: 0000-0001-8815-3543; eLibrary SPIN: 2666-1270; e-mail: lario2001@mail.ru

Veronika Ch. Barsukevich, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0002-5180-7950; eLibrary SPIN: 9413-7121; e-mail: barsukevich.v@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar625527>

Пути улучшения отдаленных результатов лечения больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, перенесших эмболию магистральных артерий конечностей

А.В. Сотников¹, М.В. Мельников¹, М.В. Пышный¹, В.В. Семенюта²¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. У больных с фибрилляцией предсердий системные тромбоэмболические осложнения существенно ухудшают отдаленный прогноз. Общепринятой системы, определяющей дальнейшую тактику лечения больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, перенесших эмбологенную артериальную непроходимость, в настоящее время нет.

Цель — оценить эффективность проводимого лечения пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, перенесших эмболию магистральных артерий конечностей.

Материалы и методы. За период с 1991 по 2022 год в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургия) СЗГМУ им. И.И. Мечникова оказана экстренная помощь 1816 больным с эмболиями магистральных артерий конечностей. У 1425 больных (78,5 %) основным эмбологенным заболеванием была фибрилляция предсердий неклапанной этиологии. В отдаленном периоде после выписки из отделения удалось проследить судьбу 216 пациентов и установить причину смерти у 106 пациентов. Основными причинами смерти в отдаленные сроки стали декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы у 73,6 % больных и рецидивы системных тромбоэмболических осложнений у 21,7%. С 2012 года в клинике внедрен комплекс мер, направленных на компенсацию хронической сердечно-сосудистой патологии и предупреждение рецидивов системных тромбоэмболических осложнений. Весь комплекс мер проводился в текущую госпитализацию после устранения угрожающих жизни осложнений, связанных с острой ишемией конечности, и стабилизации общего состояния пациентов. Они составили основную группу ($n = 50$). Контрольную группу ($n = 166$) составили пациенты с эмбологенной артериальной непроходимостью, выписанные до 2012 г. Лечение кардиальной патологии после перенесенной эмбологенной артериальной непроходимости они получали амбулаторно в поликлинике по месту жительства. Проведен сравнительный анализ показателей общей выживаемости. Оценка функции выживаемости проводилась по методу Каплана – Мейера.

Результаты. В контрольной группе отдаленная выживаемость была низкой, медиана средней продолжительности жизни составила 24 мес. после выписки. В основной группе отдаленная выживаемость значительно улучшилась, медиана средней продолжительности жизни увеличилась и за период наблюдения достигнута не была. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,001$). При оценке групп сравнения риск наступления летального исхода в основной группе был ниже в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой на каждый месяц наблюдения ($p = 0,003$).

Заключение. Внедренный в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова за последнее десятилетие комплекс мер по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, госпитализированных с эмбологенной артериальной непроходимостью, показал свою эффективность и достоверно ($p = 0,003$) улучшил выживаемость пациентов с отдаленные сроки после выписки из нашего стационара.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; эмболия магистральных артерий конечностей; отдаленная выживаемость.

Как цитировать

Сотников А.В., Мельников М.В., Пышный М.В., Семенюта В.В. Пути улучшения отдаленных результатов лечения больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, перенесших эмболию магистральных артерий конечностей // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 4. С. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar625527>

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar625527>

Research article

How to improve long-term results of patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology after embolism to main arteries of the limbs

Artem V. Sotnikov¹, Michail V. Mel'nikov¹, Michail V. Pyshnyj¹, Vyacheslav V. Semenyuta²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: In patients with atrial fibrillation, systemic thromboembolic complications dramatically worsen the long-term prognosis. There is currently no generally accepted treatment tactics for patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology after embolism to main arteries of the limbs. Objective: evaluate the efficacy of our approach for patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology who survived an embolism to main arteries of the limbs and acute limb ischemia.

MATERIALS AND METHODS: For the period from 1991 to 2022, in the Department of Vascular Surgery of our institution, emergency care due to embolism and acute limb ischemia was provided to 1816 patients. In 1425 (78.5%) patients, the main disease that led to arterial embolism was non-valvular atrial fibrillation. In the long-term period after discharge from our clinic, it was possible to trace the fate of 216 patients and determine the cause of death for 106 patients. The main causes of death in the long-term period were the decompensation of chronic diseases of the cardiovascular system in 73.6% of patients and the recurrence of systemic thromboembolic complications in 21.7%. Since 2012, at our department an integrated approach has been developed and implemented. It included a set of measures aimed at compensating for chronic cardiovascular pathology and preventing the recurrence of systemic thromboembolic complications. The whole set of measures all patients underwent during their current hospitalization after the elimination of life-threatening complications associated with acute limb ischemia and the stabilization of their general condition. They formed the main group ($n = 50$). The control group ($n = 166$) consisted of patients after embolism and acute limb ischemia discharged before 2012. Their cardiac pathology was treated after discharge from our department on an outpatient basis in a polyclinic at their place of residence. The overall comparative survival rate was analyzed. The survival function was evaluated using the Kaplan – Meyer method.

RESULTS: In the control group, long-term survival was low, and the median life expectancy was 24 months after discharge. In the main group, long-term survival improved significantly, and the median survival period was not reached during the observation time set. The differences in overall survival estimated using the likelihood ratio test were statistically significant ($p = 0.001$). When evaluating the groups, the risk of death in the main group was 2.2 times lower than in the control group for each month of follow-up ($p = 0.003$).

CONCLUSION: the set of measures implemented in our clinic over the last decade for patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology hospitalized with arterial embolism and acute limb ischemia has proved its efficacy and significantly ($p = 0.003$) improved the survival rate of patients with long-term follow-up after discharge from our department.

Keywords: atrial fibrillation; embolism of the main arteries of the limbs; long-term survival rate.

To cite this article

Sotnikov AV, Mel'nikov MV, Pyshnyj MV, Semenyuta VV. How to improve long-term results of patients with atrial fibrillation of non-valvular etiology after embolism to main arteries of the limbs. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(4):21–31. DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar625527>

Received: 01.12.2023

Accepted: 15.01.2024

Published: 10.02.2024

Фибрилляция предсердий (ФП) неклапанной этиологии представляет собой широко распространенное состояние среди лиц пожилого и старческого возраста в Российской Федерации [1]. При этом развитие системных тромбоэмболических осложнений (СТЭО) существенно ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз для пациента с ФП. Эмболии магистральных артерий конечностей по частоте занимают 2-е место после кардиоэмболических инсультов в структуре СТЭО [2]. Выживаемость пациентов после перенесенной эмбологенной артериальной непроходимости крайне низка [3]. Основные причины высокой летальности в отдаленные сроки изучены недостаточно. Общепринятая система, определяющая дальнейшую тактику лечения больных с ФП неклапанной этиологии, перенесших эмбологенную артериальную непроходимость (ЗАН), в настоящее время отсутствует.

Цель — оценить эффективность комплекса мер лечения пациентов с ФП неклапанной этиологии, перенесших эмбологенную артериальную непроходимость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1991 по 2022 год в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 Клиники Петра Великого Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова проходило лечение 1816 пациентов с эмбологенной артериальной непроходимостью, у 1425 (78,5 %) из них острая ишемия конечности развилась на фоне ФП предсердий неклапанной этиологии. Сбор, накопление и компьютерную обработку клинического материала производили при помощи оригинальной программы «Научный архив врача — DSM», разработанной в СЗГМУ им. И.И. Мечникова и зарегистрированной в «Реестре программ для ЭВМ» Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2004611296 от 26 мая 2004 года).

Клиническая характеристика пациентов отражена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, госпитализированных в отделение сердечно-сосудистой хирургии №1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова с эмбологенной артериальной непроходимостью

Table 1. Clinical characteristics of patients with AF of non-valvular etiology hospitalized at our clinic with acute limb ischemia due to embolism

Показатели	Категории	Кол-во наблюдений (n = 1425)	Доля, %	95 % доверительный интервал
Пол	Женщины	968	67,9	65,4–70,3
	Мужчины	457	32,1	29,7–34,6
Возраст, лет	30–39	3	0,2	0,0–0,6
	40–49 лет	36	2,5	1,8–3,5
	50–59 лет	128	9,0	7,5–10,6
	60–69 лет	314	22,0	19,9–24,3
	70–79 лет	518	36,4	33,8–38,9
	старше 80 лет	426	29,9	27,5–32,3
Степень острой ишемии конечности (по И.И. Затевахину [4])	I	470	33,0	30,5–35,5
	IIa	480	33,7	31,2–36,2
	IIб	277	19,4	17,4–21,6
	IIв	99	6,9	5,7–8,4
	IIIa	9	0,6	0,3–1,2
Сроки ишемии конечности до госпитализации	IIIб	90	6,3	5,1–7,7
	До 6 ч	447	31,4	29,0–33,8
	6–12 ч	563	39,5	37,0–42,1
	12–24 ч	150	10,5	9,0–12,2
	24–48 ч	73	5,1	4,0–6,4
Фибрилляция предсердий	Свыше 48 ч	192	13,5	11,7–15,4
	Пароксизмальная или персистирующая форма	470	33,0	30,5–35,5
	Постоянная форма	939	65,9	63,4–68,4
	Постоянная форма, ПЭКС	16	1,1	0,6–1,6
Ишемическая болезнь сердца	Хроническая ИБС без упоминания об инфаркте миокарда в анамнезе	669	46,9	44,8–49,1
	Постинфарктный кардиосклероз	205	14,4	12,6–16,3
	Острый период инфаркта миокарда	43	3,0	2,2–4,0

Окончание табл. 1

Показатели	Категории	Кол-во наблюдений (n = 1425)	Доля, %	95 % доверительный интервал	
Артериальная гипертензия	I степень	77	5,4	4,3–6,7	
	II степень	1223	85,8	83,9–87,6	
	III степень	125	8,8	7,4–10,4	
Недостаточность кровообращения	Не выражена	59	4,1	3,2–5,3	
	2 стадия	1291	90,6	89,0–92,1	
	3 стадия	75	5,3	4,2–6,6	
Сопутствующее заболевание	Атеросклероз периферических артерий	256	18,0	16,0–20,1	
	Сахарный диабет	283	19,9	17,8–22,0	
	Хронические неспецифические заболевания легких	229	16,1	14,2–18,1	
	Хронические болезни почек и/или печени	63	4,4	3,4–5,6	
Прочие	Прочие	23	1,6	1,0–2,4	
	Острые нарушения артериального кровоснабжения в анамнезе	Острое нарушение мозгового кровообращения	179	12,6	10,9–14,4
		Эмбологенная артериальная непроходимость	126	8,8	7,5–10,4

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор; ФП — фибрилляция предсердий.

Note: IHD — ischemic heart disease; PPM — permanent pacemaker; AF — atrial fibrillation.

Среди госпитализированных с ЭАН на фоне ФП преобладали женщины (67,9 %), а 88,3 % пациентов были пожилого и старческого возраста. Все пациенты поступили в экстренном порядке с клинической картиной острой ишемии конечности (ОИК). Градация степени ишемии проводилась по классификации И.И. Затевахина и соавт. (2002). Выраженность проявлений ОИК при поступлении в клинику была различной. С не угрожающей ишемией конечности (I степени) госпитализированы 470 (33,0 %) пациентов. Клинические проявления ОИК ограничивались болью и парестезиями в ишемизированной конечности. С проявлениями угрожающей острой ишемии конечности (IIA–IIB степени) госпитализированы большинство — 856 (60,1 %) пациентов. В клинической картине помимо боли преобладали сенсорные и двигательные нарушения в ишемизированной конечности в виде пареза или паралича. Наиболее тяжелое состояние было у 99 (6,9 %) пациентов, поступивших с необратимой острой ишемией (IIIA и IIIB) в виде дистальной или тотальной контрактуры конечности. У 588 (41,3 %) пациентов была острая ишемия верхней конечности, у 803 (56,3%) пострадали нижние конечности, из них при эмболии бифуркации аорты у 27 (1,9 %) пациентов острая ишемия затрагивала обе нижние конечности. Множественная эмболия с одномоментным поражением 2 или 3 артериальных бассейнов конечностей диагностирована у 34 (2,4%) больных.

У всех больных, включенных в настоящее исследование, ведущей причиной в развитии эмбологенной артериальной непроходимости была ФП. Пароксизмальная или персистирующая форма ФП была выявлена

у 470 (33,0 %) пациентов, а постоянная форма ФП — у 939 (65,9 %), при этом 16 из них был ранее имплантирован постоянный электрокардиостимулятор.

Фоновая кардиальная патология, ассоциированная с развитием ФП, у большинства пациентов была в виде гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклеротического кардиосклероза. Артериальная гипертензия I степени выявлена только у 77 (5,4 %) больных, у большинства — 1223 (85,8 %) пациентов — II степени. Тяжесть артериальной гипертензии коррелировала с тяжестью хронической сердечной недостаточности (ХСН). У большинства пациентов (1291 наблюдений (90,6 %)) клинические проявления соответствовали IIA–IIB стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Другие предрасполагающие факторы развития ФП включали ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения без упоминания об остром инфаркте миокарда (ОИМ) в анамнезе у 669 (46,9 %) больных, постинфарктного кардиосклероза у 205 (14,4 %) больных или острого периода инфаркта миокарда у 43 (3,0 %) больных. Немалое значение в развитии ФП у ряда больных сыграла сопутствующая некардиальная патология — сахарный диабет у 283 (19,9 %) и хронические неспецифические заболевания легких у 229 (16,1 %) госпитализированных. ОИК возникла на фоне существующей хронической артериальной недостаточности 2 стадии, обусловленной периферическим атеросклерозом, у 256 (18,0 %) больных.

Интегральной характеристикой изучаемой группы пациентов была оценка их по шкале CHA2DS2-Vasc [5]. Более 97 % больных имели высокий и крайне высокий риск развития СТЭО (табл. 2).

Таблица 2. Значения баллов по шкале CHA2DS2-Vasc у госпитализированных в отделение сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова пациентов с эмбологенной артериальной непроходимостью

Table 2. Values of CHA2DS2-Vasc scores in patients hospitalized at our clinic with acute limb ischemia due to embolism

Значение по шкале CHA2DS2-Vasc	Кол-во наблюдений (n = 1425)	Доля, %	95 % доверительный интервал
2 балла	5	0,4	0,1–0,8
3 балла	31	2,2	1,5–3,1
4 балла	151	10,6	9,0–12,3
5 баллов	290	20,4	18,3–22,5
6 баллов	385	27,0	24,7–29,4
7 баллов	380	26,7	24,4–29,0
8 баллов	158	11,1	9,5–12,8
9 баллов	25	1,8	1,1–2,6

Примечание: CHA2DS2-Vasc — шкала оценки риска системных тромбоземболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий [5].

Note: CHA2DS2-Vasc is a scale for assessing the risk of systemic thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation [5].

Приверженность госпитализированных за последние 10 лет в отделение сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова пациентов назначенной на догоспитальном этапе пероральной антикоагулянтной терапии составила около 12 %. В более ранних наблюдениях системная антитромботическая терапия у поступивших с ЗАН пациентов ограничивалась приемом ацетилсалициловой кислоты.

Врачебная тактика по отношению к ОИК в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова в подавляющем большинстве случаев включала открытое хирургическое лечение, направленное на восстановление артериального кровоснабжения конечности. В экстренном порядке оперирован 1241 (87,1 %) пациент, в сроки до 24 ч от момента поступления — еще 74 (5,2 %). Оперативная активность составила 92,3 %. У 1239 (86,9 %) выполнена реваскуляризация конечности в виде прямой или непрямой эмболэктомии баллонным катетером. У 76 (5,8 %) больных вследствие необратимой ишемии проведена первичная ампутация конечности в пределах хорошо кровоснабжаемых тканей.

Результатом реваскуляризирующего вмешательства стало восстановление магистрального артериального кровоснабжения у 892 (65,5 %) больных, полный регресс острой ишемии конечности и восстановление периферического пульса. У 333 (25,3 %) пациентов в результате операции артериальное кровоснабжение конечности было компенсировано без восстановления пульсации артерий в дистальном отделе конечности. Только у 14 (1,0 %) больных после вмешательства требуемая перфузия конечности не была восстановлена. У 73 (5,1 %) с не угрожающей ОИК (I степени) компенсация артериального кровоснабжения была достигнута при консервативном лечении. Госпитальная летальность составила 12,2 %, умерли 174 пациента. Основными причинами госпитальной смерти стали исходное терминальное состояние у 37 (2,6 %) и осложнения послеоперационного периода в виде ишемической интоксикации, декомпенсации исходной кардиальной и другой сопутствующей патологии,

рецидивов СТЭО — у 137 (9,6%) больных. Выписать с сохраненной конечностью удалось 1183 (83 %) больных.

Для анализа отдаленных результатов лечения были доступны 216 пациентов. Срок наблюдения составил от 1 года до 12 лет. Причины смерти в отдаленные сроки наблюдения удалось установить у 106 пациентов, среди них декомпенсация хронической сердечной недостаточности у 52 (49,1 %), острый инфаркт миокарда у 26 (24,5 %), повторные СТЭО у 23 (21,7 %), прочие причины у 5 (4,7 %) (рис. 1). Обобщая причины высокой отдаленной летальности больных, выписанных из отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова после лечения по поводу эмбологенной артериальной непроходимости, можно констатировать, что ведущими звеньями танатогеनेза в отдаленные сроки стали декомпенсация хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы у 73,6 % пациентов и рецидивы системных тромбоземболических событий у 21,7 % больных.

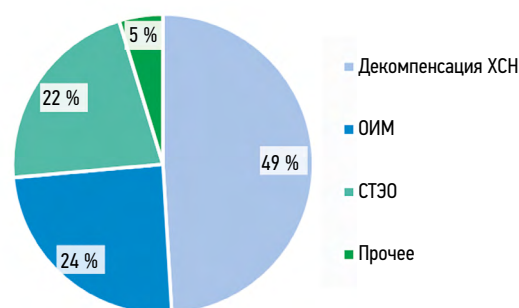


Рис. 1. Основные причины смерти пациентов с ФП в отдаленные сроки, выписанных из отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова после лечения по поводу эмбологенной артериальной непроходимости. ОИМ — острый инфаркт миокарда; СТЭО — системные тромбоземболические осложнения; ФП — фибрилляция предсердий; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Fig. 1. The main causes of death of patients with AF in the long term follow-up discharged from our clinic after treatment for acute limb ischemia due to embolism. AMI — acute myocardial infarction; STEC — systemic thromboembolic events; AF — atrial fibrillation; CHF — chronic heart failure

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.4 (ООО «Статтех», Россия).

До 2012 года в отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И. И. Мечникова после устранения угрожающих жизни осложнений, связанных с острой ишемией конечности, и стабилизации общего состояния пациенты на 5–7-е сутки в подавляющем большинстве наблюдений выписывались на амбулаторное лечение под наблюдение терапевта по месту жительства. Доступные для контакта в отдаленные сроки после выписки пациенты ($n = 166$) составили контрольную группу (КГ) наблюдения.

Включение в штат отделения в 2012 году должности терапевта-кардиолога позволило реализовать основную часть реабилитации — кардиологическую. С 2012 года у пациентов основной группы (ОГ) кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) стал непосредственно осуществлять подбор и назначение антикоагулянтной, гипотензивной и кардиотропной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям, координировать лечение сопутствующей некардиальной патологии, решать вопрос о дальнейшей стратегии лечения ФП («ритм-контроль» или «контроль частоты») и определять показания для консультации аритмолога, верифицировать ишемию миокарда и определять показания для выполнения коронарографии, необходимость и сроки реваскуляризации миокарда, устанавливать

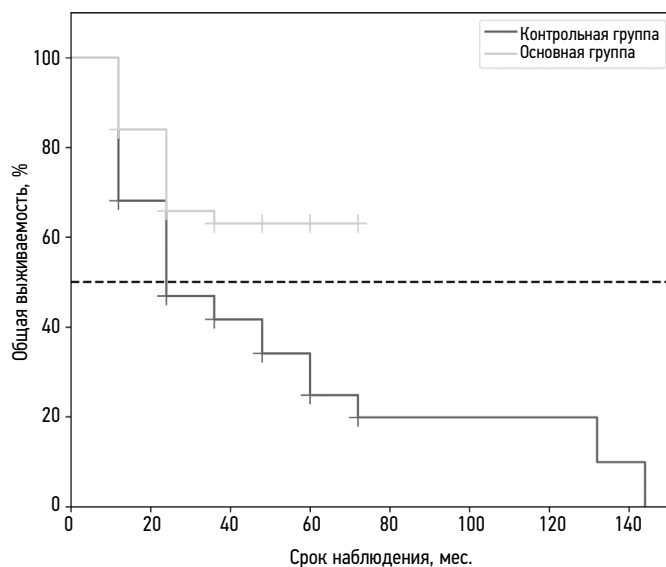
значимость структурной патологии сердца и определять показания для консультации кардиохирурга, определять показания для альтернативных способов профилактики СТЭО в виде имплантации окклюдера ушка ЛП. Доступные для контакта в отдаленные сроки после выписки из отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова больные, выписанные после 2012 года, были включены в ОГ ($n = 50$).

Дизайн исследования в ОГ носил поперечный observational характер. В КГ проведен ретроспективный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от групп сравнения. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Мейера (рис. 2).

Анализ показал, что 75-й перцентиль продолжительности жизни в КГ составил 12 [12–12] мес. от начала наблюдения, медиана — 24 [24–48] мес., а 25-й перцентиль — 60 [48–144] мес. В ОГ 75-й перцентиль продолжительности жизни составил 24 [12 — ∞] мес., а медиана и 25-й перцентиль за весь срок наблюдения не были достигнуты (см. рис. 2). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,001$).



	Контрольная группа							
Наблюдений	166	87	22	5	2	2	2	1
Цензурировано	0	26	59	69	71	71	71	71
Событий	0	53	85	92	93	93	93	94
	Основная группа							
Наблюдений	50	37	17	2	0	0	0	0
Цензурировано	0	5	16	31	33	33	33	33
Событий	0	8	17	17	17	17	17	17

Рис. 2. Кривая общей выживаемости в зависимости от групп сравнения
Fig. 2. The overall survival curve depending on the comparison groups

Таблица 3. Значения базового риска смерти для разных временных периодов для общей выборки пациентов
Table 3. Values of the basic risk of death for different periods for the general sample of the patients

Временные периоды, мес.	Значения базового риска $h_0(t)$, %
12	32,37
24	66,15
36	76,907
48	90,406
60	110,965
72	127,921
132	177,921
144	277,921

Для определения ключевых факторов, оказавших влияние на риск летального исхода, проведен многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В результате многофакторного пошагового отбора только фактор отношения к группе оказался статистически значимо связанным с наступлением события. Итоговая модель пропорциональных рисков имела следующий вид:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-0,801 \times X_{\text{Гр. срав. : ОГ}})$$

где $h_i(t)$ — прогнозируемый риск умершего для i -го элемента наблюдения (в %); $h_0(t)$ — базовый риск умершего за определенный временной период t (в %); $X_{\text{Гр. срав. : ОГ}}$ — $X_{\text{Группы сравнения : Основная группа}}$ (таблица 3, рис. 3).

Относительный риск для ОГ составил 0,449 [0,267–0,755], $p = 0,003$. Соответственно, риск наступления летального исхода в ОГ был в 2,227 раза ниже, чем в КГ, на каждый месяц наблюдения. Это эквивалентно снижению риска летального исхода в 26,7 раз на каждый год с начала лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в настоящем исследовании результаты показали преимущества разработки схемы дальнейшего консервативного лечения больных с ФП, перенесших ЗАН, в текущую госпитализацию по сравнению с реабилитацией, проводившейся на поликлиническом этапе.

Исследование носило поперечный обсервационный характер, поэтому полного охвата выписанных пациентов не ожидалось. Изучаемые пациенты в большинстве были старческого возраста и низкого социального статуса, поэтому даже к концу 1-го года контакт с большей частью из них был затруднен. Представлены данные наиболее комплаентных пациентов, но даже на основании этих результатов можно констатировать, что достоверно увеличилась выживаемость больных в отдаленные сроки наблюдения. Непосредственные причины смерти больных в отдаленном периоде в подавляющем большинстве устанавливались со слов родственников, поскольку большинство пациентов умерли дома или в различных стационарах города. Более чем две трети смертей были

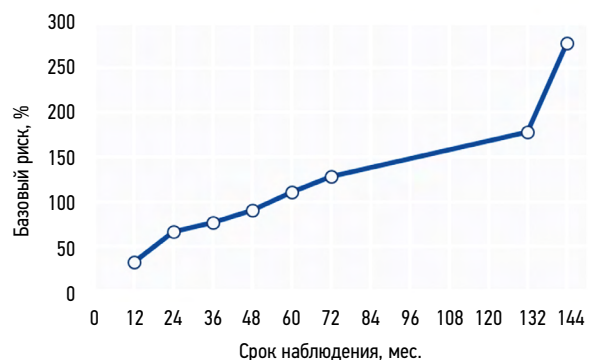


Рис. 3. Кривая базового риска смерти на весь период наблюдения для общей выборки пациентов

Fig. 3. The curve of the basic risk for the entire follow-up period for the general sample of the patients

следствием декомпенсации хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, а у четверти пациентов внезапная грубая неврологическая симптоматика свидетельствовала о рецидиве СТЭО (см. рис. 1).

Опыт отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова свидетельствует о крайне низкой приверженности госпитализированных с ЗАН пациентов пожизненной пероральной антикоагулянтной терапии, которая должна была проводиться в амбулаторных условиях. Среди поступивших к нам с ЗАН общая приверженность этому виду лечения составила всего лишь около 12 %. Более того, последнее десятилетие эта тенденция не меняется к лучшему. Нередко отсутствие антикоагулянтной терапии было связано с недостаточной информированностью пациента о рисках, связанных с ФП, либо аритмия была впервые выявлена уже на госпитальном этапе. Отсутствие постоянной антикоагуляции могло стать одним из основных факторов развития ЗАН. Низкая приверженность терапии пероральными антикоагулянтами среди пациентов с ФП, госпитализированных в стационары по поводу СТЭО, неоднократно была отмечена среди поступивших как с эмболиями магистральных артерий [6], так и с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Так, среди пациентов с ФП, госпитализированных по поводу ОНМК в 2014–2015 годах, постоянно

принимали антикоагулянты регулярно и в адекватной дозе от 6,9 до 17,5 % [7].

Нормализация этого вида лечения критически важна для наших пациентов, учитывая профиль в баллах по шкале CHA2DS2-Vasc (см. табл. 2). Подбор и назначение перорального антикоагулянта для пожизненного приема должен быть выполнен в текущую госпитализацию, непосредственно после реваскуляризации конечности и стабилизации состояния еще на этапе стационарного лечения. Основными пероральными препаратами у пациентов с ФП в настоящее время являются непрямые антикоагулянты (варфарин) и препараты группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Согласно современным клиническим рекомендациям, антикоагулянты НОАК представляют собой препараты выбора у пациентов с ФП неклапанной этиологии для профилактики СТЭО, однако назначение варфарина тоже может рассматриваться [8]. В отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова пациентам ОГ в ранние периоды (2011–2016 годы) НОАК назначали в каждом третьем случае, в остальных подбирали дозу варфарина по международному нормализованному отношению (МНО). Последние годы НОАК назначают большинству больных, а назначение непрямых антикоагулянтов стало исключением.

Приверженность пациентов терапии антикоагулянтами в отдаленные сроки после перенесенной ЗАН и выписки из отделения сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова стала значительно выше, чем до госпитализации, чему способствовало регулярное динамическое диспансерное наблюдение больных ангиохирургом и кардиологом в рамках настоящего исследования. За период наблюдения в ОГ средняя приверженность этому назначенному при выписке виду лечения среди пациентов, доступных контакту, составила 52,0 % (26 пациентов). Основными группами принимаемых препаратов стали НОАК. Рецидивов госпитализаций с ЗАН в отделение сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова у больных ОГ за последние 10 лет не было. Среди вновь поступивших снижения частоты рецидивов ЗАН при госпитализации нами не отмечено (26 пациентов ОГ (8,8 %) против 100 больных КГ (8,8 %)).

Несмотря на удобства применения препаратов НОАК, варфарин может иметь преимущества в терапии ряда пациентов после перенесенной ЗАН. Основным из них является в первую очередь низкая стоимость (на порядки меньше, чем препараты НОАК), что позволяет пациентам старческого возраста даже с низким достатком обеспечить себя этим препаратом в случае трудностей с бесплатным обеспечением НОАК. Второе преимущество — постоянная доступность варфарина в аптеках различных регионов России, поскольку он производится в нашей стране. И наконец, при всей безопасности использования НОАК еще одним, на наш взгляд, недостатком можно

считать отсутствие доступного метода контроля за регулярностью их приема. При детальном расспросе больных, принимавших НОАК, были неоднократно выявлены факты погрешностей в регулярности приема, что, в свою очередь, могло сказаться на итоговой эффективности. За все годы наблюдений мы встретили только 1 больного, у которого ЗАН возникла при приеме варфарина на фоне целевых значений МНО. Таким образом, выбор антикоагулянтного препарата для пожизненного приема у больных с ФП, перенесших ЗАН, требует дифференцированного подхода.

Следующим обязательным звеном лечения пациентов с ФП, перенесших ЗАН, является нормализация уровня артериального давления. Этот компонент терапии также должен быть определен и реализован в текущую госпитализацию сразу после стабилизации состояния пациента. Данные нашего исследования свидетельствуют, что гипертонической болезнью (ГБ) страдали все госпитализированные пациенты, причем начальными формами в виде артериальной гипертензии (АГ) I степени только 5,4 % больных. У остальных верифицирована АГ II и III степени. Широкая распространенность ГБ среди пациентов с ФП неклапанной этиологии в РФ подтверждается данными литературы [1]. Это подчеркивает ведущую роль хронической АГ в развитии ФП. Неконтролируемая АГ у больных с ФП приводит к увеличению частоты развития ХСН, увеличению риска СТЭО и повышает риск кровотечений на фоне пожизненного приема пероральных антикоагулянтов [9]. Поэтому подбор эффективной антигипертензивной терапии на этапе стационарной реабилитации после перенесенной ЗАН, помимо подбора пероральных антикоагулянтов, также критически важен. Неоднократные исследования подтвердили улучшение отдаленной выживаемости пациентов с ФП на фоне достижения артериальной нормотензии [10, 11].

Немаловажным являлся также подбор кардиотропной терапии для компенсации проявлений ХСН согласно действующим клиническим рекомендациям. Оптимизация этого вида лечения в текущую госпитализацию, как показали результаты в ОГ, имела преимущества по сравнению с отсроченным назначением. Актуальность этого вида лечения для пациентов была обусловлена большой распространенностью ХСН высоких функциональных классов среди госпитализированных. У 90,6 % больных проявления хронической недостаточности кровообращения были на уровне IIa–IIб стадии, а у 5,3 % — III стадии. Помимо значительного ограничения физической активности и снижения качества жизни, декомпенсация ХСН стала ведущей причиной смерти в отдаленные сроки после выписки почти у половины больных. Согласно действующим клиническим рекомендациям, состав препаратов для оптимальной медикаментозной терапии ХСН должен включать препараты групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, дапаглифлозин [12]. Эффективная медикаментозная терапия улучшает показатели

отдаленной выживаемости у больных с ФП (исследования CHARM 2006, ANTIPAF 2012, GISSI-AF 2009, EMPHASIS-HF 2012). Также она направлена на нормализацию коронарного кровообращения при хронических формах ИБС. Пациентов с хронической ИБС без упоминания об инфаркте миокарда в анамнезе в изучаемой группе было 46,9 %, а с постинфарктным кардиосклерозом — еще 14,4 %.

Помимо оптимизации антикоагулянтной и кардиотропной терапии, больные с ФП, перенесшие ЗАН, в текущую госпитализацию нуждались в компенсации сопутствующей патологии, в первую очередь сахарного диабета (СД). Неслучайно в рекомендованный состав оптимальной медикаментозной терапии для лечения пациентов с ХСН входит сахароснижающий препарат дапаглифлозин даже при отсутствии СД, класс рекомендаций I, уровень доказательности A [12]. Следует напомнить, что распространенность СД среди госпитализированных составила 19,9 %. Увеличение риска тромботических осложнений при СД связано с повышением уровня факторов свертывания крови и угнетением фибринолиза, которое наблюдается при хронической гипергликемии [13]. Строгий контроль уровня глюкозы и достижение стойкой нормогликемии способны снизить риск СТЭО у больных с ФП [14].

При рассмотрении стратегии лечения ФП («контроль ритма» или «контроль частоты») после перенесенной ЗАН подавляющее большинство пациентов нуждалось в стратегии «контроль частоты», т. е. достижении нормосистолии без попыток восстановления синусового водителя ритма. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, большая часть больных была старческого возраста (66,3 % — старше 70 лет), с другой стороны, у 67,0 % ФП имела постоянную форму. Целесообразность выбора стратегии «контроль ритма» при таком сочетании вызвала сомнения. В ряде случаев пароксизмальной ФП и высокой ожидаемой продолжительности жизни была выбрана тактика «контроль ритма», однако эти наблюдения были единичны, поэтому выводы об отдаленной эффективности требуют накопления материала.

Перспективным направлением, которое может внести положительный вклад в улучшение отдаленной выживаемости пациентов с ФП, перенесших ЗАН, у пациентов ОГ выглядит эндоваскулярная имплантация окклюдера ушка ЛП. Эта процедура не уступает по эффективности варфарину в плане предупреждения СТЭО у пациентов с противопоказаниями к назначению пероральных антикоагулянтов, как было показано в исследовании PROTECT AF [15]. В отделении сердечно-сосудистой хирургии № 1 (ангиохирургии) СЗГМУ им. И.И. Мечникова

эндоваскулярная имплантация окклюдера ушка ЛП выполняется с 2019 года. Отдаленные результаты этого вида лечения у больных, перенесших эмбологенную артериальную непроходимость, в настоящее время изучаются.

Оптимизация консервативного лечения в текущую госпитализацию у больных с ФП, перенесших ЗАН, позволила улучшить отдаленную выживаемость. Ведущую роль, на наш взгляд, сыграла нормализация антикоагулянтной терапии. Однако клиническую роль остальных звеньев переоценить невозможно. Относительно небольшое количество доступных наблюдению пациентов в отдаленные сроки не позволило выделить среди этих звеньев наиболее важные, поэтому планируется продолжить исследования в данном направлении. Основной задачей данной работы было оценить влияние оптимизации кардиотропной терапии у больных с ЗАН в текущую госпитализацию на отдаленную выживаемость. Нам не встретилось в доступной литературе публикаций, посвященных перспективам улучшения отдаленных результатов лечения больных с ФП неклапанной этиологии, перенесших ЗАН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие общепринятой системы, определяющей дальнейшую тактику лечения больных с ФП неклапанной этиологии, которые перенесли ЗАН, снижает показатели отдаленной выживаемости. Оптимизация консервативного лечения на этапе реабилитации после ЗАН в текущую госпитализацию позволила достичь ежемесячного снижения риска летального исхода в 2,2 раза ($p = 0,003$).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В., Ежов А.В., Зенин С.А., и др. Кинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22, № 9. С. 21–27. EDN: ZIBDLB doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-21-27
2. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2010. Vol. 105, N. 4. P. 502–510. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018
3. Мельников М.В., Сотников А.В., Мельников В.М., Папава Г.Д. Продолжительность жизни больных, перенесших эмболии аорты и магистральных артерий конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018. Т. 24, № 3. С. 26–31 EDN: LYPVYT
4. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Золкин В.Н. Острая артериальная непроходимость. Клиническая классификация и тактика лечения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002. Т. 8, № 2. С. 74–77.
5. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010. Vol. 137, N. 2. P. 263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584
6. Kempe K, Starr B, Stafford J.M., et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia // *J Vasc Surg*. 2014. Vol. 60, N. 3. P. 702–707. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.273
7. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт: оценка приверженности к антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике (результаты когортного исследования «Аполлон») // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 147, № 7. С. 105–110. EDN: ZDEBWJ doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
8. Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 7. С. 190–260. EDN: FUZAAD doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594
9. Vemulapalli S, Inohara T, Kim S, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation (from the ORBIT-AF Registry) // *Am J Cardiol*. 2019. Vol. 123, N. 10. P. 1628–1636. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.010
10. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al. Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry // *Am J Hypertens*. 2017. Vol. 30, N. 11. P. 1073–1082. doi: 10.1093/ajh/hpx094
11. Proietti M, Romiti G.F, Olshansky B, Lip G.Y.H. Systolic blood pressure visit-to-visit variability and major adverse outcomes in atrial fibrillation: The AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) // *Hypertension*. 2017. Vol. 70, N. 5. P. 949–958 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10106
12. McDonagh T, Metra M, Adamo N, и др. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 1. 5168. EDN: SJMIKK doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
13. O'Hara A, Pozin J, Darki A, et al. Glycemic control and plasma levels of pro-inflammatory and pro-thrombotic biomarkers in diabetic patients presenting with acute pulmonary embolism // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023. Vol. 29. P. 10760296231165058. doi: 10.1177/10760296231165058
14. Papazoglou A.S., Kartas A., Moysidis D.V., et al. Glycemic control and atrial fibrillation: an intricate relationship, yet under investigation // *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21, N. 1. P. 39. doi: 10.1186/s12933-022-01473-0
15. Reddy V. Y., Sievert H., Halperin J., et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2014. Vol. 312, N. 19. P. 1988–1998. doi: 10.1001/jama.2014.15192

REFERENCES

1. Shlyakhto EV, Ezhov AV, Zenin SA, et al. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. Data from the global registry Gloria AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9):21–27. EDN: ZIBDLB doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-21-27
2. Menke J, Lüthje L, Kastrup A, Larsen J. Thromboembolism in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105(4):502–510. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.018
3. Melnikov MV, Sotnikov AV, Melnikov VM, Papava GD. Life expectancy of patients who underwent embolism of the aorta and main arteries of the extremities. *Angiology and Vascular Surgery*. 2018;24(3):26–31. (In Russ.) EDN: LYPVYT
4. Zatevakhin II, Tsitsiashvili MS, Zolkin VN. Acute arterial obstruction. Clinical classification and treatment tactics. *Angiology and Vascular Surgery*. 2002;8(2):74–77. (In Russ.)
5. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–272. doi: 10.1378/chest.09-1584
6. Kempe K, Starr B, Stafford JM, et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;60(3):702–707. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.273
7. Zolotovskaya IA, Davydkin IL, Duplyakov DV. Anticoagulation in atrial fibrillation patients after cardioembolic stroke: evaluation of treatment adherence in real practice (Cohort study "APOLLON"). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;147(7):105–110. EDN: ZDEBWJ doi: 10.15829/1560-4071-2017-7-105-110
8. Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. 2020 clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. (In Russ.) EDN: FUZAAD doi: 10.15829/1560-4071-2021-4594

9. Vemulapalli S, Inohara T, Kim S, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation (from the ORBIT-AF Registry). *Am J Cardiol.* 2019;123(10):1628–1636. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.010
10. Ishii M, Ogawa H, Unoki T, et al. Relationship of hypertension and systolic blood pressure with the risk of stroke or bleeding in patients with atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry. *Am J Hypertens.* 2017;30(11):1073–1082. doi: 10.1093/ajh/hpx094
11. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lip GYH. Systolic blood pressure visit-to-visit variability and major adverse outcomes in atrial fibrillation: The AFFIRM Study (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management). *Hypertension.* 2017;70(5):949–958 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10106
12. McDonagh T, Metra M, Adamo N, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.

- Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):117–224. EDN: SJMIKK doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
13. O'Hara A, Pozin J, Darki A, et al. Glycemic control and plasma levels of pro-inflammatory and pro-thrombotic biomarkers in diabetic patients presenting with acute pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231165058. doi: 10.1177/10760296231165058
14. Papazoglou AS, Kartas A, Moysidis DV, et al. Glycemic control and atrial fibrillation: an intricate relationship, yet under investigation. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):39. doi: 10.1186/s12933-022-01473-0
15. Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(19):1988–1998. doi: 10.1001/jama.2014.15192

ОБ АВТОРАХ

***Артем Владимирович Сотников**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; eLibrary SPIN: 4033-1083; ORCID: 0000-0003-1831-7025; e-mail: artem.sotnikov@szgmu.ru

Михаил Викторович Мельников, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0003-2215-3369; eLibrary SPIN: 3735-4266; e-mail: memivik@yandex.ru

Михаил Владимирович Пышный, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-6432-124X; eLibrary SPIN: 9367-6575; e-mail: pyshnyymv@yandex.ru

Вячеслав Владимирович Семенюта, врач сердечно-сосудистый хирург; ORCID: 0000-0002-9402-3179; eLibrary SPIN: 9798-7616; e-mail: semenyuta0@gmail.com

ABOUT AUTHORS

***Artem V. Sotnikov**, MD, Cand. Sci. (Med.), cardiovascular surgeon; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, address: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-1831-7025; eLibrary SPIN: 4033-1083; e-mail: artem.sotnikov@szgmu.ru

Michail V. Mel'nikov, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-2215-3369; eLibrary SPIN: 3735-4266; e-mail: memivik@yandex.ru

Michail V. Pyshnyy, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0001-6432-124X; eLibrary SPIN: 9367-6575; e-mail: pyshnyymv@yandex.ru

Vyacheslav V. Semenyuta, cardiovascular surgeon; ORCID: 0000-0002-9402-3179; eLibrary SPIN: 9798-7616; e-mail: semenyuta0@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar624781>

Частота и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах

Р.Р. Самигуллина¹, В.И. Мазуров^{1, 2}, Е.А. Василенко², Е.А. Трофимов¹¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Известно, что для спондилоартритов характерно сочетание с разнообразными коморбидными состояниями, в первую очередь заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Учитывая высокую значимость раннего выявления рисков сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов, необходима дальнейшая разработка дополнительных высокоинформативных маркеров их диагностики для проведения своевременной профилактики, что является одной из приоритетных задач для врачей многих терапевтических специальностей.

Цель — изучить структуру коморбидной патологии и оценить частоту сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом, а также провести сравнительный анализ встречаемости кардиоваскулярной патологии при различных формах спондилоартритов.

Материалы и методы. В исследование были включены 153 пациента с достоверным диагнозом спондилоартрит. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от характера поражения опорно-двигательного аппарата: анкилозирующий спондилит ($n = 53$), псориатический артрит ($n = 40$) и псориатический спондилоартрит ($n = 60$). Все пациенты получали терапию ингибиторами ФНО-альфа. Структура коморбидной патологии оценивалась при помощи индексов Charlson и CIRS-G по Miller. Модифицированная шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), шкала Рейнольдса (Reynolds Risk Score), модифицированная шкала QRISK3 использовались для оценки сердечно-сосудистых событий.

Результаты. Различные сопутствующие заболевания встречались у большинства обследованных пациентов со спондилоартритом (72 %), у более чем половины отмечалась полиморбидная патология. Среди коморбидных состояний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (63 %), желудочно-кишечного тракта (53 %) и эндокринной системы (46 %). Артериальная гипертензия чаще встречалась у пациентов с псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом, а нарушение проводимости у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Большинство пациентов имели 2 и 3 степень согласно шкалам SCORE и Рейнольдса. Более половины пациентов с псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом имели 3 и 4 степень риска, тогда как менее трети пациентов с анкилозирующим спондилитом имели 3 и 4 степень риска. Средние значения QRISK были достоверно выше у пациентов с псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом, чем у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Ожирение и дислипидемия чаще встречались у пациентов с псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом. 10-летняя выживаемость была достоверно выше у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, чем в группе больных с псориатическим спондилоартритом.

Заключение. При обследовании пациентов с псориатическим артритом целесообразно проводить не только оценку активности псориатического артрита и структурного прогрессирования в суставах, но и сопутствующих заболеваний с целью выбора наиболее оптимального лечения.

Ключевые слова: спондилоартриты; коморбидность; анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; псориатический спондилит; сердечно-сосудистый риск.

Как цитировать

Самигуллина Р.Р., Мазуров В.И., Василенко Е.А., Трофимов Е.А. Частота и особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах // Cardiac Arrhythmias. 2023. Т. 3, № 4. С. 33–44. DOI: 10.17816/cardar624781

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar624781>

Frequency and features of cardiovascular diseases in spondyloarthritis

Ruzana R. Samigullina¹, Vadim I. Mazurov^{1,2}, Elizaveta A. Vasilenko², Evgeniy A. Trofimov¹

¹ North-Western Medical State University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Group of spondyloarthritis include not only damage of musculoskeletal system, oftenly it's combination with a variety of comorbid pathologies, primarily involving the cardiovascular system, is characteristic. Given the high importance of early detection, assessment and further prediction of the risks of cardiovascular diseases in this cohort of patients, a competent interpretation of the risks of aggravating cardiovascular diseases and their prevention is one of the priority tasks not only for rheumatologists, but also for specialists in related fields.

AIM: To study the structure of comorbid pathology and assess the frequency of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis, to conduct a comparative analysis of the incidence of cardiovascular comorbidities in different groups of spondyloarthritis.

MATERIALS AND METHODS: The study included 153 patients with a verified diagnosis of spondyloarthritis. Patients were divided into 3 groups depending on the nature of the lesion of the musculoskeletal system: ankylosing spondylitis meeting the modified New York criteria for ankylosing spondylitis (1984) ($n = 53$), psoriatic arthritis meeting the CASPAR criteria (Classification criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) ($n = 40$) and psoriatic spondylitis simultaneously meeting the modified New York criteria for ankylosing spondylitis and the CASPAR criteria for psoriatic arthritis ($n = 60$). All patients taken with monoclonal antibodies (inhibitors TNF-alpha).

RESULTS: When studying cardiovascular comorbidity in patients with spondyloarthritis in three groups, arterial hypertension was most common in the ankylosing spondylitis group — 37.7%, in psoriatic arthritis — 62.5%, in the psoriatic spondyloarthritis group — 51.7%, conduction disturbance in ankylosing spondylitis — 28, 3%, in psoriatic arthritis — 17.5%, in the psoriatic spondyloarthritis group — 18.3%, dyslipidemia is significantly more common in the psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis groups — 47.5% and 51.7%, respectively, compared with the ankylosing spondylitis group — 18.9%. Along with cardiovascular diseases, endocrine disorders were detected with a high frequency of occurrence: overweight was more common in patients of the psoriatic arthritis and psoriatic spondyloarthritis groups — 35.0 and 38.3%, respectively, significant differences in the incidence of type 2 diabetes mellitus in the three groups has not been identified.

CONCLUSIONS: It is necessary to carry out medical examination in order to identify comorbidities in patients with various forms of spondyloarthritis, in order to determine further tactics of management and correction, depending not only on the activity of the disease, but also taking into account comorbidities.

Keywords: spondyloarthritis; comorbidities; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; psoriatic spondylitis; cardio-vascular risk.

To cite this article

Samigullina RR, Mazurov VI, Vasilenko EA, Trofimov EA. Frequency and features of cardiovascular diseases in spondyloarthritis. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;3(4):33–44. DOI:10.17816/cardar624781

Received: 18.11.2023

Accepted: 27.01.2024

Published: 10.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты (SpA) — группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. К SpA относятся анкилозирующий спондилит (АС), в том числе нерентгенологический аксиальный SpA (аксSpA), псориатический артрит (ПсА), реактивный артрит, SpA, связанный с воспалительным заболеванием кишечника и увеитами, а также недифференцированный SpA. Все эти заболевания достаточно часто ассоциированы с молекулой MHC I класса *HLA-B27* и имеют несколько характерных клинических признаков, таких как воспалительная боль в спине, периферический артрит, энтезит, дактилит, а также внесуставные проявления — передний увеит, псориаз (ПСО) и воспалительные заболевания кишечника [1]. Воспалительный процесс в суставах и энтезисах влечет за собой прогрессивное структурное поражение опорно-двигательного аппарата и, как следствие, снижение качества жизни и быстрого наступления инвалидизации.

В терапии SpA, как и многих других ревматических заболеваний, основополагающим подходом является стратегия «*treat-to-target*» (лечение до достижения цели), в основе которой лежит стремление к достижению ремиссии или низкой активности основного заболевания. В арсенале ревматологов имеется большое количество препаратов, выбор которых зависит от формы и стадии SpA. В перечень этих лекарственных средств входят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и ингибиторы JAK-киназ (ингибиторы «малых» молекул) [2].

Учитывая, что НПВП используются как базисные средства при лечении аксSpA, требующие длительного применения, необходим тщательный контроль за побочными эффектами, связанными как с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой (СС) системы [3, 4]. Также у пациентов со SpA часто встречаются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (как проявления мультиморбидности), оказывающие существенное влияние на качество и продолжительность их жизни [5]. Пролонгированный прием НПВП даже в минимальных дозах может быть противопоказан пациентам с повышенным риском развития значимых сердечно-сосудистых событий (ССС) и заболеваниями верхних отделов ЖКТ, воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [6,7]. Многочисленные статьи свидетельствуют о связи СС риска и приема НПВП. Однако в недавних публикациях по оценке влияния долгосрочного применения НПВП на риск развития серьезных ССС (MACE) в течение 8 лет наблюдений у пациентов с АС ($n = 22\ 929$) демонстрируется низкая ассоциация ССС с применением НПВП. Факторами риска развития MACE были отмечены такие

коморбидные состояния, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемия и атеросклероз сосудов верхних конечностей [8].

Исследования последних лет показали, что продолжительность жизни пациентов, страдающих SpA, в среднем на 5–7 лет меньше по сравнению с популяцией, а общая смертность превышает популяционную в 1,6–1,9 раза, при этом летальность от СС заболеваний в данной группе пациентов выше популяционной на 20–40 % [9].

Продолжаются дискуссии о наиболее информативных стандартизованных критериях оценки СС риска у пациентов со SpA, а также особенностях течения СС заболеваний.

Цель — изучить структуру коморбидной патологии и оценить частоту сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориатическим спондилоартритом, а также провести сравнительный анализ встречаемости кардиоваскулярных заболеваний в различных группах спондилоартритов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 153 пациента с достоверным диагнозом SpA. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от характера поражения опорно-двигательного аппарата: АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям для анкилозирующего спондилита (1984) ($n = 53$); ПсА, отвечающие критериям CASPAR (Classification criteria of Psoriatic Arthritis, 2006) ($n = 40$); ПсSpA, одновременно отвечающие модифицированным Нью-Йоркским критериям для АС и критериям CASPAR для ПсА ($n = 60$). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты, имеющие воспалительное заболевание кишечника, не были включены в исследование.

Пациенты с АС или ПсSpA, включенные в исследование, получали генно-инженерный биологический препарат из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО- α) с возможной комбинацией с НПВП. Больные ПсА получали ингибиторы ФНО- α в сочетании с БПВП (метотрексат, сульфасалазин или лефлуноמיד).

Всем пациентам проводилась оценка клинико-лабораторных показателей, активности SpA (BASDAI, ASDAS СРБ, DAPSA, DAS28 СРБ), а также функционального статуса SpA BASFI.

Всем пациентам на момент включения в исследование была выполнена оценка коморбидных состояний, степени тяжести и риска возникновения значимых ССС (индексы Charlson и CIRS-G по Miller). Для оценки 10-летнего риска развития значимых ССС использовались модифицированная шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), шкала Рейнольдса (Reynolds Risk Score), модифицированная шкала QRISK3. Интерпретация результатов показателей индекса SCORE, шкалы Рейнольдса, индекса QRISK3 проводилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов. Риск < 1 % считается низким,

в пределах ≥ 1 до 5 % — умеренным, ≥ 5 до 10 % — высоким, ≥ 10 % — очень высоким.

Статистическая обработка данных исследования проводилась при помощи пакета прикладных статистических программ R версии 3.4.1 (R CoreTeam (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for statistical Computing, Вена, Австрия) с графическим интерфейсом пользователя *jamovi* и пакетов *jmv* (Ravi Selker, Jonathon Love and Damian Dropmann (2018). *Jmv: The 'jamovi' Analyses*. Версия 0.9.5.0).

Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Данные о пациентах обрабатывались в обезличенном виде. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (протокол № 12 от 06.12.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов, включенных в исследование, значительно преобладали мужчины (55%) (табл. 1). Средний возраст составлял $46,7 \pm 12,5$ лет, длительность заболевания — $11,3 \pm 8,1$ лет. Ассоциацию с *HLA-B27* имели 73 (47,7 %) участника. Среди внеаксиальных проявлений СпА были отмечены энтезиты — у 93 (60,8 %), дактилиты — у 57 (37,2 %), кокситы — у 26 (17,0 %) пациентов. Внеоскелетные проявления в варианте увеита выявлены у 20 (13,1 %) обследованных. Большинство пациентов (67 %) имели низкую степень активности СпА, согласно BASDAI, на момент включения в исследование. В исследованных

группах пациентов имелись достоверные отличия по наличию дактилитов, энтезитов, кокситов, псориагической ониходистрофии, обнаружению носительства *HLA-B27* ($p < 0,01$). При сопоставлении результатов в группах было установлено, что носительство *HLA-B27* и сакроилиит наиболее часто встречались у пациентов с АС. При этом средние показатели активности BASDAI были выше у пациентов с ПсСпА, чем у пациентов с АС и ПсА. Согласно ASDAS с использованием высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), 21,5 % больных на момент включения в исследование имели очень высокую активность заболевания, 29,6 % — высокую активность, 28,5 % — умеренную и 20,4 % исходно были в клинической и лабораторной ремиссии. Более высокие показатели ASDAS также отмечались в группе пациентов с ПсСпА. Все пациенты получали терапию иФНО- α . Пациенты с АС в большинстве случаев имели опыт применения одного ГИБП, тогда как треть пациентов с ПсА и ПсСпА получали терапию 2 и более ГИБП.

Различные сопутствующие заболевания встречались у большинства обследованных пациентов (72 %), наиболее часто — патология СС системы (63 %), ЖКТ (53 %) и эндокринной системы (46 %). Согласно CIRS-G по Miller, для большинства пациентов был характерным полиморбидный спектр поражений (56,5%). Поражение 5 органов и более имели 23,2 % больных с ПсА и 16,3 % больных с ПсСпА, тогда как у пациентов с АС поражение 5 органов имели лишь 4,6 % больных (рис. 1). Средняя сумма баллов CIRS-G была достоверно ниже в группе пациентов с АС по сравнению с ПсА и ПсСпА (соответственно 4,22; 5,5; 5,67; $p = 0,013$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование, $n = 153$

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients ($n = 153$)

Исследуемые показатели	АС ($n = 53$)	ПсА ($n = 40$)	ПсСпА ($n = 60$)
Мужской пол, n (%)	31 (58,5)	21 (52,5)	32 (53,3)
Средний возраст на момент включения, года, $M \pm s$	$44,3 \pm 11,9$	$48,8 \pm 13,3$	$47,4 \pm 12,4$
Длительность заболевания, годы, $M \pm s$	$9,9 \pm 8,3$	$13,2 \pm 8,1$	$11,2 \pm 7,9$
Сакроилиит, n (%)	52 (98)	26 (65)	50 (83)
Дактилит, n (%)	5 (9,4)	21 (52,5)	31 (51,7)
Энтезиты, n (%)	20 (37,7)	25 (62,5)	48 (80,0)
Коксит, n (%)	6 (11,3)	4 (10,0)	16 (26,7)
Увеит, n (%)	11 (20,8)	4 (10,0)	5 (8,3)
Носительство <i>HLA-B27</i> , n (%)	42 (79,2)	10 (25,0)	21 (35,0)
BASDAI, балл ($M \pm SD$)	$2,9 \pm 1,9$	$3,0 \pm 1,7$	$3,7 \pm 2,0$
ASDAS-СРБ, балл ($M \pm SD$)	$2,0 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,98$	$2,4 \pm 1,1$
Длительность терапии всеми ГИБП	4,0 (1,0–6,0)	5,0 (2,0–8,2)	3,0 (2,0–5,0)
Длительность терапии последней ГИБП	3,0 (1,0–6,0)	2,8 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–4,0)

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориагический артрит; ПсСпА — псориагический спондилоартрит; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; СРБ — С-реактивный белок; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

Note: AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PsSpA — psoriatic spondyloarthritis; GEBD — genetically engineered biological drugs; CRP — C-reactive protein; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

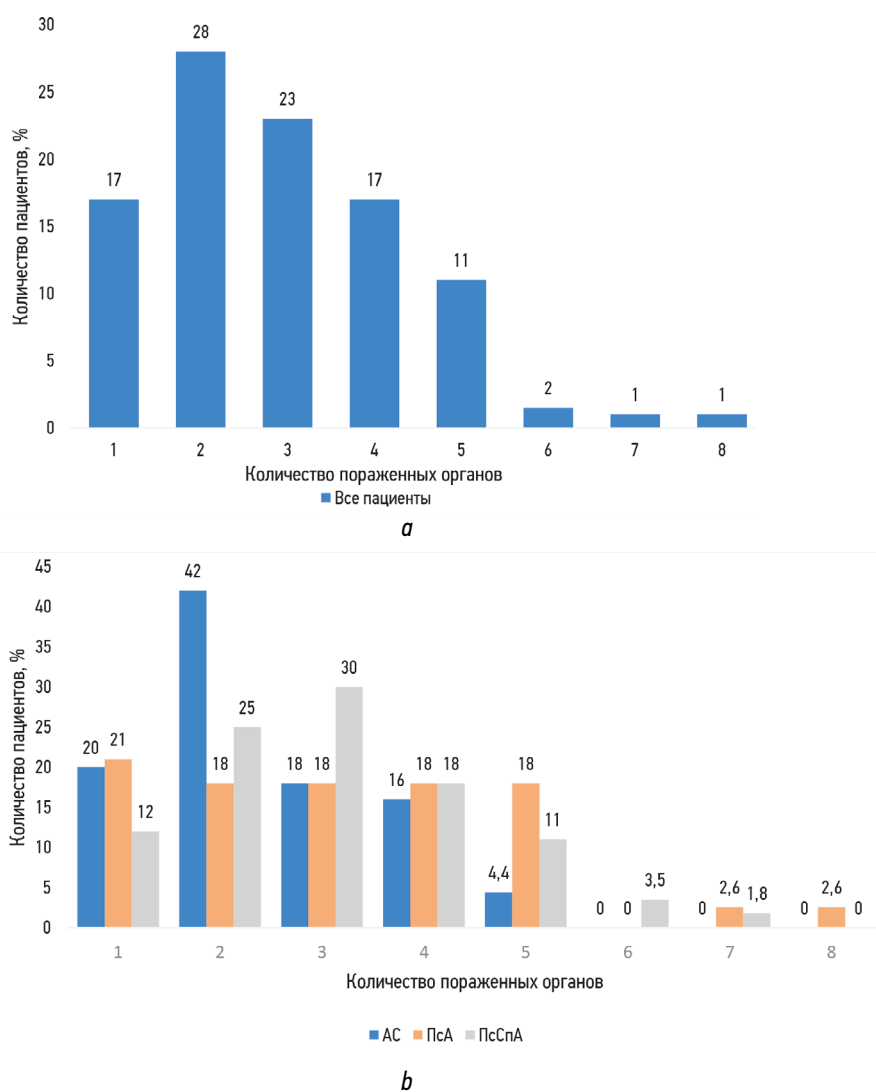


Рис. 1. Количество пораженных органов и систем при оценке с помощью индекса CIRS-G по Miller у всех пациентов (а) и в зависимости от группы (б) АС — анкилозирующий спондилит; PsA — псориатический артрит; PsSpA — псориатический спондилоартрит
Fig. 1. Affected organs and systems according to the CIRS-G by Miller in all patients (a) and by group (b). AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PSpA — psoriatic spondyloarthritis

При анализе коморбидных состояний акцент был сделан на СС заболевания (табл. 2). Наиболее часто встречающейся патологией ССС была гипертоническая болезнь — у 50 % пациентов. Примечательно, что пациенты с PsA и PsSpA чаще страдали артериальной гипертензией. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречалась примерно с одинаковой частотой (13, 12, 8,3 % соответственно) во всех группах. Инфаркт миокарда был зарегистрирован у 8 пациентов. При этом только у пациентов с АС инфаркт миокарда развился на фоне лечения иФНО- α — через 1, 8 и 10 лет от начала терапии, тогда как остальные пациенты перенесли инфаркт миокарда до начала лечения иФНО- α . Коронарография и/или стентирование было выполнено 7 (4,6 %) пациентам, аортокоронарное шунтирование — 1 пациенту. Нарушение проводимости встречалось на 10 % чаще у пациентов с АС (28 %) по сравнению с пациентами с PsA (18 %) и PsSpA (18 %). Число нарушений ритма сердца было сопоставимо во всех группах

и встречалось у каждого 10-го пациента, наиболее частые формы — синусовая тахикардия и экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность преобладала в группе пациентов с PsA. Острое нарушение кровообращения имели в анамнезе 1 пациент с PsA и 3 пациента с PsSpA.

Примечательно, что 29 % всех обследованных больных имели дислипидемию. Дислипидемия достоверно чаще регистрировалась у пациентов с PsA и PsSpA по сравнению с пациентами с АС (табл. 3). Показатели липидного обмена были сопоставимы у пациентов с PsA и PsSpA. При этом средние концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), соотношение холестерина/ЛПВП были достоверно выше у пациентов с PsA и PsSpA, чем у пациентов с АС.

В ходе сравнительного анализа распределения степеней ожирения между группами пациентов с АС, PsA и PsSpA выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (табл. 4). Чаще ожирением страдали пациенты

с ПсА и ПсСпА, большинство из которых имели 1 или 2 степень ожирения.

Для оценки уровня СС риска были использованы индекс SCORE, шкалы Рейнольдса (RRS) и модификации шкалы QRISK. Средние значения показателя SCORE были выше у пациентов с ПсПсА — 1,98 (0,75; 3,28) балла, чем у пациентов с АС — 1,59 (0,74; 3,61) балла и с ПсА — 1,73 (1,18; 4,36) балла, однако достоверных различий не обнаружено, в том числе при пересчете SCORE для ревматологических пациентов ($\times 1,5$). Большинство пациентов имели 2 и 3 степень SCORE — 48 и 28 % соответственно.

Статистически достоверных различий между группами пациентов обнаружено не было.

Средние значения шкалы Рейнольдса для пациентов с АС, ПсА и ПсПсА составили 2,0, 3,0 и 4,0 балла соответственно. Большинство пациентов имели 2 и 3 степень риска согласно шкале Рейнольдса.

Достоверные различия между группами обнаружены при использовании шкалы QRISK (табл. 5). Более половины пациентов с ПсА и ПсСпА имели 3 (49,8 и 30 % соответственно) и 4 (12 и 20% соответственно) степень риска, — тогда как менее трети пациентов с АС имели

Таблица 2. Структура сердечно-сосудистой патологии у пациентов исследуемых групп

Table 2. Cardiovascular diseases in patients with AS, PsA, and PsSpA

Заболевания сердечно-сосудистой системы	Все пациенты (n = 153)	АС (n = 53)	ПсА (n = 40)	ПсСпА (n = 60)
Артериальная гипертензия, n (%)	76 (49,7)	20 (37,7)	25 (62,5)	31 (51,7)
Степень 1	54 (35,2)	14 (26,4)	18 (45)	22 (36,7)
Степень 2	16 (10,5)	4 (7,6)	6 (15)	6 (10)
Степень 3	6 (3,9)	2 (3,8)	1 (0)	3 (5)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	17 (11,1)	7 (13)	5 (12)	5 (8,3)
Стенокардия напряжения функциональный класс 1–2, n (%)	13 (8,5)	5 (9,4)	4 (10)	4 (6,8)
Острый инфаркт миокарда n (%)	8 (5,2)	3 (2,0)	3 (7,5)	2 (3,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (2,6)	2 (3,8)	1 (2,5)	1 (1,7)
Нарушение ритма, n (%)	16 (10,4)	6 (11)	5 (12,5)	5 (8,3)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	14 (9,1)	3 (5,7)	6 (15)	5 (8,5)
Стадия I, n (%)	3 (0,5)	1 (2)	2 (5)	0 (0)
Стадия IIA, n (%)	11 (7,2)	2 (3,8)	5 (12,5)	4 (6,7)

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ПсСпА — псориатический спондилоартрит.

Note: AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PsSpA — psoriatic spondyloarthritis.

Таблица 3. Показатели липидного обмена у пациентов исследуемых групп

Table 3. Lipid metabolism parameters in patients with AS, PsA, and PsSpA

Показатели липидного обмена	АС (n = 53)	ПсА (n = 40)	ПсСпА (n = 60)	Значение p
Дислипидемия, n (%)	10 (19)	19 (48)	31 (52)	0,001
Холестерин, ммоль/л, Me [25%; 75%]	4,53 (4,13; 5,23)	5,50 (5,00; 6,30)	5,80 (4,98; 6,33)	0,001
ЛПВП, ммоль/л, Me [25%; 75%]	1,70 (1,58; 1,85)	1,72 (1,52; 1,90)	1,70 (1,39; 1,90)	0,6
ЛПНП, ммоль/л, Me [25%; 75%]	2,55 (2,00; 3,04)	2,89 (2,40; 3,62)	2,89 (2,10; 3,61)	0,023
Холестерин/ЛПВП, ммоль/л, Me [25%; 75%]	2,69 (2,47; 3,20)	3,33 (2,88; 3,71)	3,21 (2,87; 4,04)	0,001

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ПсСпА — псориатический спондилоартрит; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности.

Note: AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PsSpA — psoriatic spondyloarthritis; LDL — low density lipoproteins; HDL — high density lipoproteins.

Таблица 4. Распределение степени ожирения в исследуемых группах пациентов

Table 4. Obesity grades in the study groups

Степень ожирения	АС, n (%)	ПсА, n (%)	ПсСпА, n (%)	Значение p
0	34 (64)	8 (20)	14 (23)	< 0,001
1	13 (25)	15 (38)	23 (38)	
2	3 (5,7)	10 (25)	15 (25)	
3	2 (3,8)	5 (12)	5 (8,3)	
4	1 (1,9)	2 (5,0)	3 (5,0)	

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ПсСпА — псориатический спондилоартрит.

Note: AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PsSpA — psoriatic spondyloarthritis.

3 (15%) и 4 (14%) степень риска. Средние значения QRISK были достоверно выше у пациентов с ПсА и ПсСпА, чем у пациентов с АС (соответственно 6,12; 6,81; 3,8; $p = 0,002$), что свидетельствует о том, что пациенты с ПсА и ПсСпА потенциально имеют более высокие риски СС событий по сравнению с пациентами с АС.

Проведена оценка коморбидной патологии и прогностическая 10-летняя выживаемость при помощи

опросника Charlson (рис. 2). Пациенты с ПсА и ПсСпА имели большее количество баллов, чем пациенты с АС, что влияло на показатели выживаемости. Таким образом, 10-летняя выживаемость была достоверно выше у пациентов с АС и ПсА по сравнению с пациентами с ПсСпА (соответственно 78; 78 и 54 %, $p = 0,008$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с ПсСпА имеют более отягощенный коморбидный

Таблица 5. Показатели шкалы QRISK у пациентов исследуемых групп

Table 5. QRISK scores in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and psoriatic spondyloarthritis

Группа пациентов	Степень риска				Значение p
	1	2	3	4	
АС, n (%)	19 (51)	9 (24)	4 (15)	5 (14)	0,002
ПсА, n (%)	4 (15)	6 (23)	13 (49,8)	3 (12)	
ПсСпА, n (%)	7 (16)	15 (34)	13 (30)	9 (20)	

Примечание: АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ПсСпА — псориатический спондилоартрит.

Note: AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PSpA — psoriatic spondyloarthritis.

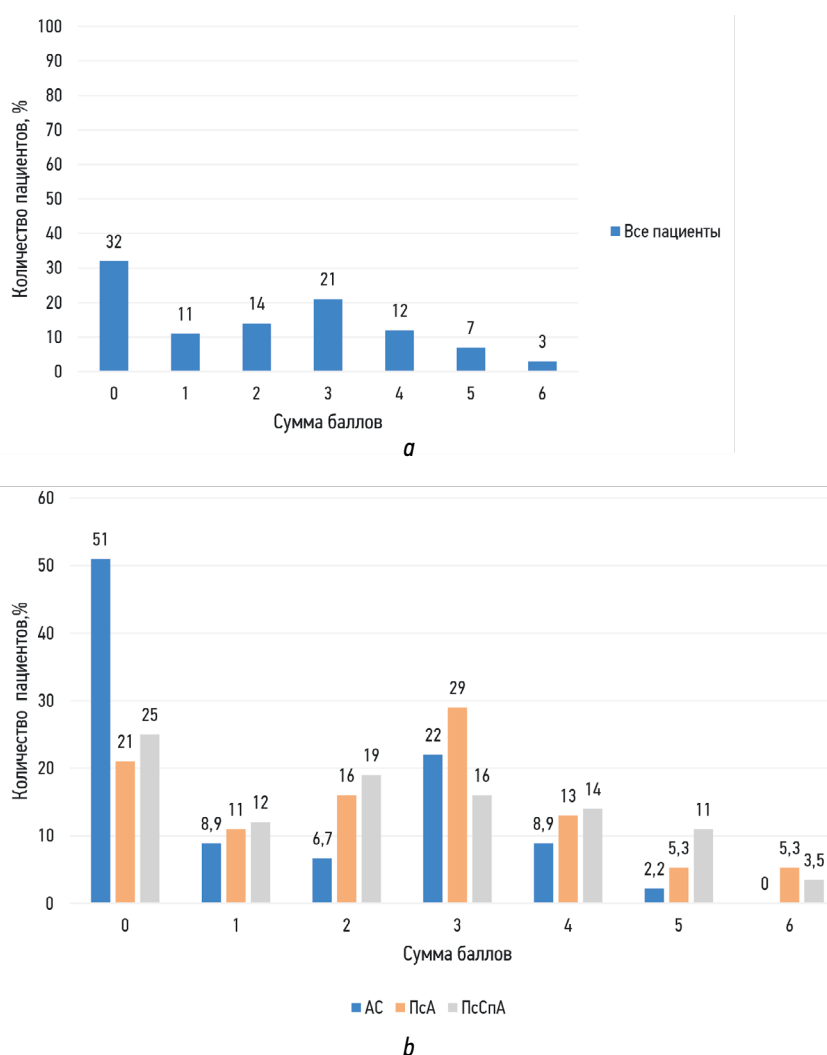


Рис. 2. Распределение пациентов с СпА в зависимости от распространенности сопутствующей патологии: a — для всех пациентов; b — по группам пациентов. АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориатический артрит; ПсСпА — псориатический спондилоартрит

Fig. 2. Distribution of AS patients depending on the incidence of comorbidities in all patients (a) and by group (b). AS — ankylosing spondylitis; PsA — psoriatic arthritis; PSpA — psoriatic spondyloarthritis

фон, чем пациенты с АС и ПсА, что сказывается на прогностической 10-летней выживаемости, значимо снижая ее в группе пациентов, страдающих ПсСпА.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении профиля коморбидных состояний у пациентов с различными формами СпА выявлено, что 72 % пациентов имели как минимум 1 сопутствующее заболевание. Наиболее часто встречались заболевания СС системы, составившие 63 %, на втором месте заболевания ЖКТ — 53 %. Частота коморбидных состояний в исследуемой когорте пациентов была выше, чем у пациентов из крупных когортных исследований.

При анализе 3379 пациентов со СпА как минимум 1 коморбидное состояние зарегистрировано у 51 % больных, 3 и более коморбидных состояния — у 9 % больных. Индекс коморбидности при ревматических заболеваниях (RDCI) был ассоциирован с высокими показателями BASFI, низкими показателями качества жизни (EuroQol), меньшими показателями трудовой занятости. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (33 %), остеопороз (13 %) и заболевания ЖКТ (12 %) [10].

В британском регистре пациентов с аксСпА ($n = 2043$) 44 % больных имели как минимум 1 сопутствующее заболевание. Сопутствующие заболевания чаще регистрировались в более старшей возрастной группе пациентов и у пациентов с более низким уровнем образования. Количество курящих пациентов оказалось выше в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями (соответственно 63 и 50 %). Пациенты с сопутствующими заболеваниями имели более высокие показатели активности заболевания, но не лабораторных маркеров воспаления. Каждое сопутствующее заболевание увеличивало индекс BASDAI на 0,4 единицы, боль в спине — на 0,53 единицы. Депрессия, сердечная недостаточность и язвенная болезнь были ассоциированы с более высокой активностью заболевания [11].

Наиболее часто выявляемой кардиоваскулярной патологией в нашей группе обследуемых явились АГ (50 %), ИБС (11 %) и нарушения проводимости (22 %). Среди заболеваний ЖКТ чаще наблюдались хронический ассоциированный с *Helicobacter pylori* гастрит (37 %), ГЭРБ (21 %) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (10 %).

При сравнительной оценке 3 групп заболевания ССС и дислипидемия чаще встречались в группах с ПСО, при этом АГ, ИБС, СД 2 типа, дислипидемия, ожирение достоверно чаще наблюдались у пациентов с ПсСпА.

Многочисленные исследования демонстрируют, что пациенты с ПсА чаще имеют АГ, СД 2 типа, ожирение, дислипидемию и, как следствие, метаболический синдром. Резистентность к инсулину связана с развитием ПсА [5, 8, 21, 22].

В дополнение к тому, что псориаз ассоциирован с нарушением липидного обмена и ожирением, обнаружено, что ингибирование ФНО- α может приводить к индуцированию адипогенеза и способствовать увеличению веса пациентов [12].

При оценке индекса коморбидности CIRS-G по Miller установлено, что большинство пациентов имели поражение от 2 до 4 органов и систем. Среднее значение индекса Charlston составило $1,99 \pm 1,77$, а средняя доля 10-летней выживаемости — $80,6 \pm 24,0$ %.

В исследовании С. Ballegaard et al. [13] было установлено, что ожирение, АГ и индекс коморбидности Чарлстона ≥ 1 были прогностическими факторами для низкой эффективности лечения ПсА.

Особое внимание в исследовании было уделено определению уровня СС риска. На данный момент ни в одну из стандартизированных шкал расчета СС риска в оцениваемые параметры не входит наличие такой патологии, как спондилоартриты.

При исследовании индексов СС риска у обследованных пациентов наивысшие значения показателей индексов SCORE, QRISK3 и шкалы Рейнольдса были в группе ПсСпА. Более информативным оказался индекс QRISK3, меньшие значения получили показатели индекса SCORE и шкалы Рейнольдса.

Показатели СС риска у пациентов в когорте младше 40 лет оценивались при помощи единственного возможного для использования индекса QRISK3. Обращает на себя внимание, что 18 % пациентов имели средний или высокий риск возникновения значимых ССС. Показатели QRISK3 были достоверно выше в группе ПсА и ПсСпА по сравнению с АС (соответственно 6,2; 4,6; 0,7; $p = 0,002$), что свидетельствует о том, что пациенты с ПсА и ПсСпА потенциально имеют более высокие риски ССС по сравнению с пациентами с АС.

Согласно опроснику Charlson, 10-летняя выживаемость была наиболее высокой в группах АС и ПсА (74 %), а самой низкой — у пациентов с ПсСпА (54 %).

В когортном исследовании 463 пациентов с аксСпА оценивались риски развития ССС. В течение 12 (7–19) лет наблюдения 12 (2,6 %) пациентов скончались, из которых ССС стали причиной смерти в 5 случаях (1,1 %). У 61 (13,2 %) развились нефатальные ССС, из которых ИБС 29,5 %, инфаркт миокарда 13,1 %, транзиторные ишемические атаки 4,9 %, инсульт 23 %, сердечная недостаточность 24,6 %. Пациенты с развившимися ССС были старше, имели больше традиционных факторов развития ССС, чаще принимали статины, антигипертензивные препараты и ацетилсалициловую кислоту, имели более высокие значения BASDAI, С03, СРБ. Среди 61 пациентов с развившимися ССС к группе высокого риска, согласно шкалам FRS, SCORE и QRISK3, относились соответственно 8,2; 11,5; 1,8 % пациентов. Нарастание активности заболевания и высокие значения BASDAI (≥ 4 и более) ассоциировались с повышенным риском развития ССС. Связи

между применяемым лечением и риском развития ССС обнаружено не было [14].

У 23 из 295 (7,8%) пациентов первое ССС развилось в течение 10 лет наблюдения, что было достоверно ассоциировано с высоким уровнем СРБ и высоким уровнем BASDAI (> 4) [15].

Во французском когортном исследовании пациентов со СпА развитие ССС было ассоциировано с СД 2 типа, АГ, дислипидемией, атеросклерозом, тогда как риск развития ССС был достоверно ниже у пациентов, получавших терапию НПВП и иФНО- α , но не блокаторов интерлейкина 17 (ИЛ-17) [16].

Таким образом, ранее проведенные исследования демонстрируют, что высокий уровень активности заболевания ассоциирован с риском развития ССС, что подчеркивает необходимость своевременной и адекватной терапии спондилоартритов.

В ходе исследования 3 пациента с АС перенесли инфаркт миокарда на фоне лечения иФНО- α . Несмотря на то, что контроль воспаления с помощью иФНО- α может быть полезен для снижения СС риска, ранее проведенное исследование свидетельствует об отсутствии специфического для иФНО- α снижения СС заболеваний у пациентов с аксСпА [17].

Весьма полезным с практической точки зрения является исследование испанских коллег, которые разработали чек-лист для оценки коморбидных состояний у пациентов с аксСпА как для врачей, так и для пациентов. В него включена оценка сопутствующих заболеваний: СС системы, ЖКТ, почек, легких; оценка образа жизни, вакцинальный статус, риск инфекционных заболеваний, аффективных расстройств, остеопороза и риск перелома. Для врачей разработан перечень «практик, которых следует избегать» [18].

В 2022 году опубликованы рекомендации ASAS-EULAR по лечению аксСпА [19], где сформулированы 2 новые и 2 обновленные рекомендации по сравнению с версией 2016 года [20]. Две новые рекомендации учитывают наличие сопутствующих заболеваний. Так при наличии в анамнезе рецидивирующего увеита или ВЗК предпочтительнее использование моноклональных антител к рецепторам ФНО- α , при наличии псориазиса — блокаторов интерлейкина 17. При отсутствии ответа на лечение рекомендовано рассмотреть наличие сопутствующих заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно полагать, что при обследовании пациентов со СпА целесообразно проведение скрининга на выявление факторов риска и заболеваний СС системы. Выявление рисков и уже имеющихся заболеваний поможет определить дальнейшую тактику ведения и коррекции в зависимости от активности не только основного заболевания, но и коморбидного. Реализация мультидисциплинарного

подхода в лечении пациентов с СпА позволит облегчить бремя ревматического заболевания и улучшить прогноз хронических неинфекционных заболеваний, а также качества жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. Р.Р. Самигуллина — хроматографическое исследование, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста, обзор литературы, внесение окончательной правки, В.И. Мазуров — концепция и дизайн исследования, написание текста, обзор литературы, внесение окончательной правки, Е.А. Василенко — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, обзор литературы, Е.А. Трофимов — анализ полученных данных, обзор литературы.

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

Заключение этического комитета. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (№ 12 от 06.12.2022).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made significant contributions to the preparation of the article and read and approved the final version before publication.

Contribution of each author. R.R. Samigullina — GC-MS, collection and preparation of samples, data analysis, writing the main part of the text, literature review, making final edits, V.I. Mazurov — experimental design, writing the main part of the text, making final edits, E.A. Vasilenko — collection and preparation of samples, data analysis, E.A. Trofimov — literature review, data analysis.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Disclosure of potential conflicts of interest. The authors declare that there are no potential conflicts of interest to disclose in this article.

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the North-Western Medical State University named after I.I. Mechnikov Ethics Committee, protocol N 12, 06.12.2022.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазуров В.И., Василенко Е.А., Трофимов Е.А., и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом — данные реальной клинической практики // *PMЖ*. 2019. Т. 27, № 12. С. 37–40. EDN: AWWKEX
2. Liew J.W., Dubreuil M. Treat to target in axial spondyloarthritis: pros, cons, and future directions // *Rheum Dis Clin North Am*. 2020. Vol. 46, N. 2. P. 343–356. doi: 10.1016/j.rdc.2020.01.011
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // *Современная ревматология*. 2015. № 1. С. 4–23. EDN: TLJUPZ doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23 3
4. Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В., и др. Спондилоартриты: изменения в терминологии, классификации и диагностических подходах — от В.М. Бехтерева до наших дней // *Терапия*. 2019. Т. 5, № 8(34). С. 118–130. EDN: DGFNV doi: 10.18565/therapy.2019.8.118-130
5. Zhao S.S., Robertson S., Reich T., et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis // *Rheumatology (Oxford)*. 2020. Vol. 59, N. Suppl 4. P. iv47–iv57. doi: 10.1093/rheumatology/keaa246
6. Lanås A., Boers M., Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015. Vol. 74, N. 4. P. 675–681. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155
7. Lanza F.L., Chan F.K., Quigley E.M. Practice parameters committee of the American College of gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications // *Am J Gastroenterol*. 2009. 104, N. 3. P. 728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
8. Fakhri O., Desmarests M., Martin B., et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study // *Rheumatology (Oxford)*. 2023. Vol. 62, N. 10. P. 3317–3322. doi: 10.1093/rheumatology/kead072
9. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом // *Научно-практическая ревматология*. 2012. Т. 51, № 2. С. 100–105. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1281
10. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D., et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of spondyloarthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018. Vol. 70, N. 8. P. 1257–1262. doi:10.1002/acr.23468
11. Zhao S.S., Jones G.T., Macfarlane G.J., et al. Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR-AS // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. Vol. 60, N. 7. P. 3189–3198. doi:10.1093/rheumatology/keaa768
12. Mazhar F., Battini V., Pozzi M., et al. Changes in anthropometric parameters after anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Bio Drugs*. 2020. Vol. 34, N. 5. P. 649–668. doi: 10.1007/s40259-020-00444-9
13. Ballegaard C., Skougaard M., Guldberg-Møller J., et al. Comorbidities, pain and fatigue in psoriatic arthritis, psoriasis and healthy controls: a clinical cohort study // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. Vol. 60, N. 7. P. 3289–3300. doi: 10.1093/rheumatology/keaa780
14. Shi L.H., Lam S.H., So H., et al. High inflammatory burden predicts cardiovascular events in patients with axial spondyloarthritis: a long-term follow-up study // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022. Vol. 14. P. 1759720X221122401. doi: 10.1177/1759720X221122401
15. Navarini L., Currado D., Marino A., et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N. 1. P. 7498. doi: 10.1038/s41598-022-11640-8
16. Fakhri O., Desmarests M., Martin B., et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study // *Rheumatology (Oxford)*. 2023. Vol. 62, N. 10. P. 3317–3322. doi: 10.1093/rheumatology/kead072
17. Kwon O.C., Park M.C. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis // *Arthritis Res Ther*. 2022. Vol. 24, N. 1. P. 141. doi: 10.1186/s13075-022-02836-4
18. González C., Curbelo Rodríguez R., Torre-Alonso J.C., et al. Recommendations for the management of comorbidity in patients with axial spondyloarthritis in clinical practice // *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018. Vol. 14, N. 6. P. 346–359. doi: 10.1016/j.reuma.2017.03.011
19. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update // *Ann Rheum Dis*. 2023. Vol. 82, N. 1. P. 19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
20. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., et al. 2016 Update of the ASAS-EULAR Management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76, N. 6. P. 978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
21. Verhoeven F., Prati C., Demougeot C., Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review // *Joint Bone Spine*. 2020. Vol. 87, N. 5. P. 413–418. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.12.004
22. Atzeni F., Gerratana E., Masala I.F., et al. Psoriatic arthritis and metabolic syndrome: is there a role for disease modifying anti-rheumatic drugs? // *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 735150. doi: 10.3389/fmed.2021.735150

REFERENCES

1. Mazurov VI, Vasilenko EA, et al. Treatment of patients with ankylosing spondylitis — real clinical practice. *RMJ*. 2019;27(12):37–40. EDN: AWWKEX
2. Liew JW, Dubreuil M. Treat to target in axial spondyloarthritis: pros, cons, and future directions. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020;46(2):343–356. doi: 10.1016/j.rdc.2020.01.011
3. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. EDN: TLJUPZ doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23 3
4. Gaydukova IZ, Mazurov VI. Spondyloarthritis: approaches to terminology, classification, and diagnostics from V.M. Bekhterev to our days. *Therapy*. 2019;(8):118–130. EDN: DGFNV doi: 10.18565/therapy.2019.8.118-130 4
5. Zhao SS, Robertson S, Reich T, et al. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv47–iv57. doi: 10.1093/rheumatology/keaa246
6. Lanás A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(4):675–681. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155
7. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Practice parameters committee of the American College of gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–738. doi: 10.1038/ajg.2009.115
8. Fakh O, Desmarests M, Martin B, et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3317–3322. doi: 10.1093/rheumatology/kead072
9. Rebrov AP, Gaidukova IZ, Poddubnyy DA. Cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2012;51(2):100–105. (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2012-1281
10. Nikiphorou E, Ramiro S, van der Heijde D, et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of spondyloarthritis international society comorbidities in spondyloarthritis study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1257–1262. doi:10.1002/acr.23468
11. Zhao SS, Jones GT, Macfarlane GJ, et al. Association between comorbidities and disease activity in axial spondyloarthritis: results from the BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3189–3198. doi: 10.1093/rheumatology/keaa768
12. Mazhar F, Battini V, Pozzi M, et al. Changes in anthropometric parameters after anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Bio Drugs*. 2020;34(5):649–668. doi: 10.1007/s40259-020-00444-9
13. Ballegaard C, Skougaard M, Guldberg-Møller J, et al. Comorbidities, pain and fatigue in psoriatic arthritis, psoriasis and healthy controls: a clinical cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3289–3300. doi: 10.1093/rheumatology/keaa780
14. Shi LH, Lam SH, So H, et al. High inflammatory burden predicts cardiovascular events in patients with axial spondyloarthritis: a long-term follow-up study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221122401. doi: 10.1177/1759720X221122401
15. Navarini L, Currado D, Marino A, et al. Persistence of C-reactive protein increased levels and high disease activity are predictors of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7498. doi: 10.1038/s41598-022-11640-8
16. Fakh O, Desmarests M, Martin B, et al. Impact of NSAIDs on 8-year cumulative incidence of major cardiovascular events in patients with ankylosing spondylitis: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(10):3317–3322. doi: 10.1093/rheumatology/kead072
17. Kwon OC, Park MC. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):141. doi: 10.1186/s13075-022-02836-4
18. González C, Curbelo Rodríguez R, Torre-Alonso JC, et al. Recommendations for the management of comorbidity in patients with axial spondyloarthritis in clinical practice. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018;14(6):346–359. doi: 10.1016/j.reuma.2017.03.011
19. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
20. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the asas-eular management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
21. Verhoeven F, Prati C, Demougeot C, Wendling D. Cardiovascular risk in psoriatic arthritis, a narrative review. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):413–418. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.12.004
22. Atzeni F, Gerratana E, Masala IF, et al. Psoriatic arthritis and metabolic syndrome: is there a role for disease modifying anti-rheumatic drugs? *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:735150. doi: 10.3389/fmed.2021.735150

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

***Рузана Рамиловна Самигуллина**, ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; адрес: 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ORCID: 0000-0002-6341-3334; eLibrary SPIN: 6590-4637; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Вадим Иванович Мазуров, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-0797-2051; eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Елизавета Алексеевна Василенко, канд. мед. наук; ORCID: 0000-0003-2153-5429; eLibrary SPIN: 8065-5025; e-mail: md.vasilenkoea@gmail.com

Евгений Александрович Трофимов, д-р мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3236-4485; eLibrary SPIN: 4358-1663; e-mail: Evgeniy.trofimov@szgmu.ru

ABOUT AUTHORS

***Ruzana R. Samigullina**, assistant lecturer, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; address: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-6341-3334; eLibrary SPIN: 6590-4637; e-mail: dr.samigullina@yandex.ru

Vadim I. Mazurov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-0797-2051; eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Elizaveta A. Vasilenko, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: 0000-0003-2153-5429; eLibrary SPIN: 8065-5025; e-mail: md.vasilenkoea@gmail.com

Evgeniy A. Trofimov, MD, Dr. Sci. (Med.); assistant professor; ORCID: 0000-0003-3236-4485; eLibrary SPIN: 4358-1663; e-mail: Evgeniy.trofimov@szgmu.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626186>

Трикуспидальная регургитация, индуцированная сердечными имплантируемыми электронными устройствами (краткий обзор)

Рана Зафира Аманда¹, Сиди Лаксно Пурвовийото²

¹ Больница врача общей практики Айран Рая, Южный Лампунг, Индонезия;

² Медицинский факультет, Университет профессора доктора Хамки Мухаммади, Тангеранг, Индонезия

АННОТАЦИЯ

Активное применение сердечных имплантируемых электронных устройств (СИЭУ) вызывает растущую обеспокоенность по поводу нарушений в работе трикуспидального клапана. Наиболее распространенной проблемой, связанной с имплантацией электродов, является трикуспидальная регургитация, которая приводит к возникновению или усугублению уже имеющейся сердечной недостаточности, а следовательно, к повышению уровня смертности. Поскольку отказ от имплантации этих устройств нецелесообразен, дальнейшее изучение механических проблем, связанных с их работой, может привести к улучшению ситуации. В данном обзоре систематизированы имеющиеся данные о трикуспидальной регургитации, вызванной имплантацией СИЭУ, описаны вероятные механизмы развития этой патологии, методы диагностики и перспективные направления в лечении.

Ключевые слова: сердечное имплантируемое электронное устройство; трикуспидальная регургитация; сердечная недостаточность.

Как цитировать

Аманда Р.З., Лаксно С. Трикуспидальная регургитация, индуцированная сердечными имплантируемыми электронными устройствами (краткий обзор) // 2023 Т. 3, № 4. С. 45–52. DOI: 10.17816/cardar626186

DOI: <https://doi.org/10.17816/cardar626186>

Cardiac Implantable Electronic Device Induced Tricuspid Regurgitation: A Mini Review

Rana Zhafira Amanda¹, Sidhi Laksono Purwowiyoto²

¹ Airan Raya Hospital, South Lampung, Indonesia;

² Faculty Of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia

ABSTRACT

The continuing application of cardiac implantable electronic devices (CIED) has led to an increasing concern regarding disturbances in the tricuspid valve (TV). The most prevalent TV issue related to lead implantation is tricuspid regurgitation. CIED-induced tricuspid regurgitation is associated with emerging or worsening preexisting heart failure and increased mortality rate. Because discontinuing the implantation of these instruments is not feasible, further knowledge of their mechanical problems may lead to advancements. This review addresses the available data regarding CIED-induced tricuspid regurgitation, elucidating its plausible pathomechanisms, diagnostic methods, and prospective treatments.

Keywords: Cardiac implantable electronic device; tricuspid regurgitation; heart failure.

To cite this article

Amanda RZ, Laksono S. Cardiac implantable electronic device induced tricuspid regurgitation: a mini review. *Cardiac Arrhythmias*. 2023;(4):45–52. DOI: 10.17816/cardar626186

INTRODUCTION

Cardiac implantable electronic device (CIED) usage has become prevalent for cardiac rhythm detection and management. CIEDs typically involve inserting a lead through the tricuspid valve (TV) and fixing its end to the right ventricle (RV). Numerous publications have described the link connecting the device lead and the TV apparatus, leading to severe tricuspid regurgitation (TR). TV regurgitation is the most common TV malfunction associated with lead implantation. The interval between implantation and clinical appearance can range from a few weeks to up to 30 years [1–3].

TR progression is significantly noticeable in patients with a higher ejection fraction after progressing from no TV disease to mild TR. Nevertheless, TR progression is more crucial in individuals with advanced heart failure (HF) because it is associated with a considerably greater incidence of severe TV illness. HF therapies may not be effective in managing lead-induced TR, which could worsen the prognosis. Therefore, improved prevention and treatment are pivotal for identifying the patients most susceptible to the effects of TR [4, 5].

CIED-induced TR is becoming more widely acknowledged as a significant clinical disorder associated with an increased

risk of HF and mortality. Poor clinical outcomes may result from the underestimation of TR severity or late diagnosis of worsening TR, regardless of the morphological varieties. This study aimed to review the information currently available on CIED-induced TR, describing its potential pathomechanisms, diagnostic methods, and therapeutic options [1, 2, 6].

METHODS

An extensive electronic search was conducted using search engines such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed. The search was limited to English-language articles published between 2014 and 2023 using “cardiac implantable electronic device” AND “tricuspid regurgitation” as the keywords. The search results included reviews, original papers, and case reports. Articles with restricted access and those authored in languages other than English were excluded. The extracted articles were managed using the Mendeley software. After arranging the search results based on the titles and abstracts, the full texts of the publications were examined, and those that matched the exclusion criteria were eliminated. A total of 1.233 articles were retrieved through the search strategy, and 14 articles met the criteria. The literature search process is shown in Figure 1.

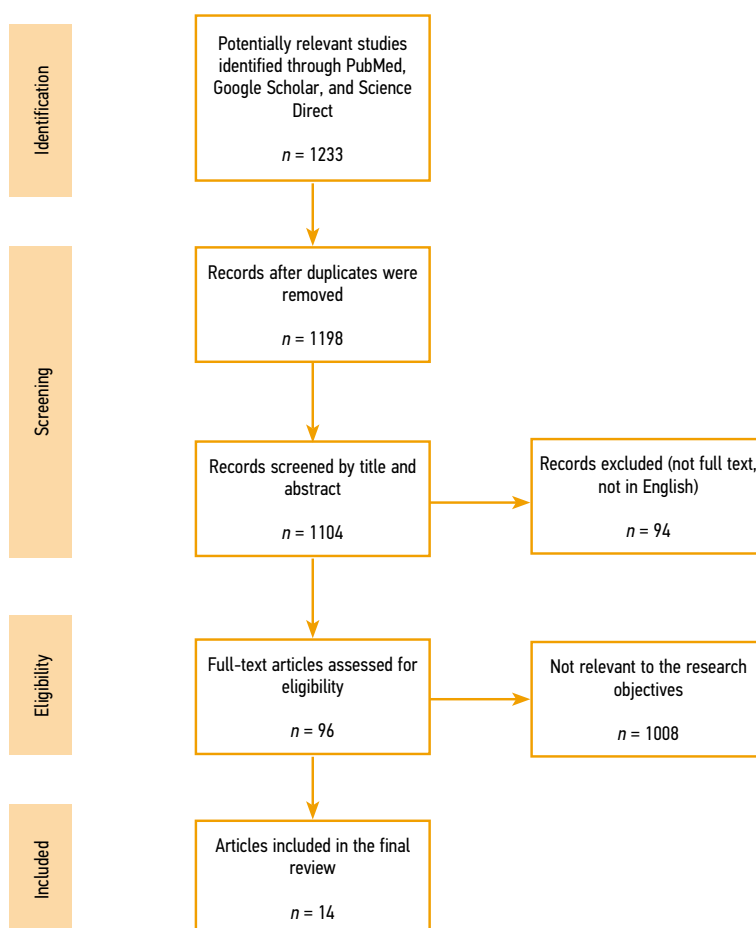


Fig. Diagram illustrating study selection process

Рис. Диаграмма, иллюстрирующая процесс отбора исследований

RESULTS AND DISCUSSION

Definition

CIEDs, such as permanent pacemakers (PPMs), implantable cardiac defibrillators (ICDs), and cardiac resynchronization therapy devices, are increasingly being used in patients with severe cardiac disorders. The lead in CIEDs is usually placed extending across the TV and anchors in the ventricle, whereas leadless cardiac pacemakers (LCPM) are inserted right into the RV [7, 8].

CIEDs can lead to TV malfunction, which includes regurgitation and, less typically, stenosis. TR provoked or intensified by a right ventricular lead after pacemaker placement is referred to as cardiac implantable electronic device-induced TR. Various mechanisms have been proposed to precipitate TR and right ventricular dysfunction after lead implantation [3, 4, 6].

For CIED implantation, three methods are most often used: prolapsing, direct crossing, and dropping down. Of the three main methods of right ventricular lead placement, the prolapsing technique may be less likely to result in leaflet perforation or rupture than other techniques because of less damage to the leaflets and subvalvular tissue. In addition, because leads are often inserted with some excess intraventricular lead loop length to allow movement of the arm, the lead loop may cause anterior leaflet entrapment [1, 9].

Epidemiology

The prevalence of CIED-associated TR varies from 7% to 45%, depending on the research methodology and population observed. The different standards used in the studies, such as wide variation in follow-up evaluation, imaging technique, availability of baseline echocardiograms, study design, and divergent interpretation for “significant” postprocedural TR, caused several prevalence [1, 10, 11].

No substantial disparity was noted between the implanted device type (ICD or PPM) and the likelihood of developing postimplantation TR. An increased risk of TR was associated with all devices. Patients’ TR severity increases by one or two grades from pre- to postpermanent lead implantation. Novel postimplant moderate or severe TR is associated with poor right ventricular function and long-term (>10 years) survival rates [12–14].

Hospitalizations for HF and all-cause mortality risk were related to CIED-associated TR. After CIED placement, there may be an increase in TR symptoms between 1 and 12 months, whereas hospitalization for HF only became relevant more than a year after CIED implantation [15, 16].

Identifying risk factors for TR development after CIED implantation has been the focus of numerous studies. Atrial fibrillation and right ventricular systolic pressures were linked to significant TR progression in a study by Van de Heyning et al. Atrial fibrillation remained the only

independent predictor after adjusting for the baseline TR grade. Zhang et al. found no association between TR and baseline atrial fibrillation and mild TR, age, or left ventricular ejection fraction. In contrast, the time that passed since the implantation and lead interference were risk factors for worsening TR [6, 17].

Mechanism

Previously, the interaction between the device lead and TV leaflets was considered a primary cause of TR. Nonetheless, researchers have reclassified CIED-related TR as a distinct etiologic category because of the numerous causes of TR in the existence of a CIED. Mechanisms underlying CIED-related TR can be classified into implantation, pacing, and device-related [1, 8].

Conventional CIEDs require the implantation of a lead through the TV, which may contribute to TR generation. The most frequently mentioned mechanism among implantation-related TR is lead impingement, which is the mechanical interference of the ventricular lead with leaflet movement. Additional implantation mechanisms include leaflet perforation, impairment of the subvalvular apparatus, entangled or ruptured chordae tendinae, and perforated papillary muscles [1, 2, 4].

Frequently, TR is brought on by or made worse by typical functional causes. Pacing-induced TR is a pathological process triggered by electrical stimulation of the RV. In the absence of mechanical leaflet interference, dyssynchrony brought on by right ventricular stimulation appears to create geometric alterations in the RV that lead to insufficient mitral and TV coaptation. In this situation, nonapical right ventricular pacing — pacing of the interventricular septum or right ventricular outflow tract — may result in less dyssynchrony and more natural ventricular activity than apical pacing. It may also be linked to a decreased risk of TR worsening. The lead’s position in the RV — apical vs. nonapical — influences the lead–leaflet relationship during its crossing over the TV [1].

TR progresses at different rates depending on the mechanism after CIED implantation. Mechanical impingement/restriction of the leaflets or damage to the TV apparatus are possible causes of acute TR alterations. Significant changes in heart inflammation were also noted a few days after surgery. Furthermore, endocarditis or thrombus formation may be more likely to be caused by the device [8, 18].

For severe TR or lead-related infections, transvenous lead extraction (TLE) is a laborious treatment option. The fundamental problem with TLE is that because of considerable fibrous tissue growth along with lead attachment to the TV apparatus, there is a high likelihood of TV avulsion with increasing TR. The main risk associated with TLE operations is TV tissue avulsion throughout manual traction for lead expulsion, which can intensify TR severity [1].

Leadless pacemakers potentially intensify or even develop TR because of their functional effects and mechanical disruption of the TV subvalvular apparatus. Because of the potential of leadless devices to become entangled in the chordae tendineae or to interact directly with leaflets, septal insertion of these devices has been demonstrated to have a fivefold increased risk of intensifying tendinopathy (TR) compared with apical implantation [11].

Because of lower left ventricular filling and elevated right ventricular pressure, CIED-induced TR may present as either left- or right-sided HF. Notable differences were observed in the responses to HF therapies between lead-induced and lead-nonrelated TR. If significant TR has occurred during follow-up, the underlying cause should be determined. HF therapies may not be effective in managing HF associated with lead-induced TR, which could worsen the prognosis [7, 15].

Diagnosis

The first imaging modalities for CIED implantation are chest X-ray or ultrasonography. Chest radiography is performed to verify the continuity of the leads and determine the dislocation of the leads and their position relative to each other. The gold standard for diagnosing and classifying TR severity is echocardiography along with associated imaging modalities. All available echocardiographic techniques must be employed for the correct diagnosis of lead-related TR and to distinguish the mechanism causing TR [1, 9].

Identifying a new or deteriorating TR after implantation can be arduous if a baseline echocardiogram (before implantation) is unavailable. In preparation for CIED implantation, candidates should optimally undergo a thorough baseline echocardiogram with the assessment of significance on TV and right ventricular performance. In addition, routine echocardiography after CIED implantation should be performed to establish the presence of TV remodeling and risky lead placement, both of which may result in lead-induced severe TR [5, 8].

Two-dimensional (2D) transthoracic echocardiography (TTE) has been the initial method for identifying and classifying TR and assessing its hemodynamic effects. 2D imaging is applicable to determine the cause of TR, grading of its severity, and evaluating how it affects right ventricular performance. Since only two TV leaflets may be seen at a time on the unusual parasternal view, conventional 2D TTE had limited ability to analyze the anatomy of the TV, all the more, figuring out how the leaflets and a CIED lead interact [1, 9].

The primary shortcomings of 2D echocardiography in evaluating lead-related TR have been resolved by three-dimensional echocardiography (3DE). All TV leaflets and the pacing lead position can be observed concurrently with 3D imaging. 3DE is critical for understanding the pathophysiological pathways that cause lead-related diseases. "En face" imagery from the ventricular and atrial

viewpoints during TTE and 3DE can accomplish a thorough TV evaluation [1, 14].

The following steps are involved in diagnosing TR associated with lead: 1) Using a direct comparison of pre- and postimplant TTE studies, the presence of TR is determined; (2) TR is graded based on the most recommendations; (3) using 2D echocardiography and 3D imaging to show mechanical damage on the TV leaflets or apparatus; (4) assessing the hemodynamic effect on the RV if TR is greater than moderate; and (5) determining whether early TLE or surgical treatment is necessary and feasible [1].

When 3D TTE visualization of leaflets is insufficient, transgastric 2D or 3D transesophageal echocardiography (TEE) and cine cardiac CT can be used to provide short-axis TV imaging. On the condition that the lead position cannot be established with certainty, TEE should be considered an additional imaging modality. The use of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) for diagnostic purposes is limited because notable local artifacts in the vicinity of the CIED leads affect cardiovascular MRI and frequently obscure the view of the lead, valve, and related TR. Therefore, 3D echocardiography is the preferred imaging modality for diagnosing and planning interventional therapy for TR associated with CIED [9, 11, 19].

Management

Treatment options include medical therapy and percutaneous and surgical interventions. Medical therapy is aimed at alleviating TR symptoms and right heart dilatation, with diuretics as the primary treatment. Aldosterone antagonists are recommended as helpful supplemental medications, particularly for patients with hepatic congestion and secondary aldosterone rise, whereas loop diuretics are frequently used in severe TR and symptomatic right HF.⁴

The definitive therapy may require lead repositioning or removal, either surgically or percutaneously, depending on the expertise of each medical facility. Treating lead-related TR with TLE may be appealing. Given the lack of defined guidelines for the use of TLE in patients with pertinent TR, a comprehensive risk-benefit analysis is crucial. Although rare, significant damage to the TV apparatus may occur throughout TLE, with a reported incidence of 2.5% across over 2600 procedures. Furthermore, the clinical reason for stimulation or pacing when lead extraction is required must be reassessed, and alternative CIED techniques such as subcutaneous ICDs, leadless pacemakers, epicardial, His-bundle pacing, and coronary sinus lead positioning must be considered. Nonetheless, mechanical issues that result in substantial TR can still affect devices such as leadless pacemakers [1, 8, 20].

In addition to severity and irreversible TV leaflet impairment, risk for progressive tricuspid annular dilatation, right ventricular enlargement or malfunction, and right ventricular HF increased if CIED-related TR is not identified and treated quickly. Most often, these cases require surgical

valve replacement or repair. The current criteria for surgical valve repair or replacement when CIED-induced TR occurs consider the degree of regurgitation, presence of symptoms, and right ventricular functionality [20].

The 2021 ESC Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease state that valve repair is preferred over valve replacement when there is neither substantial TV degradation nor annulus dilatation. No discernible difference in durability was observed between CIED-induced and CIED-associated TR, and TV repair was still feasible in 63% of the cases with satisfactory long-term results. In 30% of the cases, TV replacement was unavoidable. Several procedures have been employed to repair the valve in patients with CIED-induced TR. In some cases, a fibrotic reaction resulting in lead encapsulation in the TV leaflet was observed and removed. Typically, this process was adequate for the leaflet to move freely [10, 21].

Therapy including transcatheter TV replacement (TTVR) or percutaneous transcatheter edge-to-edge TV repair (T-TEER) for severe TR has recently become available as a nonsurgical option to reduce TR severity in high-risk patients. TTVR in patients with CIED achieves procedural performance and TR reduction similar to those in patients without CIED [22].

Limitation

The primary limitation to the generalization of these results is the heterogeneity of the research methodologies and populations observed in the studies. This article does not restrict the standards used in each investigation, such as study design, evaluation period, imaging technique, and availability of baseline echocardiography. Nonetheless, these findings must be interpreted with caution, and certain limitations should be considered.

CONCLUSION

Patients with CIED have a higher risk of TV disorders, particularly regurgitation. CIED-related TR is recognized as a particular etiologic group because of multiple causes, including implantation, pacing, and device-related. To facilitate

the diagnosis of CIED-induced TR, candidates should undergo a comprehensive baseline echocardiogram in preparation for CIED installation and routine echocardiographic follow-ups. Medicinal treatments and percutaneous and surgical procedures are available for treating CIED-induced TR. A definitive treatment may necessitate lead repositioning or removal. Determining the precise mechanism of TR is basic for managing this illness, and determining whether corrective intervention is necessary and safe.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией этой статьи.

Вклад авторов. Авторы несут ответственность за сбор, анализ данных, редактирование рукописи.

Согласие на публикацию. От родителей пациента было получено письменное согласие на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no explicit and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Contribution of the authors. RZA and SLP are responsible for manuscript preparation, data collection, data analysis, manuscript editing, and manuscript review. SLP is responsible for concept design, final review, and as the corresponding author.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's parents for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gelves-Meza J., Lang R.M., Valderrama-Achury M.D., et al. Tricuspid regurgitation related to cardiac implantable electronic devices: an integrative review // *J Am Soc Echocardiogr.* 2022. Vol. 35, N. 11. P. 1107–1122. doi: 10.1016/j.echo.2022.08.004
- Offen S., Strange G., Playford D., et al. Prevalence and prognostic impact of tricuspid regurgitation in patients with cardiac implantable electronic devices: From the national echocardiography database of Australia // *Int J Cardiol.* 2023. Vol. 370. P. 338–344. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.160
- Husain A., Raja F.T., Fatallah A., et al. Tricuspid stenosis: An emerging disease in cardiac implantable electronic devices era. Case report and literature review // *J Cardiol Cases.* 2017. Vol. 15, N. 6. P. 190–193. doi: 10.1016/j.jccase.2017.02.003
- Addetia K., Harb S.C., Hahn R.T., et al. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019. Vol. 12, N. 4. P. 622–636. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.028

5. Nakajima H., Seo Y., Ishizu T., et al. Features of lead-induced tricuspid regurgitation in patients with heart failure events after cardiac implantation of electronic devices - A three-dimensional echocardiographic study // *Circ J*. 2020. Vol. 84, N. 12. P. 2302–2311. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0620
6. Zhang X.X., Wei M., Xiang R., et al. Incidence, risk factors, and prognosis of tricuspid regurgitation after cardiac implantable electronic device implantation: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022. Vol. 36, N. 6. P.1741–1755. doi: 10.1053/j.jvca.2021.06.025
7. Seo Y., Nakajima H., Ishizu T., et al. Comparison of outcomes in patients with heart failure with versus without lead-induced tricuspid regurgitation after cardiac implantable electronic devices implantations // *Am J Cardiol*. 2020. Vol. 130. P. 85–93. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.039
8. Andreas M., Burri H., Praz F., et al. Tricuspid valve disease and cardiac implantable electronic devices // *Eur Heart J*. 2024. Vol. 45, N. 5. P. 346–365. doi: 10.1093/eurheartj/ehad783
9. Chodór-Rozwadowska K.E., Sawicka M., Morawski S., et al. Lead-related tricuspid regurgitation and ventricle dysfunction: Current management and future perspectives // *Adv Clin Exp Med*. 2023. Vol. 32, N. 9. P. 1049–1061. doi: 10.17219/acem/159531
10. Carino D., Sala A., Zancanaro E., et al. Surgical treatment of tricuspid valve regurgitation in patients with cardiac implantable electronic devices: long-term results // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022. Vol. 62, N. 3. P. ezac239. doi: 10.1093/ejcts/ezac239
11. Stankovic I., Voigt J.U., Burri H., et al. Imaging in patients with cardiovascular implantable electronic devices: part 2—imaging after device implantation. A clinical consensus statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023. Vol. 25, N. 1. P. e33–e54. doi: 10.1093/ehjci/jead273
12. Javed N., Iqbal R., Malik J., et al. Tricuspid insufficiency after cardiac-implantable electronic device placement // *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021. Vol. 11, N. 6. P. 793–798. doi: 10.1080/20009666.2021.1967569
13. Alnaimat S., Doyle M., Krishnan K., et al. Worsening tricuspid regurgitation associated with permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation: A systematic review and meta-analysis of more than 66,000 subjects // *Heart Rhythm*. 2023. Vol. 20, N. 11. P. 1491–1501. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.07.064
14. Papageorgiou N., Falconer D., Wyeth N., et al. Effect of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on long-term mortality in patients undergoing cardiac devices implantation: > 10-year follow-up study // *Int J Cardiol*. 2020. Vol. 319. P. 52–56. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.062
15. Kanawati J., Ng A.C.C., Khan H., et al. Long-term follow-up of mortality and heart failure hospitalisation in patients with intracardiac device-related tricuspid regurgitation // *Heart Lung Circ*. 2021. Vol. 30, N. 5. P. 692–697. doi: 10.1016/j.hlc.2020.08.028
16. Safiriyu I., Mehta A., Adefuye M., et al. Incidence and prognostic implications of cardiac-implantable device-associated tricuspid regurgitation: a meta-analysis and meta-regression analysis // *Am J Cardiol*. 2023. Vol. 209. P. 203–211. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.064
17. Van De Heyning C.M., Elbarasi E., Masiero S., et al. Prospective study of tricuspid regurgitation associated with permanent leads after cardiac rhythm device implantation // *Can J Cardiol*. 2019. Vol. 35, N. 4. P. 389–395. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.014
18. Arabi P., Özer N., Ateş A.H., et al. Effects of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator electrodes on tricuspid regurgitation and right sided heart functions // *Cardiol J*. 2015. Vol. 22, N. 6. P. 637–644. doi: 10.5603/CJ.a2015.0060
19. Guigui S., Zedan A., LaPietra A., et al. Cardiovascular implantable electronic device-related tricuspid regurgitation: A multidisciplinary team approach // *J Thorac Dis*. 2020. Vol. 12, N. 5. P. 2986–2989. doi: 10.21037/jtd.2020.01.64
20. Ehra A., Task A., Members F., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European // *Heart Rhythm*. 2021. P. 1–94. doi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/35/3427/6358547?login=false>
21. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022. Vol. 75, N. 6. P. 524. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.006
22. Lurz J., Rommel K.P., Unterhuber M., et al. Safety and efficacy of transcatheter edge-to-edge repair of the tricuspid valve in patients with cardiac implantable electronic device leads // *JACC Cardiovasc Interv*. 2019. Vol. 12, N. 20. P. 2114–2116. doi: 10.1016/j.jcin.2019.05.034

REFERENCES

1. Gelves-Meza J, Lang RM, Valderrama-Achury MD, et al. Tricuspid regurgitation related to cardiac implantable electronic devices: an integrative review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(11):1107–1122. doi: 10.1016/j.echo.2022.08.004
2. Offen S, Strange G, Playford D, et al. Prevalence and prognostic impact of tricuspid regurgitation in patients with cardiac implantable electronic devices: From the national echocardiography database of Australia. *Int J Cardiol*. 2023;370:338–344. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.160
3. Husain A, Raja FT, Fatallah A, et al. Tricuspid stenosis: An emerging disease in cardiac implantable electronic devices era. Case report and literature review. *J Cardiol Cases*. 2017;15(6):190–193. doi: 10.1016/j.jccase.2017.02.003
4. Addetia K, Harb SC, Hahn RT, et al. Cardiac implantable electronic device lead-induced tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(4):622–636. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.028
5. Nakajima H, Seo Y, Ishizu T, et al. Features of lead-induced tricuspid regurgitation in patients with heart failure events after

cardiac implantation of electronic devices – A three-dimensional echocardiographic study. *Circ J*. 2020;84(12):2302–2311. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0620

6. Zhang XX, Wei M, Xiang R, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of tricuspid regurgitation after cardiac implantable electronic device implantation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(6):1741–1755. doi: 10.1053/j.jvca.2021.06.025

7. Seo Y, Nakajima H, Ishizu T, et al. Comparison of outcomes in patients with heart failure with versus without lead-induced tricuspid regurgitation after cardiac implantable electronic devices implantations. *Am J Cardiol*. 2020;130:85–93. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.05.039

8. Andreas M, Burri H, Praz F, et al. Tricuspid valve disease and cardiac implantable electronic devices. *Eur Heart J*. 2024;45(5):346–365. doi: 10.1093/eurheartj/ehad783

9. Chodór-Rozwadowska KE, Sawicka M, Morawski S, et al. Lead-related tricuspid regurgitation and ventricle dysfunction: Current management and future perspectives. *Adv Clin Exp Med*. 2023;32(9):1049–1061. doi: 10.17219/acem/159531

10. Carino D, Sala A, Zancanaro E, et al. Surgical treatment of tricuspid valve regurgitation in patients with cardiac implantable electronic devices: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62(3):ezac239. doi: 10.1093/ejcts/ezac239

11. Stankovic I, Voigt JU, Burri H, et al. Imaging in patients with cardiovascular implantable electronic devices: part 2—imaging after device implantation. A clinical consensus statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023.25(1).e33–e54. doi: 10.1093/ehjci/jead273

12. Javed N, Iqbal R, Malik J, et al. Tricuspid insufficiency after cardiac-implantable electronic device placement. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(6):793–798. doi: 10.1080/20009666.2021.1967569

13. Alnaimat S, Doyle M, Krishnan K, Biederman RWW. Worsening tricuspid regurgitation associated with permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator implantation: A systematic review and meta-analysis of more than 66,000 subjects. *Heart Rhythm*. 2023.20(11):1491–1501. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.07.064

14. Papageorgiou N, Falconer D, Wyeth N, et al. Effect of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on long-term mortality in

patients undergoing cardiac devices implantation: >10-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2020;319:52–56. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.062

15. Kanawati J, Ng ACC, Khan H, et al. Long-term follow-up of mortality and heart failure hospitalisation in patients with intracardiac device-related tricuspid regurgitation. *Heart Lung Circ*. 2021;30(5):692–697. doi: 10.1016/j.hlc.2020.08.028

16. Safiriyu I, Mehta A, Adefuye M, et al. Incidence and prognostic implications of cardiac-implantable device-associated tricuspid regurgitation: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Am J Cardiol*. 2023;209:203–211. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.09.064

17. Van De Heyning CM, Elbarasi E, Masiero S, et al. Prospective study of tricuspid regurgitation associated with permanent leads after cardiac rhythm device implantation. *Can J Cardiol*. 2019;35(4):389–395. doi: 10.1016/j.cjca.2018.11.014

18. Arabi P, Özer N, Ateş AH, et al. Effects of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator electrodes on tricuspid regurgitation and right sided heart functions. *Cardiol J*. 2015;22(6):637–644. doi: 10.5603/CJ.a2015.0060

19. Guigui S, Zedan A, LaPietra A, et al. Cardiovascular implantable electronic device-related tricuspid regurgitation: A multidisciplinary team approach. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2986–2989. doi: 10.21037/jtd.2020.01.64

20. Ehra A, Task A, Members F, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm. 2021;1–94. doi: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/35/3427/6358547?login=false>

21. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):524. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.006

22. Lurz J, Rommel KP, Unterhuber M, et al. Safety and efficacy of transcatheter edge-to-edge repair of the tricuspid valve in patients with cardiac implantable electronic device leads. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(20):2114–2116. doi: 10.1016/j.jcin.2019.05.034

ОБ АВТОРАХ

***Рана Зафира Аманда**, врач, Больница врача общей практики Айран Рая, адрес: Jl. Айран Рая № 99, Уэй Хуви, Джати Агунг, Южный Лампунг, Лампунг, Индонезия, 35131, ORCID: 0000-0002-8686-1834; e-mail: ranazhaf@gmail.com

Сиди Лаксно Пурвовийото, врач, преподаватель, кафедра кардиологии, медицинский факультет, Университет профессора доктора Хамки Мухаммадии; адрес: ул. Раден Патах № 01, RT.002/RW.006, Парунг Сераб, р-н Чиледуг, Тангеранг, Бантен, Индонезия, 13460; ORCID: 0000-0002-2959-8937, e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

ABOUT AUTHORS

* **Rana Zhafira Amanda**, MD; General Practitioner Airan Raya Hospital, address: Jl. Airan Raya No.99, Way Huwi, Jati Agung Sub-district, South Lampung, Lampung 35131; ORCID: 0000-0002-8686-1834; e-mail: ranazhaf@gmail.com

Sidhi Laksono Purwowyoto, MD, CPHM, Lecturer; Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Prof Dr Hamka Muhammadiyah University; address: Jl. Raden Patah No.01, RT.002/RW.006, Parung Serab, Ciledug Subdistrict, Tangerang City, Banten Province, 13460; ORCID: 0000-0002-2959-8937, e-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку