

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-2-72-79

ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ С ПОМОЩЬЮ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЯТОРОВ: АНАЛИЗ КРУПНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (2015 г.)

Н. В. МЕЛЬНИК

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия

Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) остается по-прежнему высокой, ежегодно в мире внезапно погибает около 3 млн человек. В течение последних тридцати лет появилась возможность профилактики ВСС с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД). За это время проведено много крупных клинических исследований, доказавших улучшение выживаемости с помощью ИКД. Последняя редакция «Рекомендаций по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти» была представлена Европейским обществом кардиологов в 2015 г. Однако на сегодняшний день остается много нерешенных проблем, связанных прежде всего с определением показаний к имплантации ИКД. Настоящий обзор анализирует имеющуюся доказательную базу и освещает современный этап применения ИКД в клинической практике.

Ключевые слова: имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, внезапная сердечная смерть, клинические рекомендации

Для цитирования: Мельник Н. В. Профилактика внезапной сердечной смерти с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов: анализ крупных клинических исследований и рекомендаций Европейского общества кардиологов (2015 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 72-79. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-72-79

PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH BY IMPLANTABLE CARДИОВЕРТЕР-DEFIBRILLATORS: ANALYSIS OF LARGE-SCALE CLINICAL TRIALS AND RECOMMENDATIONS OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (2015)

N. V. MELNIK

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The frequency of sudden cardiac death remains still high, globally every year 3 mln. people suddenly die. During last thirty years it has been possible to prevent sudden cardiac death by using implantable cardioverter-defibrillators. For all this time the number of large clinical trials has been conducted confirming the improved survival when using implantable cardioverter-defibrillators. The last edition of Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death was presented by European Society of Cardiology in 2015. However there are a lot of unsolved problems first of all related to indications for implantation of cardioverter-defibrillators. This review analyzes the existing evidences and depicts the current use of implantable cardioverter-defibrillators in the clinical practice.

Key words: implantable cardioverter-defibrillators, sudden cardiac death, clinical recommendations

For citations: Melnik N.V. Prevention of sudden cardiac death by implantable cardioverter-defibrillators: analysis of large-scale clinical trials and recommendations of European Society of Cardiology (2015). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 2, P. 72-79. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-72-79

Ежегодно от внезапной сердечной смерти (ВСС) во всем мире погибает около 3 млн человек [9]. Частота ВСС составляет от 50 до 100 случаев на 100 тыс. населения в год (в США это 180–450 тыс. случаев в год) [8]. Причем ВСС является ведущей причиной смертности у лиц моложе 50 лет [29]. Реанимационные мероприятия, по самым оптимистичным данным, оказываются эффективными лишь в 7,9% случаев ВСС [22]. Таким образом, поиск возможностей предотвратить ВСС по-прежнему остается одной из главных проблем современной кардиологии. В настоящее время в профилактике ВСС главную роль играют меры, направленные на выявление сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с высоким риском внезапной смерти, такой как ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, аритмогенная дисплазия правого желудочка, наследственные каналопатии (синдром

удлиненного и короткого интервала QT, синдром Бругада и др.) [23]. Внедрение в клиническую практику имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) позволяет в большинстве случаев эффективно и своевременно купировать жизнеугрожающие тахиаритмии, которые чаще всего и являются причиной ВСС. К сожалению, в 50% случаев ВСС наступает у людей без предшествующего анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Поэтому другой важной задачей современной медицины является определение пациентов группы высокого риска ВСС, у которых имплантация кардиовертера-дефибриллятора была бы наиболее оправдана.

Первая имплантация кардиовертера-дефибриллятора была выполнена в 1980 г. группой врачей в составе M. Mirowski, M. Mover, V. Gott, P. Reid, M. Weisfeldt, L. Watkins в госпитале им. Джона Хопкинса в Балтиморе. С этого времени произошли значительные изменения как в конструкции самих

приборов, так и в методике имплантации (первые имплантации выполняли с помощью торакотомии, а сам аппарат располагался в подкожной клетчатке передней брюшной стенки). Модификация устройств, появление в 1986 г. эндокардиальных электродов, дальнейшее уменьшение размеров приборов и снижение их стоимости обеспечили возможность широкого внедрения ИКД в клиническую практику. К 2008 г. ежегодно в мире имплантировали около 150 000 ИКД [11]. Однако у большого количества пациентов не происходит срабатываний ИКД. Так, по данным М. Merchant и Р. Jones, 63% пациентов к моменту замены ИКД не получали ни одного разряда [15]. С другой стороны, часть пациентов, в связи с тяжестью состояния или наличием конкурирующих заболеваний, не выживают даже в течение 1 года, несмотря на наличие ИКД [25]. Поэтому определение показаний для имплантации ИКД все еще остается сложной задачей. Большинство современных работ и рекомендаций основано на опыте первых крупных исследований по ИКД-терапии, анализу которых посвящен настоящий обзор.

В 1985 г. ИКД были одобрены FDA (US Food and Drug Administration), что послужило отправной точкой их внедрения в клиническую практику. Изначально ИКД имплантировали с целью вторичной профилактики ВСС пациентам с пароксизмами жизнеугрожающих желудочковых тахикардий при неэффективности медикаментозной терапии или пациентам, пережившим клиническую смерть вследствие желудочковых аритмий. Это были исследования, предпринятые в 1980–1988 гг. у небольших групп пациентов по 60–70 человек, результаты которых подтвердили эффективность ИКД в лечении фатальных аритмий [7]. В 1990–1993 гг. был проведен ряд крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследований по изучению первичной профилактики ВСС с использованием ИКД: MUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial), MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) и CABG-Patchtrial (Coronary-Artery Bypass Graft Patchtrial), а также по изучению возможности ИКД по вторичной профилактике ВСС: AVID (Antiarrhythmic drugs Versus Implantable Defibrillator), CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) и CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg).

Исследования по применению ИКД для вторичной профилактики ВСС. Исследования по вторичной профилактике ВСС проводили в 1990-х годах среди пациентов, уже перенесших фибрилляцию желудочков или гемодинамически значимую желудочковую тахикардию. Конечной точкой считали общую смертность в группах пациентов с ИКД и медикаментозной терапии, среднее время наблюдения составило $2,3 \pm 1,9$ года. Достоверное различие в пользу применения ИКД было получено только в исследовании AVID (1 016 человек, из которых 507 пациентов были с ИКД) [28]. Чаще всего в ка-

честве антиаритмической медикаментозной терапии назначали амиодарон. В исследовании CASH (288 человек, 99 ИКД) отдельную группу составили пациенты, получавшие метопролол ($n = 97$). Различий в выживаемости пациентов, получавших кордарон и β -блокатор, не наблюдалось [6]. Особенностью данного исследования также явилось более высокое среднее значение фракции выброса – $46 \pm 19\%$ по сравнению с $32 \pm 13\%$ в AVID и $34,3 \pm 14,4\%$ в CIDS ($n = 659$, 328 с ИКД) [14]. Несмотря на то что только в одном исследовании снижение общей летальности было статистически значимым, при проведении метаанализа исследований AVID, CIDS и CASH было показано достоверное снижение общей летальности в группе ИКД с 12,3% в год до 8,8%, при этом относительный риск аритмической смерти снижался на 50%, а общей – на 28%. Причем особенно сильно это различие в выживаемости наблюдалось среди пациентов с фракцией выброса 35% и менее ($p = 0,011$) [5]. Кроме того, следует отметить, что выборки пациентов в исследованиях по вторичной профилактике ВСС с помощью ИКД формировались независимо от характера основного заболевания, хотя большинство пациентов страдали ишемической болезнью сердца (81% AVID, 80% CIDS, 73% CASH).

Исследования по применению ИКД для первичной профилактики ВСС. Так как наличие в анамнезе инфаркта миокарда ассоциируется с повышенным риском аритмических событий и летального исхода, первые работы по изучению эффективности ИКД-терапии для первичной профилактики ВСС проводили именно в этой группе больных. Исследование MUSTT (1990–1996 гг.) оценивало влияние антиаритмической терапии, подобранной с помощью электрофизиологического исследования (ЭФИ), на аритмическую смертность у пациентов с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса (40% и менее) [18]. Критерием включения также было наличие в анамнезе эпизодов гемодинамически незначимой неустойчивой желудочковой тахикардии. Всем пациентам проводили внутрисердечное ЭФИ, если удавалось индуцировать устойчивую желудочковую тахикардию, пациентов включали в исследование. Из 2 202 больных, обследованных с помощью ЭФИ, было отобрано 704 пациента. Контрольную группу без антиаритмической терапии составили 353 человека, 351 получал антиаритмическую терапию (161 ИКД и 158 – медикаментозную терапию, подобранную с помощью ЭФИ). Частота общей и аритмической смертности была статистически значимо меньше в группе пациентов с антиаритмической терапией по сравнению с контрольной группой. Особенно сильные различия в выживаемости наблюдались между пациентами с ИКД и медикаментозной терапией: общая летальность в группе ИКД за 5 лет – 24%, в группе медикаментозной терапии – 55%; аритмическая смертность 9 и 37% соответственно ($p < 0,001$), при этом в группе контроля общая

смертность составила 48%. Обращает на себя внимание тот факт, что в качестве медикаментозной терапии большинство пациентов (91 человек) получали антиаритмические препараты I класса. Таким образом, результаты данного исследования вновь подтвердили преимущество ИКД в снижении летальности, даже по сравнению с антиаритмической терапией под контролем ЭФИ.

Исследование MADIT ($n = 196$, 95 ИКД) изучало похожую группу пациентов с ишемической болезнью сердца и сниженной фракцией выброса ($\leq 35\%$), неустойчивой желудочковой тахикардией в анамнезе и индуцируемой устойчивой желудочковой тахикардией при проведении ЭФИ [17]. Общая летальность в группе пациентов с ИКД была достоверно ниже, чем в контрольной группе (15 случаев и 39 соответственно, ОШ 0,46; ДИ 0,26–0,82, $p = 0,009$). Кроме того, авторам исследования удалось выделить 3 фактора, при наличии которых польза от ИКД была максимальной: фракция выброса менее 26%, длительность комплекса QRS более 120 мс и наличие клинической картины сердечной недостаточности [19]. Именно в этих группах пациентов смертность была выше в случае отсутствия ИКД ($p = 0,002$). Хотя исследование MADIT не планировалось как пилотное, но достаточно небольшая выборка пациентов и многообещающие результаты исследования привели к тому, что в 1997 г. началось новое крупное исследование MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) [16]. Отличием от двух вышеописанных работ (MUSTT и MADIT I) стало в первую очередь то, что при наборе пациентов внутрисердечное ЭФИ с индукцией устойчивых желудочковых нарушений ритма не проводили. Критериями включения в исследование служили: постинфарктный кардиосклероз и фракция выброса 30% и менее. За 4 года (1997–2001 гг.) было набрано 1 232 пациента, из которых 742 больных – с ИКД, 490 пациентам назначали оптимальную медикаментозную терапию. При анализе полученных результатов наблюдали значительное снижение общей смертности в группе пациентов с ИКД (ОШ 0,69; ДИ 0,51–0,93, $p = 0,016$). Интересным представляется тот факт, что в отличие от исследования MADIT I, где разница в выживаемости пациентов отмечалась в течение первых месяцев после рандомизации, в исследовании MADIT II кривые выживаемости Каплана – Майера начинали различаться только после 9 мес. от момента включения пациентов в исследование. Авторы называли несколько возможных причин этого явления: более современная медикаментозная терапия в группе пациентов без ИКД, с одной стороны, и отсутствие в критериях включения положительного ЭФИ теста, с другой. Однако 593 пациентам из группы ИКД перед имплантацией все же было проведено ЭФИ, причем у 36% удалось индуцировать желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков. Но при дальнейшем наблюдении оказалось, что у пациентов, которым не удавалось индуцировать аритмии

при ЭФИ, чаще возникали срабатывания ИКД по поводу фибрилляции желудочков, а среди лиц с индуцированными при ЭФИ аритмиями – по поводу желудочковых тахикардий. Таким образом, отрицательные данные ЭФИ не коррелировали с риском жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Летальность в группе пациентов с ИКД в течение 2 лет в исследовании MADIT II, как и в исследовании MUSTT, была достаточно низкой и составила 10%, что свидетельствовало об улучшении выживаемости пациентов с ИКД, но при долгосрочном наблюдении уровень летальности остался высоким, и это, возможно, обусловлено общей тяжестью состояния пациентов [10, 18]. Общая летальность за 8 лет в группе ИКД составила 49%, в контрольной группе – 62%. Вероятность мотивированного срабатывания ИКД в данном исследовании была одной из максимальных по сравнению с другими наблюдениями – 40% в течение 4 лет, что привело к широкому использованию критериев включения в MADIT II для определения показаний и отбора пациентов на имплантацию ИКД [10]. Результаты данного исследования во многом легли в основу рекомендаций по применению ИКД с целью первичной профилактики ВСС.

Последним из когорты исследований начала 1990-х годов было исследование CABG-Patchtrial (Coronary-Artery Bypass Graft Patchtrial) [4]. Оно значительно отличается от остальных работ. Во-первых, авторы изучали выживаемость в группе пациентов после коронарного шунтирования, имеющих ФВ менее 36% и наличие поздних потенциалов желудочков на ЭКГ высокого разрешения. Во-вторых, у пациентов в группе ИКД проводилась имплантация эпикардимального кардиовертера-дефибриллятора одновременно с коронарным шунтированием. В исследование было включено 900 пациентов, из них 446 – в группе ИКД. К концу периода наблюдения (32 ± 16 мес.) был зарегистрирован 101 летальный исход в группе ИКД и 95 – в контрольной группе (ОШ 1,07; ДИ 0,81–1,42). Таким образом, разницы в выживаемости между двумя группами не отмечено. Несомненно, что сравнивать результаты CABG-Patchtrial с другими исследованиями достаточно сложно, учитывая особенности набора пациентов, однако общая смертность в обеих группах в течение 2 лет была достаточно низкой и составила 18%, даже несмотря на то, что 44 пациента (24 с ИКД и 20 без) скончались в течение 30 дней от включения в исследование, тогда как летальность среди пациентов контрольной группы в исследовании MUSTT в течение 2 лет была 28% [18]. Данное различие, вероятно, обусловлено положительным влиянием реваскуляризации миокарда.

Поскольку во многих клинических исследованиях снижение фракции выброса значимо коррелировало с высоким риском аритмических событий и с лучшей эффективностью от применения ИКД-терапии, эти данные послужили поводом к началу в 1997 г. нового крупного исследования SCD-HeFT

(Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) [3]. Критериями включения в исследование являлись: наличие компенсированной сердечной недостаточности II–III ФК по NYHA и фракция выброса 35% и менее. Всего за 4 года (с 1997 по 2001 г.) был набран 2 521 человек (1 310 пациентов с ишемической и 1 211 – с неишемической кардиомиопатией), распределение больных по виду терапии (плацебо, амиодарон или ИКД) было равномерным. Использовались однокамерные дефибрилляторы, в качестве терапии программировались только шоки, что позволило сделать группу пациентов с ИКД более однородной. Летальность в группе плацебо составила 29% (244 человека), в группе амиодарона – 28% (240 случаев) и 22% – в группе ИКД (182 пациента). Таким образом, не наблюдалось различия в выживаемости у пациентов, получавших амиодарон, по сравнению с плацебо, тогда как в группе пациентов с ИКД отмечалось снижение общей смертности (ОШ 0,77; ДИ 0,62–0,96, $p = 0,007$). Причем существенная разница в уровне летальности отмечена в зависимости от этиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, за 5 лет у пациентов с ишемической болезнью сердца в группе плацебо летальность составила 43,2%, в группе ИКД – 35,9% ($p = 0,05$), а для остальных пациентов – 21,4% при наличии ИКД и 27,9% без него ($p = 0,06$). Также выявлена существенная разница исходов между пациентами с различной тяжестью сердечной недостаточности: у пациентов с III ФК не наблюдалось различия в выживаемости между группами ИКД и плацебо (ОШ 1,16; ДИ 0,84–1,61), а в группе терапии амиодароном смертность таких пациентов была выше, чем в группе плацебо (ОШ 1,44; ДИ 1,05–1,97). При наблюдении в течение 10 лет смертность среди пациентов с ишемической кардиомиопатией была 64%, неишемической – 43%, при наличии ХСН II ФК летальность составила 47%, III ФК – 70% [24]. Интересно также отметить, что из 829 пациентов с ИКД разряд дефибриллятора в течение 5 лет получили всего 259 (31%) человек, из них только 177 (21%) человек по поводу желудочковой тахикардии высокой частоты или фибрилляции желудочков [3].

Изучение эффективности ИКД-терапии в отдельных группах пациентов. Ряд исследований был посвящен изучению эффективности ИКД-терапии у больных в раннем постинфарктном периоде. К ним можно отнести следующие РКИ: DINAMIT (Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial), проведенное в 1998–2003 гг., и IRIS (Immediate Risk-Stratification Improves Survival), проходившее в 1999–2007 гг. [2, 12]. В исследовании DINAMIT ($n = 633$, 315 ИКД) включали пациентов через 6–40 дней после инфаркта миокарда с ФВ $\leq 35\%$, а также имевших, по данным суточного мониторирования ЭКГ, признаки вегетативного дисбаланса (SDNN ≤ 70 мс или средняя ЧСС в течение суток ≥ 80 /мин). Среднее время наблюдения составило 30 ± 13 мес. Различий в общей летальности

среди пациентов не было (ОШ 1,08; ДИ 0,76–1,55, $p = 0,66$), однако в группе пациентов с ИКД аритмическая смертность была ниже (12 случаев против 29 в контрольной группе, ОШ 0,42; ДИ 0,22–0,83, $p = 0,009$), что нивелировалось более высокой частотой смертности от других кардиальных причин в этой группе больных [2]. Подобные данные были получены также в более крупном исследовании IRIS ($n = 898$, 445 ИКД) [12]. В него были включены пациенты в течение 31 дня после инфаркта миокарда, имевшие ФВ 40% и менее и ЧСС более 90/мин на ЭКГ, зарегистрированной впервые от момента болей (но не позднее 48 ч от начала инфаркта) или в случае наличия, по данным суточного мониторирования ЭКГ, неустойчивой желудочковой тахикардии. За время наблюдения (среднее – 37 мес.) 117 пациентов умерли в группе контроля и 116 – в группе ИКД, различие в общей смертности между группами не наблюдалось (ОШ 1,04; ДИ 0,81–1,35, $p = 0,15$) [12].

В других работах проводили анализ эффективности ИКД-терапии у пациентов с неишемической кардиомиопатией: CAT (The Cardiomyopathy Trial) [26], AMIOVIRT (Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Randomized Trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia) [1] и DEFINITE (Defibrillators in nonischemic cardiomyopathy treatment evaluation) [27]. Небольшое исследование CAT ($n = 104$, 50 ИКД) проводили в 1991–1997 гг. среди пациентов с недавно развившейся (не более 9 мес.) дилатационной кардиомиопатией и сниженной фракцией выброса ($\leq 35\%$) II и III ФК по NYHA. Смертность в течение 1-го года оказалось значительно ниже ожидаемой – 4 человека с ИКД и 2 – в контрольной группе, в связи с чем исследование было ограничено малой выборкой пациентов. В течение $5,5 \pm 2,2$ года наблюдения умерло 13 пациентов в группе ИКД и 17 – в контрольной группе, выживаемость за 2, 4 года и 6 лет у пациентов с ИКД составила 92, 86, 73% соответственно по сравнению с 93, 88 и 68% в контрольной группе ($p = 0,554$) [26]. Таким образом, в исследовании CAT в группе пациентов с ИКД не отмечено улучшения прогноза. Похожие результаты продемонстрированы в исследовании AMIOVIRT (1996–2001 гг.) [1]. В нем также оценивали выживаемость пациентов с дилатационной кардиомиопатией и фракцией выброса менее 36%, дополнительным критерием включения было наличие в анамнезе неустойчивой бессимптомной желудочковой тахикардии. В группу ИКД включен 51 человек, в контрольную группу – 52 пациента, получавших амиодарон. Трехлетняя выживаемость также была высокой и составила 89%, вновь не было выявлено преимуществ имплантации ИКД по сравнению с медикаментозной терапией. Другие данные были получены в исследовании DEFINITE ($n = 468$, 229 ИКД) [27]. Критериями включения были наличие дилатационной кардиомиопатии, ФВ менее

36%, клинической картины сердечной недостаточности и аритмии по данным суточного мониторинга ЭКГ (неустойчивой желудочковой тахикардии или желудочковой экстрасистолии не менее 100/ч). В ходе исследования выявлено снижение общей смертности пациентов с ИКД (28 случаев по сравнению с 40 в группе контроля), однако оно оказалось статистически недостоверным (ОШ 0,65; ДИ 0,40–1,06, $p = 0,08$). Стоит также отметить, что только 41 пациент получил мотивированный разряд дефибриллятора, всего же был зарегистрирован 91 разряд ИКД [27].

Новые исследования по применению ИКД.

В последнее время происходит постоянное техническое совершенствование дефибрилляторов. Одной из относительно недавних инноваций стало использование удаленного мониторинга, позволяющего передавать информацию, регистрируемую прибором в режиме, близком к реальному времени. Подобные системы есть у большинства производителей ИКД и аппаратов для сердечно-респираторной терапии (СРТ). Данные одной из систем использовали в исследовании ALTITUDE (2006–2009 гг.) [13]. В нем анализировали информацию, полученную дистанционно от 69 556 пациентов и данные 116 222 пациентов, проходивших контрольные визиты в клиниках. Наблюдалась высокая выживаемость в течение 1-го года – 92% для пациентов с ИКД, 88% – для пациентов с приборами СРТ-Д (СРТ с функцией дефибриллятора) и 82% – с аппаратами СРТ, причем выживаемость была выше у пациентов, наблюдаемых дистанционно (для пациентов с ИКД ОШ 0,56; ДИ 0,47–0,67, $p < 0,0001$; для пациентов с СРТ-Д ОШ 0,45; ДИ 0,39–0,53, $p < 0,0001$). У 3 018 пациентов с приборами для дистанционного наблюдения (2 815 СРТ-Д и 203 ИКД) также имелась возможность передавать данные о массе тела и уровне артериального давления. У пациентов с СРТ-Д этой группы отмечен самый низкий уровень летальности по сравнению с другими пациентами с СРТ-Д (ОШ 0,9, $p < 0,01$). Частота срабатывания дефибриллятора в течение первого года была 14% как в группе ИКД, так и СРТ-Д, из которых 8% срабатываний были мотивированные, 6% – немотивированные. В случае 5-летнего наблюдения частота обоснованных шоков возрастала до 23%, необоснованных шоков – 16% для ИКД и 17% для СРТ-Д. Наиболее частой причиной необоснованных шоков (30% всех срабатываний) являлись фибрилляция/трепетание предсердий (13%) и наджелудочковая/синусовая тахикардия (13%). Наличие срабатывания ИКД или СРТ-Д ассоциировалось с повышенным риском летального исхода, причем у лиц с ИКД он был максимальным при возникновении мотивированных и немотивированных шоков (ОШ 2,62; ДИ 1,52–4,53), у больных с СРТ-Д – только мотивированных шоков (ОШ 2,09; ДИ 1,21–3,60) [13]. Однако это только первые результаты исследования ALTITUDE, анализ полученной информации продолжается.

Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов (2015 г.) по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС. В результате обобщения информации, полученной в клинических исследованиях, формируются рекомендации по применению того или иного метода диагностики и лечения. Показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора периодически дополняются, но есть несколько обязательных условий, которые остаются неизменными. В первую очередь это назначение оптимальной медикаментозной терапии по поводу основного заболевания и приверженность пациента к лечению. Так, для больных с хронической сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией (ФВ ≤ 35 –40%) для снижения общей смертности и ВСС рекомендована терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (в случае непереносимости – антагонистами рецептора ангиотензина II), β -блокаторами и антагонистами альдостероновых рецепторов (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В рекомендациях 2015 г. указан минимальный срок медикаментозной терапии – 3 мес. Вторым, более сложным условием, является ожидаемая продолжительность жизни более 1 года с хорошим функциональным статусом, т. е. отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. Следует также иметь в виду, что не все пациенты соглашаются на имплантацию ИКД. Поэтому в последних рекомендациях подчеркивается необходимость обсуждать вопрос качества жизни с ИКД со всеми пациентами перед имплантацией (I класс рекомендаций, уровень доказательности C).

Вторичная профилактика ВСС с помощью ИКД при зарегистрированной фибрилляции желудочков или гемодинамически значимой желудочковой тахикардии имеет I класс рекомендаций и максимальный уровень доказательности A, если их причина является необратимой или они зарегистрированы не в первые 48 ч развития инфаркта миокарда. Такой же класс рекомендаций имеет первичная профилактика у пациентов с клиникой ХСН II–III ФК по NYHA и ФВ $\leq 35\%$, уровень доказательности A в случае наличия ишемической болезни сердца (не менее 6 нед. после инфаркта миокарда), B – при некоронарогенной патологии. Имплантация СРТ-Д рекомендована при наличии на ЭКГ блокады левой ножки пучка Гиса, если ФВ $\leq 30\%$ и QRS ≥ 130 мс (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); если ФВ $\leq 35\%$, то при длительности QRS > 150 мс (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) или QRS 120–150 мс (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Также самый высокий класс рекомендаций присвоен проведению катетерной абляции у пациентов с ИКД с целью уменьшения количества шоков. В случае электрического шторма или рецидивирующей желудочковой тахикардии (ЖТ) рекомендовано неотложное проведение абляции (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Катетерная абляция также показана при возникновении устойчивых ЖТ, требующих разряда дефибриллятора, при впервые возникшей ЖТ – класс рекомендаций и уровень доказательности IIa B, при повторных разрядах – I B. Наилучший эффект от радиочастотной катетерной абляции ожидается у пациентов с ишемической кардиомиопатией, в остальных случаях альтернативой является назначение амиодарона. По-прежнему не рекомендуется имплантация ИКД ранее 40 дней после развития инфаркта миокарда (класс рекомендаций III, уровень доказательности A), а также проведение в эти сроки неинвазивных тестов по оценке риска ВСС: анализа микровольтной альтернации Т-зубца, поздних потенциалов желудочков, вариабельности сердечного ритма (класс рекомендаций III, уровень доказательности B). Напротив, после «свежего» инфаркта миокарда рекомендован контроль в динамике фракции выброса – ранний (до выписки), а также через 6–12 нед. после инфаркта миокарда (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Согласно Европейским рекомендациям 2015 г., амиодарон не следует назначать пациентам с бессимптомными неустойчивыми ЖТ и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (класс рекомендаций III, уровень доказательности A). Во всех остальных случаях он может быть использован для снижения риска возникновения желудочковых аритмий, например, для уменьшения количества разрядов ИКД у пациентов с ДКМП (класс рекомендаций Ia, уровень доказательности C), при наличии показаний к ИКД, но отсутствии возможности его имплантации (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C), при возникновении устойчивых мономорфных ЖТ на фоне ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). Для пациентов, страдающих каналопатиями (син-

дром короткого QT-интервала, синдром Бругада), показанием к имплантации ИКД для первичной профилактики ВСС является наличие зарегистрированной спонтанной устойчивой ЖТ (класс рекомендаций I, уровень доказательности C). Также зарегистрированная полиморфная ЖТ типа «пируэт» с коротким интервалом сцепления является показанием к имплантации ИКД (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

Европейские рекомендации 2015 г. по профилактике ВСС отдельно обсуждают возможности носимых кардиовертеров-дефибрилляторов. Носимый кардиовертер-дефибриллятор представляет собой жилет, в котором расположены электроды и наружный дефибриллятор. Использование данных устройств целесообразно в случае, если у пациента нет показаний для имплантации ИКД, но временно существует риск развития жизнеугрожающих аритмий (ранний постинфарктный период, ожидание трансплантации сердца, острый миокардит, послеодовая кардиомиопатия), класс рекомендаций IIb, уровень C.

Таким образом, современные клинические рекомендации по применению ИКД для профилактики ВСС опираются на результаты работ, выполненных в 1990-х и в начале 2000-х годов по изучению их эффективности. Однако стремительное развитие медицинских технологий, а также новые данные, полученные при анализе национальных регистров больных с ИКД, обозначили ряд проблем в применении этого метода лечения. Прежде всего речь идет о необходимости уточнения показаний к имплантации ИКД. Можно надеяться, что научные исследования, проводимые в настоящее время (ALTIMUDE, REFINE-ICD, PRESERVE-EF), позволят как улучшить стратификацию риска ВСС, так и повысить эффективность применения ИКД-терапии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bansch D., Antz M., Boczor S., Volkmer M., Tebbenjohanns J., Seidl K. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT) // *Circulation*. – 2002. – Vol. 10. – P. 1453–1458.
2. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B., Poole J. E. Long-term Follow-up in the Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial (SCD-HEFT) // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – P. 1579.
3. Bardy G. H., Lee K. L., Mark D. B., Poole J. E., Packer D. L., Boineau R. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 3. – P. 225–237.
4. Bigger J. T. Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 22. – P. 1569–1575.
5. Buxton A. E., Lee K. L., Fisher J. D., Josephson M. E., Prystowsky E. N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 1882–1890.
6. Connolly S. J., Gent M., Roberts R. S., Dorian P., Roy D., Sheldon R. S. et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the

REFERENCES

1. Bansch D., Antz M., Boczor S., Volkmer M., Tebbenjohanns J., Seidl K. et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation*, 2002, vol. 10, pp. 1453–1458.
2. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E. Long-term Follow-up in the Sudden Cardiac Death Heart Failure Trial (SCD-HEFT). *Heart Rhythm*, 2012, vol. 9, pp. 1579.
3. Bardy G.H., Lee K.L., Mark D.B., Poole J.E., Packer D.L., Boineau R. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 352, no. 3, pp. 225–237.
4. Bigger J.T.Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 337, no. 22, pp. 1569–1575.
5. Buxton A.E., Lee K.L., Fisher J.D., Josephson M.E., Prystowsky E.N., Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, vol. 341, pp. 1882–1890.
6. Connolly S.J., Gent M., Roberts R.S., Dorian P., Roy D., Sheldon R.S. et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the

- implantable cardioverter defibrillator against amiodarone // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1297–1302.
7. Connolly S. J., Hallstrom A. P., Cappato R., Schron E. B., Kuck K. H., Zipes D. P. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmic vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 2071–2078.
 8. Deo R., Albert C. M. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 4. – P. 620–637.
 9. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva 2011. Available at: http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/images/CVD_Health/Global_CVD_Atlas.pdf
 10. Goldenberg I., Gillespie J., Moss A. J., Hall W. J., Klein H., McNitt S. et al. Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 13. – P. 1265–1271.
 11. Greenspon A. J., Patel J. D., Lau E., Ochoa J. A., Frisch D. R., Ho R. T. et al. 16-Year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008 Infection Trends for Pacemakers and ICDs // *JACC*. – 2011. – Vol. 58, № 10. – P. 1001–1006.
 12. Hohnloser S. H., Kuck K. H., Dorian P., Roberts R. S., Hampton J. R., Hatala R. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2481–2488.
 13. Kadish A., Dyer A., Daubert J. P., Quigg R., Estes N. A., Anderson K. P. et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2151–2158.
 14. Kuck K. H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH) // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 748–754.
 15. Merchant F. M., Jones P., Wehrenberg S., Lloyd M. S., Saxon L. A. <http://jah.ahajournals.org/content/3/6/e001289.full> - aff-3 Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338723/>
 16. Moss A. J. MADIT-I and MADIT-II // *Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14 (9 Suppl.). – P. S96–S98.
 17. Moss A. J., Fadd Y., Zareba W., Cannom D. S., Hall W. J. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 516–520.
 18. Moss A. J., Hall W. J., Cannom D. S., Daubert J. P., Higgins S. L., Klein H. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1933–1940.
 19. Moss A. J., Zareba W., Hall W. J., Klein H., Wilber D. J., Cannom D. S. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 12. – P. 877–883.
 20. Myerburg R. J., Kessler K. M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk // *Circulation*. – 1992. – Vol. 85. – P. 10–12.
 21. Myerburg R. J., Luceri R. M., Thurer R., Cooper D. K., Zaman L., Interian A. et al. Time to first shock and clinical outcome in patients receiving an automatic implantable cardioverter-defibrillator // *JACC*. – 1989. – Vol. 14, № 2. – P. 508–514.
 22. Nichol G., Thomas E., Callaway C. W., Hedges J., Powell J. L., Aufderheide T. P. et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300. – P. 1423–1431.
 23. Priori S. G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 41. – P. 2793–2867.
 24. Saxon L. A., Hayes D. L., Gilliam F. R., Heidenreich P. A., Day J., Seth M. et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTTITUDE survival study // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 23. – P. 2359–2367.
 25. Stein K. M., Mittal S., Gilliam F. R., Gilligan D. M., Zhong Q., Kraus S. M. et al. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients // *Europace*. – 2009. – Vol. 11, № 6. – P. 734–440.
 - implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 2000, vol. 101, pp. 1297-1302.
 7. Connolly S.J., Hallstrom A.P., Cappato R., Schron E.B., Kuck K.H., Zipes D.P. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmic vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*, 2000, vol. 21, pp. 2071-2078.
 8. Deo R., Albert C.M. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*, 2012, vol. 125, no. 4, pp. 620-637.
 9. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva 2011. Available at: http://www.world-heart-federation.org/fileadmin/user_upload/images/CVD_Health/Global_CVD_Atlas.pdf
 10. Goldenberg I., Gillespie J., Moss A.J., Hall W.J., Klein H., McNitt S. et al. Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation*, 2010, vol. 122, no. 13, pp. 1265-1271.
 11. Greenspon A.J., Patel J.D., Lau E., Ochoa J.A., Frisch D.R., Ho R.T. et al. 16-Year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008 Infection Trends for Pacemakers and ICDs. *JACC*, 2011, vol. 58, no. 10, pp. 1001-1006.
 12. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Dorian P., Roberts R.S., Hampton J.R., Hatala R. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 2481-2488.
 13. Kadish A., Dyer A., Daubert J.P., Quigg R., Estes N.A., Anderson K.P. et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, pp. 2151-2158.
 14. Kuck K.H., Cappato R., Siebels J., Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*, 2000, vol. 102, pp. 748-754.
 15. Merchant F.M., Jones P., Wehrenberg S., Lloyd M.S., Saxon L. A. <http://jah.ahajournals.org/content/3/6/e001289.full> - aff-3 Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014, vol. 3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338723/>
 16. Moss A.J. MADIT-I and MADIT-II. *Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003, vol. 14 (9 suppl.), pp. S96-S98.
 17. Moss A.J., Fadd Y., Zareba W., Cannom D.S., Hall W.J. Survival benefit with an implanted defibrillator in relation to mortality risk in chronic coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 2001, vol. 88, pp. 516-520.
 18. Moss A.J., Hall W.J., Cannom D.S., Daubert J.P., Higgins S. L., Klein H. et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N. Engl. J. Med.*, 1996, vol. 335, pp. 1933-1940.
 19. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J., Klein H., Wilber D.J., Cannom D.S. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 346, no. 12, pp. 877-883.
 20. Myerburg R.J., Kessler K.M., Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. *Circulation*, 1992, vol. 85, pp. 10-12.
 21. Myerburg R.J., Luceri R.M., Thurer R., Cooper D.K., Zaman L., Interian A. et al. Time to first shock and clinical outcome in patients receiving an automatic implantable cardioverter-defibrillator. *JACC*, 1989, vol. 14, no. 2, pp. 508-514.
 22. Nichol G., Thomas E., Callaway C.W., Hedges J., Powell J.L., Aufderheide T.P. et al. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*, 2008, vol. 300, pp. 1423-1431.
 23. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2015, vol. 36, no. 41, pp. 2793-2867.
 24. Saxon L.A., Hayes D.L., Gilliam F.R., Heidenreich P.A., Day J., Seth M. et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTTITUDE survival study. *Circulation*, 2010, vol. 122, no. 23, pp. 2359-2367.
 25. Stein K.M., Mittal S., Gilliam F.R., Gilligan D.M., Zhong Q., Kraus S.M. et al. Predictors of early mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Europace*, 2009, vol. 11, no. 6, pp. 734-440.

26. Steinbeck G., Andresen D., Seidl K., Brachmann J., Hoffmann E., Wojciechowski D. et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1427–1436.
27. Strickberger S. A., Hummel J. D., Bartlett T. G., Frumin H. I., Schuger C. D., Beau S. L. et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia–AMIOVIRT // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1707–1712.
28. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 1576–1583. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199711273372202>
29. Zheng Z.-J., Croft J., Giles W., Mensah G. Clinical investigation and reports sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998 // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2158–2163.
26. Steinbeck G., Andresen D., Seidl K., Brachmann J., Hoffmann E., Wojciechowski D. et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, pp. 1427-1436.
27. Strickberger S.A., Hummel J.D., Bartlett T.G., Frumin H.I., Schuger C.D., Beau S.L. et al. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia–AMIOVIRT. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 41, pp. 1707-1712.
28. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 337, pp. 1576-1583. Available at: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199711273372202>
29. Zheng Z.J., Croft J., Giles W., Mensah G. Clinical investigation and reports sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*, 2001, vol. 104, pp. 2158-2163.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Мельник Наталья Валерьевна

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
ассистент кафедры факультетской терапии № 1,
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: natali-m05@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Natalya V. Melnik

First I.M. Sechenov Moscow State Medical University
Assistant of Faculty Therapy Department no. 1,
8, Bd. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991.
E-mail: natali-m05@mail.ru